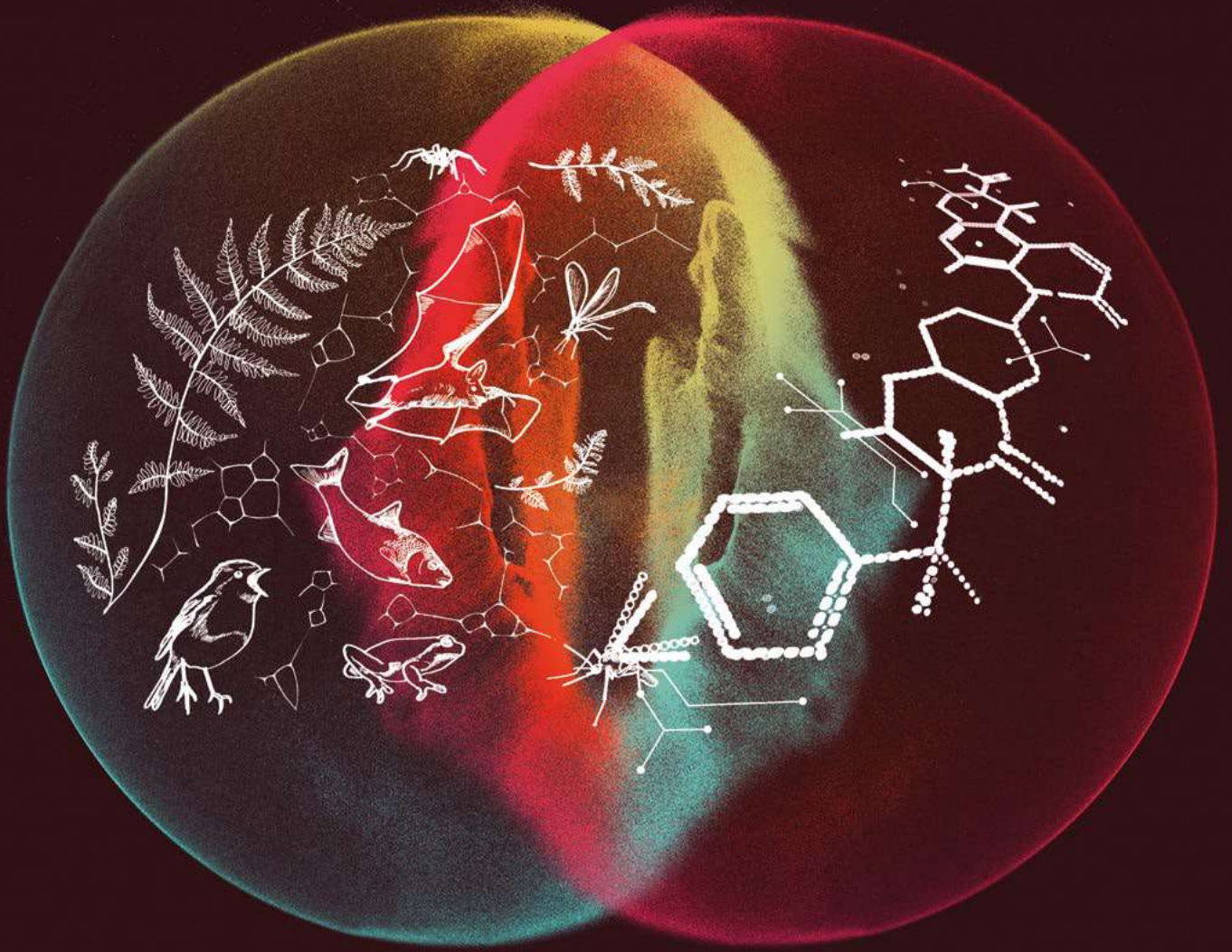




# ORGANISMOS CON IMPULSORES GENÉTICOS: UNA NUEVA DIMENSIÓN EN LA INGENIERÍA GENÉTICA

---

Aplicaciones, riesgos y normativa

# ÍNDICE

## 01

---

|                                                          |          |
|----------------------------------------------------------|----------|
| <b>¿Qué son los organismos con impulsores genéticos?</b> | <b>4</b> |
| Reproducción 'egoísta'                                   | 5        |
| CRISPR/Cas9 permite hacer realidad esta posibilidad      | 6        |

## 02

---

|                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Posibles aplicaciones de los organismos con impulsores genéticos</b>           | <b>10</b> |
| <b>Utilización de impulsores genéticos para eliminar vectores de enfermedades</b> | <b>11</b> |
| Malaria                                                                           | 11        |
| Enfermedad de Lyme                                                                | 12        |
| <b>Impulsores genéticos para combatir especies invasoras</b>                      | <b>14</b> |
| El debate sobre impulsores genéticos en la UICN                                   | 14        |
| <b>Impulsores genéticos en la agricultura</b>                                     | <b>15</b> |
| Solicitudes de patente para aplicaciones agrícolas                                | 15        |
| Ejemplos de aplicaciones de impulsores genéticos en agricultura                   | 18        |
| La mosca del vinagre de alas manchadas                                            | 18        |
| Psílidos                                                                          | 18        |
| El gusano barrenador del ganado                                                   | 18        |
| Incógnitas sobre las aplicaciones en plantas                                      | 22        |
| <b>Utilización de organismos con impulsores genéticos como armas biológicas</b>   | <b>22</b> |

## 03

---

|                                                      |           |
|------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Riesgos ecológicos</b>                            | <b>24</b> |
| Imposibilidad de control                             | 25        |
| ¿Qué es el impulsor <i>Split and Rescue</i> ?        | 27        |
| Irreversibilidad                                     | 28        |
| Posibles cruces superando la barrera de las especies | 29        |
| Efectos imprevistos de CRISPR/Cas9                   | 29        |
| Aparición de resistencias                            | 29        |
| Impactos imprevisibles en los ecosistemas            | 30        |

# 04

---

|                                                                                                                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Normativa sobre impulsores genéticos</b>                                                                                                                                     | <b>32</b> |
| <b>Regulación de los organismos con impulsores genéticos en alemania</b>                                                                                                        | <b>33</b> |
| Ordenanza de Seguridad de la Ingeniería Genética: normas de seguridad para la investigación de impulsores genéticos                                                             | 33        |
| Posicionamiento del Bundesrat alemán                                                                                                                                            | 34        |
| Posicionamiento de los estados federados alemanes                                                                                                                               | 34        |
| Posicionamiento del Ministerio de Medio Ambiente alemán                                                                                                                         | 34        |
| Proceso en el Parlamento alemán                                                                                                                                                 | 34        |
| Posicionamiento de los partidos alemanes                                                                                                                                        | 35        |
| Proyecto de investigación sobre evaluación de riesgos y seguimiento de los organismos con impulsores genéticos en nombre de la BfN                                              | 35        |
| <b>Normativa de la ue sobre organismos con impulsores genéticos</b>                                                                                                             | <b>35</b> |
| Normativa europea sobre ingeniería genética                                                                                                                                     | 36        |
| Interpretación jurídica de la Directiva 2001/18 de la UE en lo que se refiere a organismos con impulsores genéticos                                                             | 36        |
| Evaluación de riesgos por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria                                                                                                         | 37        |
| <b>Regulación de los organismos con impulsores genéticos a nivel internacional</b>                                                                                              | <b>40</b> |
| El debate sobre los organismos con impulsores genéticos en el CDB                                                                                                               | 40        |
| Disposiciones sobre los organismos impulsores de genes en el marco del Protocolo de Cartagena                                                                                   | 41        |
| Disposiciones sobre los organismos con impulsores genéticos en el Protocolo de Nagoya-Kuala Lumpur sobre Responsabilidad y Compensación suplementario al Protocolo de Cartagena | 42        |
| Normativa de la OMS                                                                                                                                                             | 42        |
| Disposiciones de la Convención de Naciones Unidas sobre Armas Biológicas                                                                                                        | 42        |

# 05

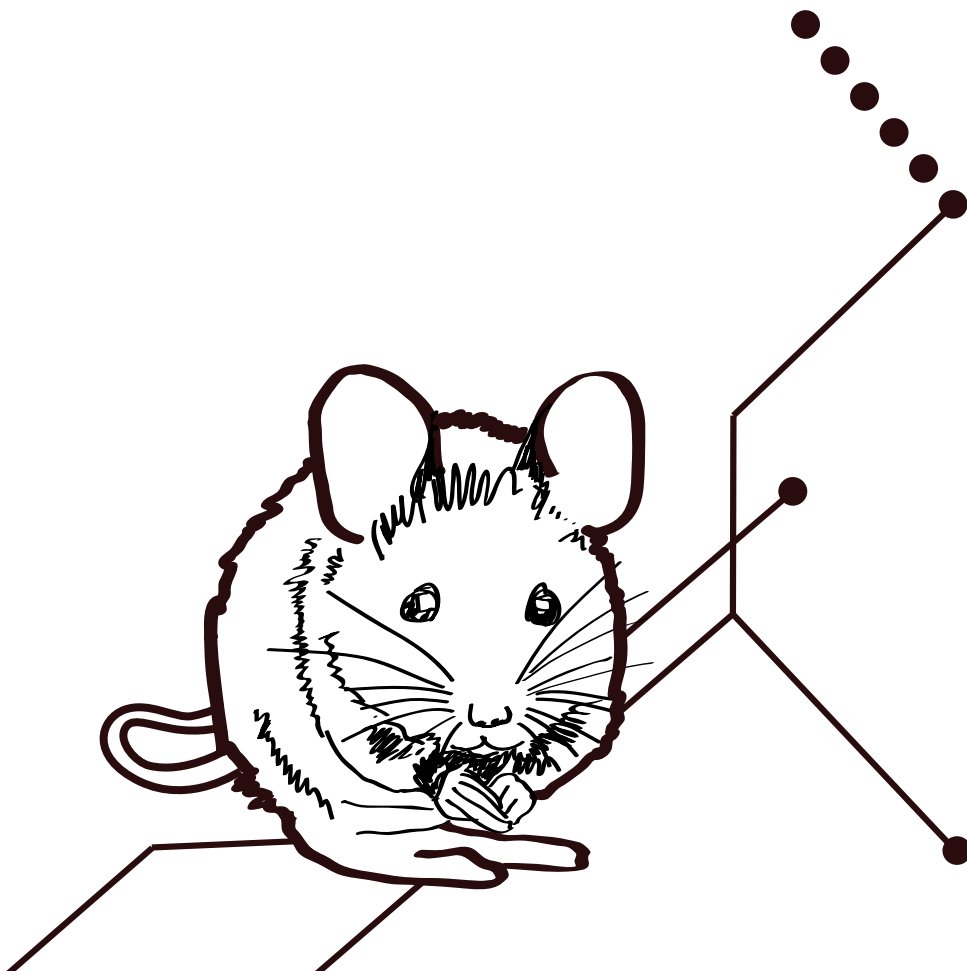
---

|                                        |           |
|----------------------------------------|-----------|
| <b>Recomendaciones sobre políticas</b> | <b>44</b> |
| <b>Acrónimos y abreviaturas</b>        | <b>48</b> |
| <b>Lista de referencias</b>            | <b>51</b> |
| <b>Créditos</b>                        | <b>60</b> |

01

---

# ¿QUÉ SON LOS ORGANISMOS CON IMPULSORES GENÉTICOS?



En los últimos años, las nuevas técnicas de ingeniería genética como CRISPR/Cas9 han hecho posible desarrollar los denominados impulsores genéticos, que permiten al ser humano diseminar nuevos genes en el genoma de las poblaciones animales salvajes. Los impulsores genéticos hacen que los nuevos genes introducidos en el laboratorio se transmitan forzosamente a toda la descendencia -incluso si ello reduce las posibilidades de supervivencia de la especie. En el caso más extremo, esta tecnología podría provocar la extinción de una especie, o sustituir a las poblaciones silvestres por organismos modificados genéticamente.

## Reproducción 'egoísta'

En la naturaleza, el proceso de evolución es lento: es preciso que transcurran numerosas generaciones para que los cambios heredados se afiancen. En la reproducción sexual el material genético se recombina de generación en generación. Los nuevos rasgos compiten constantemente con los más antiguos, pero sólo uno de ellos se transmitirá a la descendencia. El azar determina cuál de los dos lo hará. Según las leyes de la herencia biológica (leyes de Mendel), la probabilidad de que un nuevo rasgo se transmita a la descendencia es del 50%. Por regla general, sólo se produce una tasa hereditaria mayor si los rasgos se asocian con ventajas para la supervivencia de la especie.

Sin embargo, no todos los rasgos genéticos naturales siguen estas reglas mendelianas de la herencia. En las plantas, los animales y las personas, hay elementos genéticos que se copian a sí mismos en otros lugares del genoma con la ayuda de enzimas, propagándose de forma independiente y aumentando así la frecuencia hereditaria. Suelen denominarse impulsores genéticos de origen natural y se les ha llamado "genes egoístas" porque pueden propagarse por todo el genoma sin beneficiar a la especie. Los denominados "genes saltarines" (transposones) son un ejemplo de ello. A lo largo de la evolución, las plantas, los animales y los

seres humanos han encontrado la manera de lidiar con estos elementos genéticos: algunos han dado lugar a importantes unidades funcionales, generalmente reguladoras; en muchos otros casos, se han desarrollado mecanismos para silenciar los "genes saltarines" en el genoma (más información en el recuadro informativo).

Los impulsores genéticos se basan en un principio similar. En 2003, el investigador británico Austin Burt formuló la idea de que los genes pueden propagarse rápidamente si sobrescriben a las variantes competidoras (alelos). En este caso el proceso evolutivo natu-

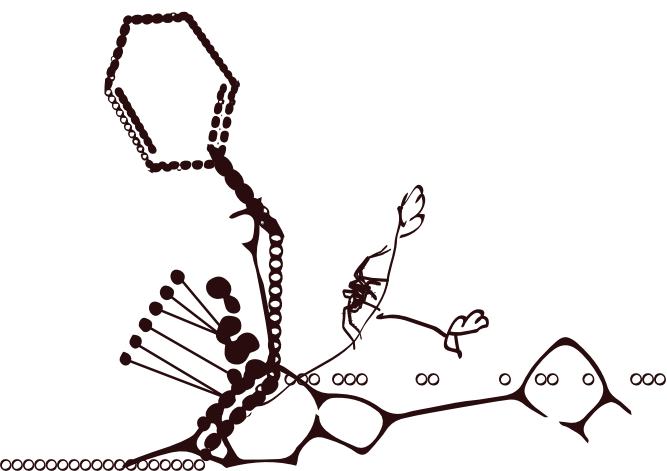
*El ser humano podría alterar el material genético de los organismos silvestres y propagar nuevas características que buscan únicamente satisfacer sus propios fines.*

ral dejaría de funcionar.<sup>1</sup> De este modo, el ser humano podría alterar el material genético de los organismos silvestres y propagar nuevas características que buscan únicamente satisfacer sus propios fines.

## CRISPR/Cas9 permite hacer realidad esta posibilidad

La realización de la idea de Burt de utilizar elementos genéticos “egoístas” con fines humanos fracasó durante mucho tiempo debido a los escollos técnicos que presentaba. Pero la situación cambió en 2012, cuando Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier, ambas galardonadas con el Nobel, reconocieron el potencial del sistema CRISPR/Cas9 para la biotecnología.<sup>2</sup> En las bacterias este sistema puede servir como una especie de sistema inmunológico que protege contra los virus: la secuencia CRISPR del genoma de la bacteria reconoce al invasor y activa enzimas que atacan al virus y cortan su ADN.

Estas investigadoras fueron las primeras en darse cuenta de que la combinación de secuencias CRISPR y Cas9 podía utilizarse para modificar específicamente el genoma de muchos organismos vivos e introducir nuevos segmentos en su ADN. Era la herramienta que faltaba para hacer realidad la idea de Burt.<sup>3</sup> En 2015 se divulgó por vez primera el desarrollo de un impulsor genético funcional CRISPR/Cas9 en moscas de la fruta.<sup>4</sup> En los siguientes años, los ensayos en mosquitos<sup>5</sup> y ratones<sup>6</sup> también tuvieron éxito. Los investigadores sospechan ahora que casi cualquier especie animal podría ser manipulada mediante un impulsor genético.



## i

### Diferencia entre genes “egoístas”, impulsores genéticos “naturales” e impulsores genéticos creados mediante ingeniería

Los llamados elementos genéticos “egoístas” se encuentran en el genoma de casi todos los seres vivos. Su reproducción no parece tener consecuencias a corto plazo. Sin embargo, desempeñan un papel importante en períodos evolutivos más largos. Contribuyen a la aparición de nuevas variantes de genes y pueden facilitar la adaptación a condiciones ambientales cambiantes. Numerosos mecanismos de protección limitan la multiplicación incontrolada de estos elementos en el genoma y sus posibles daños al organismo.

Los transposones figuran entre los elementos “egoístas” más comunes.<sup>7</sup> Consisten básicamente en una enzima que hace copias del transposón y las inserta en otro lugar del genoma. De ahí viene el término “genes saltarines”. Fueron descubiertos por Barbara McClintock, que recibió el Premio Nobel en 1983.

En las bacterias se ha descubierto una determinada variante de las secuencias “egoístas” denominada endonucleasa *homing*.<sup>8</sup> Esta variante también se compone de una sola enzima y puede insertarse con precisión en secuencias específicas de ADN. Los impulsores genéticos sintéticos basados en CRISPR/Cas9 han sido diseñados siguiendo este modelo.

Sin embargo, los impulsores genéticos desarrollados en laboratorio son elementos genéticos artificiales con unos objetivos y funciones específicos determinados por el ser humano. No han evolucionado ni se han adaptado mediante procesos evolutivos, por lo que los mecanismos establecidos por la evolución para controlar la propagación de “genes saltarines” suelen resultar ineficaces. Están diseñados para satisfacer intereses humanos. Por todo ello, los impulsores genéticos sintéticos o desarrollados mediante ingeniería ponen en marcha una “reacción mutagénica en cadena”<sup>9</sup> cuyas consecuencias son incontrolables.

Algunas publicaciones se refieren a la bacteria *Wolbachia* como un impulsor genético “natural”. Esto no es del todo correcto: la *Wolbachia* es una infección bacteriana de los insectos hereditaria a lo largo de varias generaciones.<sup>10</sup> *Wolbachia* se encuentra de forma natural en las células de algunos insectos, como la mosca de la fruta, y reduce la capacidad reproductiva de los individuos infectados. Se ha descubierto que ciertas bacterias *Wolbachia* pueden bloquear la transmisión del dengue al ser humano.<sup>11</sup> Por ello, con la esperanza de combatir esta enfermedad, se infectaron con esta bacteria mosquitos de la especie *Aedes aegypti* en el laboratorio. Los primeros ensayos de campo con mosquitos infectados con *Wolbachia* se llevaron a cabo en Australia en 2011.<sup>12</sup> A diferencia de los impulsores genéticos sintéticos, esta línea experimental no utiliza ingeniería genética. Esto significa que los riesgos de efectos genéticos secundarios asociados a la ingeniería genética por las posibilidades de cruce e interacciones con poblaciones silvestres no son relevantes en las intervenciones con *Wolbachia*.



## La nueva dimensión: diferencia entre los organismos modificados genéticamente y los organismos modificados portadores de impulsores genéticos

Desde hace varios años se vienen realizando experimentos de liberación en el medio ambiente de insectos modificados genéticamente con fines de investigación. Por ejemplo, desde 2011 la empresa Oxitec ha liberado repetidamente en Brasil mosquitos modificados genéticamente de la especie *Aedes aegypti*. Su modificación genética pretendía incapacitar a la descendencia de los mosquitos para reproducirse.<sup>13</sup> El objetivo de estas sueltas era reducir significativamente la población de mosquitos portadores de enfermedades tropicales. La consecución de este objetivo es discutible.<sup>14</sup> En todo caso, en ninguna de estas liberaciones se han utilizado insectos que transmitan hereditariamente impulsores genéticos.

Pero, ¿qué diferencia hay entre un organismo modificado genéticamente convencional (OMG) y un organismo modificado genéticamente que ha heredado un impulsor genético, lo que le convierte en un organismo impulsor genético (OIG)?

La trascendencia de modificaciones genéticas de poblaciones silvestres con impulsores genéticos contrasta con los anteriores objetivos, estrategias y posibilidades de la ingeniería genética.

Hasta ahora, no se esperaba que los organismos modificados genéticamente produjeran una descendencia viable, ni que sobrevivieran mucho tiempo en la naturaleza, o se impedia su apareamiento con congéneres silvestres. La propagación de OMG fuera del laboratorio debía ser limitada en el espacio y en el tiempo: ni los organismos modificados genéticamente ni sus genes modificados debían persistir en la naturaleza.

El concepto de impulsor genético rompe radicalmente con este planteamiento. A diferencia de los OMG convencionales, los organismos modificados genéticamente con impulsores genéticos pretenden propagar genes sintetizados en el laboratorio a las poblaciones silvestres, o eliminar genes naturales presentes en estas poblaciones, aunque esto perjudique a la especie o no le ofrezca ninguna ventaja para su supervivencia, por lo que en un proceso de selección natural estos genes no prevalecerían.

Los impulsores genéticos trasladan el ámbito de la modificación genética del laboratorio a la naturaleza: en el caso de los impulsores genéticos *homíng* basados en CRISPR/Cas9, cada vez que un OIG se reproduce el mecanismo de ingeniería genética (CRISPR/Cas9) se copia a sí mismo en el genoma de la descendencia silvestre, a lo largo de varias generaciones. La herencia "forzada" de genes, incluso dañinos, provocada por el impulsor genético pone en marcha una "reacción mutagénica en cadena" imparable teóricamente.<sup>15</sup>

De esta forma, las modificaciones genéticas inducidas por el ser humano a través del impulsor genético pueden propagarse en las poblaciones silvestres mucho más rápido de lo que podrían haberlo hecho los OMG convencionales, basados en mecanismos de selección natural.<sup>16</sup>

Hasta ahora, todos los experimentos realizados con impulsores genéticos modificados genéticamente se han llevado a cabo exclusivamente en condiciones de confinamiento, en el laboratorio o en contenedores cerrados. Pero los impulsores genéticos están pensados realmente para su utilización en la naturaleza. Han sido diseñados para introducir nuevos genes en el genoma de las poblaciones silvestres, incluso si con ello se reducen las posibilidades de supervivencia de la especie.

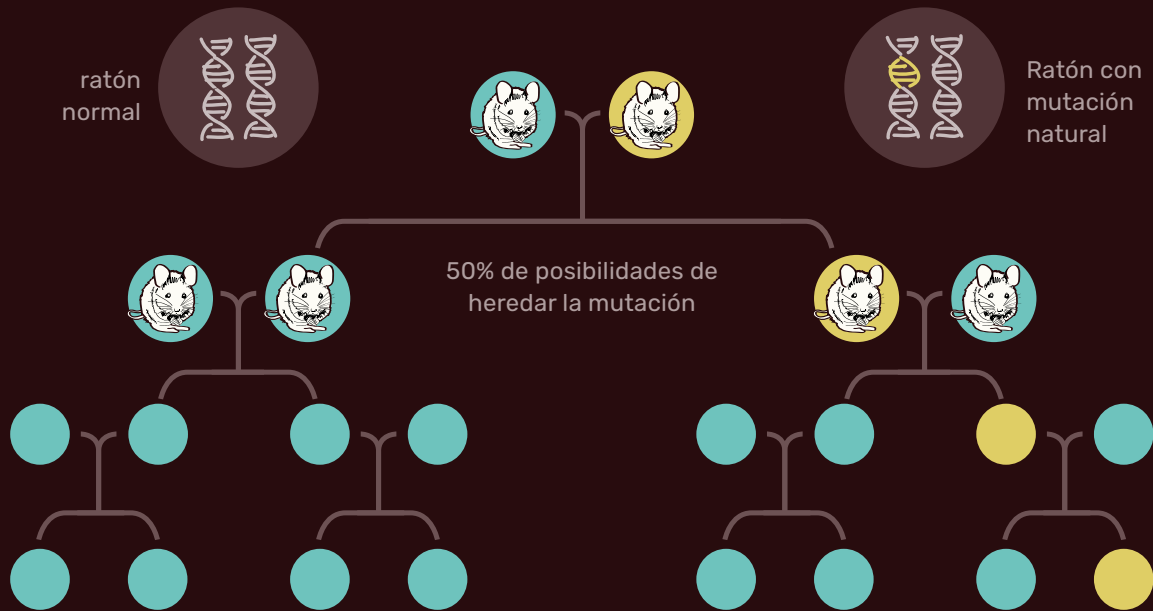
El objetivo de su utilización en la naturaleza sería sustituir toda la población silvestre por organismos modificados genéticamente portadores de impulsores genéticos, o reducirla en gran medida. En el caso más extremo, su liberación podría conllevar la extinción de toda la especie.

*Los primeros ensayos de campo con mosquitos portadores de impulsores genéticos podrían realizarse en Burkina Faso a partir de 2024.<sup>17</sup> Se trataría de un experimento sin ninguna garantía, pues los mecanismos capaces de controlar eficazmente un impulsor genético en la naturaleza solo existen teóricamente.*

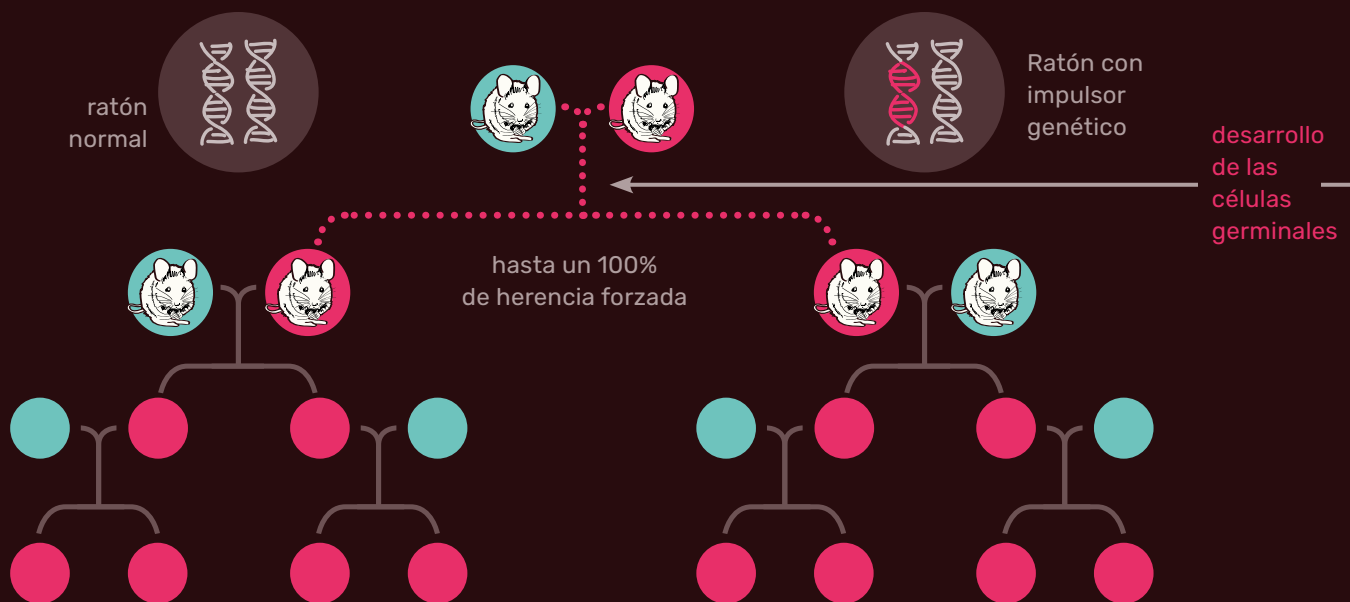
El resultado del experimento ya no sería controlable por el ser humano con los conocimientos científicos actuales. Las consecuencias de todas las manipulaciones de este tipo en animales, plantas y ecosistemas completos serían irreversibles.

# ¿Cómo funciona un impulsor genético *homing* (autodirigido) con CRISPR /Cas9?

## Herencia biológica

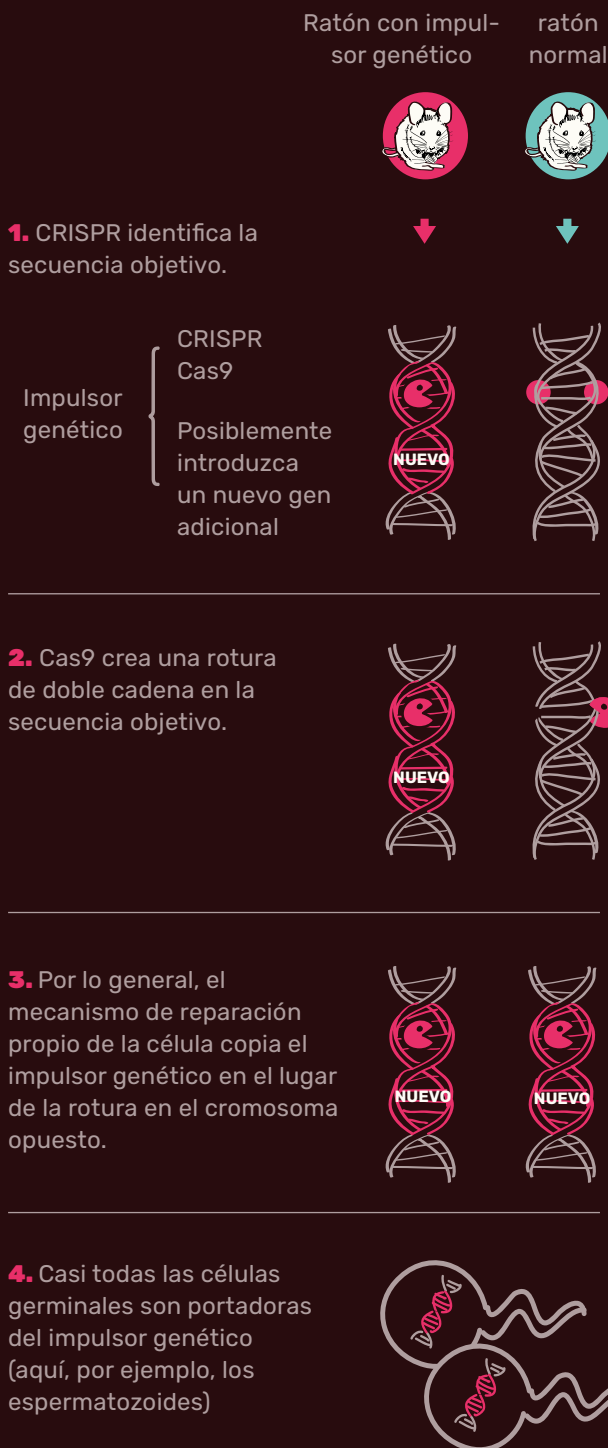


## Herencia con impulsor genético





## Herencia forzada con impulsores genéticos



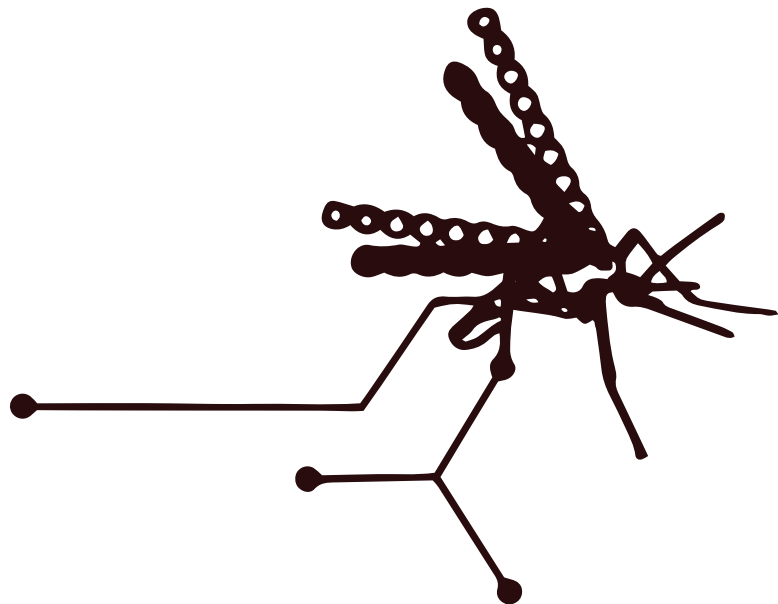
## ¿Cómo funciona un impulsor genético *homing* basado en CRISPR/Cas9?

Los denominados impulsores genéticos *homing* basados en CRISPR/Cas9 son la variante más común de los impulsores genéticos sintéticos. Dichos impulsores genéticos constan de al menos dos componentes: las "tijeras" genéticas Cas9 y una molécula mensajera. Adicionalmente, puede introducirse un gen nuevo o modificado. El impulsor genético se incorpora primero al genoma del organismo objetivo, por ejemplo un ratón, en el laboratorio. Este impulsor genético se activa tras la fecundación del óvulo e identifica una secuencia objetivo en el cromosoma no manipulado con la ayuda de la molécula mensajera. Cas9 induce una rotura de doble cadena en esta secuencia objetivo. Los mecanismos naturales de reparación de la célula dañada intentan entonces reparar la rotura utilizando una plantilla. El impulsor genético presente en el cromosoma modificado genéticamente sirve de plantilla: es muy probable que se copie completamente y se incorpore a la secuencia objetivo en el cromosoma no manipulado previamente. Este proceso autodirigido se denomina *homing*. Además de la integración de las tijeras genéticas en la ubicación objetivo, se pueden desactivar secuencias genéticas existentes y/o insertar otras nuevas. El resultado final de este proceso es que toda la descendencia herede una copia del impulsor genético. El mecanismo impulsor genético se reactiva cada vez que el organismo se reproduce -y en todas las generaciones siguientes- y, en teoría, sólo se detiene cuando la secuencia objetivo ha desaparecido de toda la población.

**02**

---

# **POSIBLES APLICACIONES DE LOS ORGANISMOS CON IMPULSORES GENÉTICOS**



La tecnología de impulsores genéticos podría aplicarse en numerosos campos, pero actualmente la investigación se centra en tres ámbitos: control de vectores de enfermedades, eliminación de especies invasoras de ecosistemas sensibles y control de las llamadas plagas de la agricultura.

## UTILIZACIÓN DE IMPULSORES GENÉTICOS PARA ELIMINAR VECTORES DE ENFERMEDADES

Algunas enfermedades infecciosas como la malaria, el dengue o la enfermedad de Lyme, se transmiten al ser humano a través de mosquitos o garrapatas. El control de estos vectores constituye desde hace tiempo un objetivo de la prevención de enfermedades. Se espera que los impulsores genéticos eleven estos esfuerzos a un nuevo nivel.

### Malaria

El patógeno de la malaria es transmitido por varias especies del mosquito *Anopheles*. Un programa mundial de control de la malaria mediante mosquiteros, insecticidas y medicamentos ha contribuido al retroceso de la enfermedad en muchas regiones del mundo, y ha reducido las muertes aproximadamente a la mitad entre 2000 y 2015.<sup>18</sup> En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó 21 países con posibilidades de alcanzar para 2020 el objetivo cero de casos de malaria.

Durante este proceso, 39 países han sido certificados ya como libres de malaria, los más recientes Sri Lanka (2016), Paraguay (2018), Argelia (2019) y El Salvador (2021).<sup>19</sup> China, Malasia e Irán han hecho también grandes avances para lograr durante tres años la calificación de *libre de malaria* requerida para la certificación. Otros factores importantes para el éxito en el control de esta enfermedad serían: voluntad política decidida; sistemas sanitarios que funcionen; buena formación del personal médico; programas nacionales de educación y prevención; programas de vigilancia médica; diagnóstico y tratamiento rápidos y correctos; y respuestas rápidas a los brotes que se produzcan.<sup>20</sup> Pero sigue habiendo 87 países donde estas medidas no se han aplicado adecuadamente. En 2017 más de 200 millones de personas contrajeron malaria, y más de 400.000 personas murieron a causa de esta enfermedad. El África subsahariana es la región más afectada, con una mortalidad especialmente elevada entre los niños menores de cinco años.<sup>21</sup> Los impulsores genéticos pretenden remediar esta situación reduciendo drásticamente el número de mosquitos *Anopheles* en el continente africano, y por tanto también la transmisión de la malaria.

**Target Malaria, un consorcio internacional de investigación, está desempeñando un papel destacado en el desarrollo de este tipo de impulsores genéticos. El consorcio cuenta con un presupuesto de unos 100 millones de dólares estadounidenses, la mayor parte de los cuales proceden de la Fundación Bill y Melinda Gates<sup>22</sup> y del Open Philanthropy Project.<sup>23</sup>**

Target Malaria ya ha iniciado los primeros proyectos piloto en Burkina Faso, Malí, Ghana y Uganda.

Para controlar las poblaciones de mosquito, Target Malaria está adoptando dos estrategias diferentes. La primera pretende crear mosquitos *Anopheles* hembra estériles alterando un gen denominado *Doublesex*. Para difundir esta modificación genética en la población silvestre de mosquitos, se utilizará un impulsor genético CRISPR/Cas9. Los experimentos realizados en 2018 en condiciones de confinamiento en grandes jaulas, demostraron que esta estrategia en principio funciona: el impulsor genético provocó el colapso de la población después de unas diez generaciones.<sup>24</sup>

La segunda estrategia de Target Malaria consiste en manipular la transmisión del sexo de los mosquitos para que solo nazcan mosquitos macho. Esta estrategia se está experimentando en Burkina Faso con un proyecto en tres fases diferentes, que sólo utilizará un impulsor genético en la tercera fase.

En la primera fase, se manipularon mosquitos machos mediante ingeniería genética para que no pudieran reproducirse.<sup>25</sup> Los ensayos de campo con estos mosquitos estériles se llevaron a cabo en Burkina Faso en 2019.<sup>26</sup> Según Target Malaria, el objetivo de estos ensayos preliminares sería adquirir experiencia de campo y familiarizar a la población de Burkina Faso con este tipo de pruebas. Aunque Target Malaria afirma haber involucrado a la población local en el proceso decisorio, lo cierto es que los experimentos han provocado protestas tanto en Burkina Faso como a nivel internacional.<sup>27 28</sup>

Durante la segunda fase está previsto modificar genéticamente a los mosquitos para que produzcan una descendencia predominantemente masculina.<sup>29</sup> La modificación genética, introducida mediante el mecanismo denominado *X Shredder* (ver recuadro), se heredaría siguiendo las leyes de la herencia biológica. Por lo tanto, en esta fase no se utiliza todavía un impulsor genético. Para que estas liberaciones logren reducir la población de mosquitos, sería necesario liberar repetidamente grandes cantidades de mosquitos modificados genéticamente producidos en el laboratorio.

El objetivo de Target Malaria en la tercera fase sería producir mosquitos portadores del mecanismo *X-Shredder* en el cromosoma Y, logrando así que toda la descendencia sea masculina durante muchas generaciones y que toda sea portadora del *X-Shredder*. De este modo, la modificación genética se propagaría como un impulsor genético a toda la población.<sup>30</sup>

Mientras Target Malaria se centra en reducir el número de mosquitos, un equipo investigador de la Universidad

de California en San Diego ha adoptado una estrategia diferente para el desarrollo de impulsores genéticos. Con una subvención multimillonaria de la Fundación Tata de la India<sup>31</sup>, está investigando cómo crear en el mosquito *Anopheles* una resistencia que acabe con el patógeno de la malaria y evite la infección del ser humano.<sup>32</sup> Sin embargo, en los experimentos iniciales realizados en jaulas este tipo de organismos con impulsores genéticos ha demostrado tener una viabilidad limitada.<sup>33</sup>

## Enfermedad de Lyme

En las regiones con climas templados se está considerando la posibilidad de utilizar impulsores genéticos para combatir la enfermedad de Lyme.<sup>37</sup> Esta enfermedad se extendió rápidamente por Estados Unidos en 2018, afectando a unas 300.000 personas al año. En Alemania el número de nuevos casos se estima en unos 100 000 al año, según una proyección de 2017.<sup>38</sup>

La enfermedad de Lyme es provocada por la bacteria *Borrelia*, que infecta con frecuencia a ratones silvestres y se transmite al ser humano a través de las garrapatas. Si la infección no se detecta a tiempo, puede desarrollarse una enfermedad crónica difícil de tratar.

En 2016 se inició un proyecto que pretendía interrumpir la transmisión de la enfermedad en dos islas del noreste de Estados Unidos con ayuda de ingeniería genética. El objetivo de la manipulación genética no eran las garrapatas, el vector de la enfermedad, sino los ratones patiblancos autóctonos, el principal huésped de *Borrelia* en estas regiones. Se supone que una intervención en el sistema inmunitario haría resistentes a los ratones e interrumpiría la cadena de transmisión de la bacteria. Sin embargo, una encuesta realizada en las islas de Nantucket y Martha's Vineyard, en Massachusetts (EE. UU.), reveló que una mayoría de la población rechazaba la utilización de impulsores genéticos. No obstante, en caso de planearse futuros ensayos de este tipo en territorios más extensos, el uso de ratones con impulsores genéticos volvería a ser objeto de debate.<sup>39</sup>

Además de los impulsores genéticos y otros métodos de ingeniería genética, existen varias estrategias alternativas para prevenir la transmisión de la enfermedad de Lyme al ser humano. La infección ya puede evitarse con métodos sencillos: vestir ropa adecuada, aplicar repelentes contra las garrapatas y examinar el cuerpo con regularidad. Durante un breve periodo de tiempo se comercializó también una vacuna desarrollada por la compañía americana GlaxoSmithKline, pero la aparente falta de interés hizo que fuese retirada del mercado.

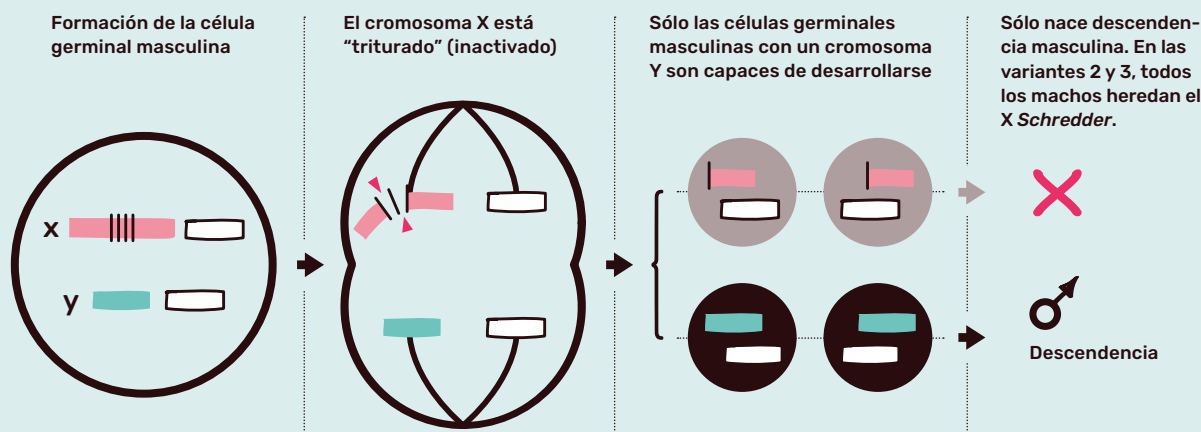
## ¿Cómo funciona un impulsor genético con *X-Shredder*?

Durante el desarrollo de las células germinales del mosquito se produce una enzima que corta los cromosomas X y los destruye. En consecuencia, sólo se producen células germinales masculinas que transmiten el cromosoma Y, logrando así que hasta el 95% de la descendencia sea masculina y pueda propagar el *X-Shredder* en la población.<sup>34</sup>

**Variante 1 del *X-Shredder*** - sin impulsor genético: si el *X-Shredder* se inserta en un cromosoma que no determina el sexo, se heredará siguiendo las reglas mendelianas y probablemente no se encuentre en el material genético de la población tras unas cuantas generaciones.

**Variante 2 del *X-Shredder*** -con impulsor genético: el *X-Shredder* sólo se convierte en impulsor genético cuando se inserta en el cromosoma Y masculino. En teoría, podría propagarse entonces por la población de forma tan agresiva como un impulsor genético *homing* basado en CRISPR/Cas. Sin embargo, el desarrollo de esta variante se enfrenta actualmente a impedimentos biológicos: la regulación epigenética de la expresión génica en los mosquitos impide que el *X-Shredder* se active en el cromosoma Y.<sup>35</sup>

**Variante 3 del *X-Shredder*** -con impulsor genético: también es posible combinar el *X-Shredder* (variante 1) con un impulsor genético basado en CRISPR/Cas. A este mecanismo se le denomina impulsor genético distorsionador del género (*Sex Distorter Gene Drive* SDGD). En este caso, si las hembras se aparean con machos portadores del impulsor genético CRISPR/Cas que lleve acoplado el *X-Shredder*, el impulsor genético se integra en el gen Doublesex, que permite el desarrollo de hembras fértiles. El *X-Shredder* incorporado adicionalmente provoca el corte del cromosoma X durante el desarrollo de las células germinales. El resultado sería una descendencia predominantemente masculina.<sup>36</sup> La combinación del impulsor genético CRISPR/Cas y el *X-Shredder* constituye un dispositivo de seguridad: si un sistema falla, el otro actuará. Según los cálculos del modelo, el número de mosquitos hembra (que son las que pican) podría reducirse mucho más rápidamente con el *Sex Distorter Gene Drive* que únicamente con un impulsor genético CRISPR/Cas.



**Ilustración adaptada de:** Galizi, R., Doyle, L.A., Menichelli, M., Bernardini, F., Deredec, A., Burt, A., Windbichler, N., Crisanti, A., 2014. A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human Malaria mosquito. Nat. Commun. 5, 3977. <https://doi.org/1038/ncomms4977>

# IMPULSORES GENÉTICOS PARA COMBATIR ESPECIES INVASORAS

El ser humano ha transportado numerosas especies animales a islas y continentes lejanos, donde se han convertido en una grave amenaza para la flora y la fauna autóctonas. Las ratas y los ratones, por ejemplo, generan importantes problemas, ya que reducen considerablemente las poblaciones de animales más pequeños y de aves autóctonas. Medidas convencionales como la caza, el trapeo o los cebos envenenados han logrado expulsar a las especies invasoras de algunas islas pequeñas. Sin embargo, en territorios más extensos la eficacia de estas medidas es limitada, y se pretende que los impulsores genéticos ofrezcan una alternativa.

El proyecto Biocontrol Genético de Roedores Invasores (GBIRd por sus siglas en inglés), con apoyo de siete universidades y organizaciones no gubernamentales de Estados Unidos y Australia, está investigando esta línea de trabajo.

**El GBIRd pretende abordar la incógnita de si los ratones pueden ser erradicados mediante impulsores genéticos y en qué condiciones sería aceptable una intervención de este tipo. El grueso del proyecto ha sido financiado por la Defense Advanced Research Projects Agency (Agencia de Proyectos de Investigación Avanzados de Defensa, DARPA) del ejército estadounidense con 6,4 millones de dólares.<sup>40</sup>**

Entre los miembros más activos de GBIRd se encuentra la pequeña organización conservacionista Island Conservation. Esta ONG se dedica desde hace 25 años a la protección de las aves marinas y afirma que ya ha librado de roedores a 63 islas. Hasta ahora, esto se ha logrado con métodos convencionales, pero Island Conservation considera que para seguir avanzando será necesario utilizar impulsores genéticos.<sup>41</sup>

La Universidad de California en San Diego (Estados Unidos) dio los primeros pasos en este sentido, desarrollando por primera vez impulsores genéticos para ratones en 2019.<sup>42</sup> Sin embargo, los investigadores tropezaron con un fenómeno inesperado: CRISPR/Cas9 era capaz de cortar el ADN en todos los animales utilizados en el ensayo, pero el mecanismo de reparación que difunde activamente los nuevos segmentos de ADN en el genoma sólo se activaba en las hembras. El impulsor genético, por tanto, sólo tuvo éxito en uno de los dos sexos, e incluso en este caso sólo alcanzó

una eficacia de alrededor del 70%. Este tipo de impulsor genético probablemente no resulte adecuado para manipular poblaciones de mamíferos salvajes.

El anterior gobierno de Nueva Zelanda también mostró interés por utilizar impulsores genéticos. Las ratas, los armiños y la zarigüeya australiana introducidos provocan grandes daños en la flora y la fauna singulares de este país. El programa Predator Free (Libre de Predadores) del gobierno neozelandés se ha marcado como objetivo erradicar todos los depredadores invasores para el año 2050. Las medidas adoptadas ya han conseguido hacerlo en más de 100 islas de pequeño tamaño. Para lograr su erradicación en las islas principales, se consideró la posibilidad de utilizar impulsores genéticos.

**A la luz de esta consideración, dos investigadores que estaban desarrollando impulsores genéticos publicaron en 2017 un artículo advirtiendo del riesgo que suponía realizar liberaciones precipitadas y utilizar organismos portadores de impulsores genéticos con fines conservacionistas.<sup>43</sup>**

El cambio de gobierno de aquel mismo año en Nueva Zelanda ha supuesto una mayor moderación en los planteamientos. Antes de que Predator Free pueda retomar el tema, deberá estudiar y resolver las numerosas cuestiones técnicas, sociales y éticas, y superar los obstáculos normativos.<sup>44</sup>

## El debate sobre impulsores genéticos en la UICN

La posibilidad de utilizar impulsores genéticos para eliminar las especies invasoras introducidas en ecosistemas sensibles, ha llevado a un debate sobre esta tecnología en la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (UICN) desde finales de 2015.

En su Asamblea General celebrada en Hawái en septiembre de 2016, la UICN adoptó una resolución<sup>45</sup> que, entre otras cosas, encargaba la elaboración de un informe científico sobre las implicaciones de la biología sintética y los impulsores genéticos para la conservación de la biodiversidad. Basándose en este informe científico, la UICN pretendía en un principio establecer su posición sobre el papel de la tecnología de impulsores genéticos en la conservación de la naturaleza en su Asamblea General de 2020.

Debido en parte a las protestas públicas, y a instancias de personalidades de la conservación a nivel mundial<sup>46</sup>, la UICN se comprometió en su resolución de 2016 a

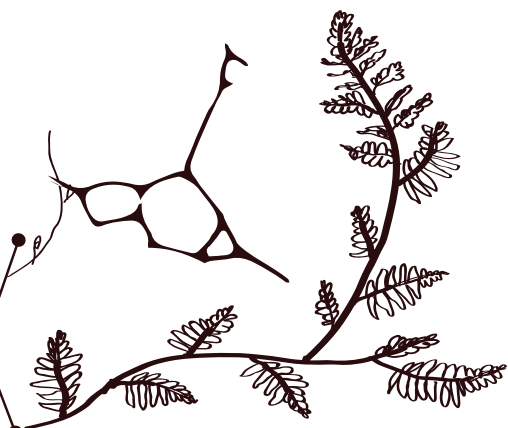




no apoyar ni respaldar la investigación, los ensayos de campo ni el uso de la tecnología de impulsores genéticos hasta disponer de suficiente información científica.

El informe, titulado 'Fronteras genéticas para la conservación'<sup>47</sup> y publicado en mayo de 2019, fue recibido con duras críticas de organizaciones miembro de la UICN, así como de organizaciones conservacionistas y de desarrollo de todo el mundo. Un análisis realizado por la organización de investigación y defensa de la diversidad y los derechos humanos ETC Group<sup>48</sup>, concluía que la mayoría de los autores del informe eran conocidos promotores de la ingeniería genética y no deberían haber sido contratados por la UICN, debido en parte a su interés económico en el desarrollo de las tecnologías estudiadas. Una carta abierta posterior firmada por 231 organizaciones de la sociedad civil y varios científicos criticaba el informe, que calificaba de "lamentablemente parcial", "sesgado" e "inapropiado para el necesario debate sobre políticas que se pretende". Los signatarios del escrito afirmaban que el informe no era coherente con las consideraciones precautorias de la resolución de Hawái, y solicitaban a la UICN que encargara otro informe científico basado en un análisis cauteloso de los riesgos de la tecnología, y que esperase a disponer de ese contra-informe antes de tomar una decisión sobre esta cuestión.<sup>49</sup> En octubre de 2019, 23 miembros de la UICN dirigieron también una carta al Consejo de esta organización en la que reclamaban más tiempo para un debate fundamental, exhaustivo y equilibrado basado en el principio de precaución y una mayor participación de los miembros de la UICN antes de adoptar cualquier decisión.<sup>50</sup>

Confrontado con estas críticas, el Consejo de la UICN retiró su plan de adoptar una posición en su procedimiento de membresía, originalmente previsto para junio de 2020. En vez de ello, la UICN ha llevado a cabo una consulta que proporcionó las bases para un replanteamiento de todo el proceso -expresado y adoptado en la Resolución 075- en el Congreso Mundial de la Naturaleza de la UICN celebrado en Marsella en 2021. Con esta resolución, los miembros de la UICN encomendaban a la organización la realización de un proceso de posicionamiento inclusivo y participativo de tres años de duración hasta la siguiente Asamblea de Miembros.<sup>51</sup>



## IMPULSORES GENÉTICOS EN LA AGRICULTURA

Aunque apenas ha trascendido a la opinión pública hasta ahora, la agricultura podría convertirse a largo plazo en el campo de aplicación más importante de los impulsores genéticos. Las patentes de impulsores genéticos basados en CRISPR/Cas enumeran cientos de animales y plantas cuya contención o erradicación podría aumentar el rendimiento agrícola. Sin embargo, será preciso superar todavía una serie de obstáculos.

### Solicitudes de patente para aplicaciones agrícolas

**Al menos seis patentes de impulsores genéticos se refieren a aplicaciones específicas en la agricultura. Se centran en el control de plagas y malas hierbas y en revertir la resistencia a los herbicidas.**

Dos solicitudes cruciales proceden de los principales creadores de los impulsores genéticos basados en CRISPR/Cas, los grupos de investigación dirigidos por Kevin Esvelt<sup>52</sup> y Ethan Bier<sup>53</sup>. Una patente del equipo de Bruce Hay también incluye numerosas aplicaciones agrícolas.<sup>54</sup> La mayoría de las reivindicaciones son generales, pero una de las patentes ya contiene una descripción detallada de objetivos y métodos que permiten su utilización comercial.

Sin embargo, la comercialización de impulsores genéticos se enfrenta a un problema fundamental: su propagación todavía no puede ser controlada, ni espacial ni temporalmente. Una liberación individual podría dar lugar a la propagación transfronteriza de un OIG a ecosistemas circundantes durante décadas. El modelo de negocio clásico de la agroindustria, basado en la venta continuada de productos, sería difícil de aplicar en estas condiciones.

En teoría, su utilización parece comercialmente interesante en dos escenarios: el primero sería la posibilidad de eliminar mediante un impulsor genético las resistencias naturales que las plantas silvestres han desarrollado a los herbicidas más comunes. Ello permitiría a la industria beneficiarse del aumento de ventas del herbicida, que volvería a ser utilizable. El segundo escenario plausible consistiría en que grandes asociaciones agrícolas financiaran el desarrollo de un impulsor genético beneficioso para todos los miembros de la asociación.

# Número de reivindicaciones de patente sobre posibles aplicaciones de impulsores genéticos agrícolas



**WO 2015/105928 A1**

**Título:** Impulsores genéticos guiados por ARN

**Cesionario:** Presidente y becarios del Harvard College

**Inventores:** Kevin Esvelt, Andrea Smidler

**Fecha de publicación internacional:** 16 de julio de 2015



**12** plagas del maíz



**9** plagas del algodón



**13** plagas pequeñas de los cereales



**10** plagas de la soja mencionadas "en el ámbito de la presente revelación"



**11** plagas de la vid



**13** plagas de la palma



**16** plagas de los cultivos de solanáceas, incluyendo pimientos, tomates, berenjenas, tabaco, petunias, patatas



**14** plagas de frutas de hueso



**8** especies de nematodos del quiste



**24** especies de escarabajos de la corteza



**11** plagas de moluscos



**11** especies de polillas plaga



**27** agroindustrias nombradas



**112** variedades de malas hierbas nocivas (**19** especies de malezas acuáticas, **5** especies de malezas parasitarias, **88** especies de malezas terrestres)



**52** "malas hierbas adicionales dentro del ámbito de la presente revelación" (por ejemplo, ambrosía, hiedra venenosa, vara de oro)

**186** herbicidas de marca



**46** pesticidas, por ejemplo, atrazina, glifosato, naftalina, hidróxido de cobre



## WO 2017/049266 A2

**Título:** Métodos para la edición autocatalítica del genoma y la neutralización de la edición autocatalítica del genoma y composiciones del mismo

**Cesionario:** Regentes de la Universidad de California

**Inventores:** Ethan Bier, Valentino Gantz, Stephen Hedrick

**Publicada:** 23 de marzo de 2017



**301** plagas de insectos agrícolas



**20** ácaros plaga para la agricultura



**96** nematodos plaga para la agricultura



**68** nematodos patógenos de las plantas



**48** insectos vectores de patógenos de las plantas



**27** insectos ornamentales plaga



**6** plagas de moluscos



**18** plagas de la uva



**6** plagas de la fresa



**8** plagas de las abejas melíferas



**34** malezas mencionadas resistentes a los pesticidas o herbicidas



## Ejemplos de aplicaciones de impulsores genéticos en agricultura

### La mosca del vinagre de alas manchadas

La drosófila de alas manchadas (*Drosophila suzukii*) es una mosca del vinagre originaria del sudeste asiático extendida por todo el mundo. Realiza sus puestas en frutas sanas y casi maduras, con pieles finas, y provoca importantes pérdidas en las cosechas de numerosas variedades de fruta. En 2008 llegó a California y al año siguiente ya había ocasionado daños en la cereza calculados en más de 38 millones de dólares. Se estima que estas pérdidas podrían aumentar hasta más de 500 millones de dólares anuales en el oeste de Estados Unidos.<sup>55</sup> Desde 2011 también ha aparecido en Alemania, poniendo en peligro la cosecha de cerezas, uvas, frambuesas, moras y fresas.<sup>56</sup>

**En 2013 el California Cherry Board, una asociación de cultivadores de cerezas de California, empezó a financiar con 100.000 dólares anuales la investigación de un impulsor genético para combatir esta mosca.<sup>57</sup> Un equipo de investigadores de la Universidad de San Diego (Estados Unidos) ha desarrollado en este marco el denominado Impulsor Medea, que hace que la descendencia de las moscas no sea viable y puede afectar a ejemplares de ambos sexos.**

En los primeros ensayos de laboratorio fue necesario disponer de un elevado número de moscas modificadas para difundir el impulsor Medea a toda la población. Por otra parte, en la naturaleza muchas poblaciones de moscas tienen resistencias naturales que probablemente dificultarían enormemente la propagación de este tipo de impulsor. En consecuencia, los investigadores sospechan que habría que liberar un número muy elevado de moscas modificadas para mantener el impulsor Medea en la población durante varios años. Todavía no se han planificado pruebas de campo.<sup>58</sup> La patente del impulsor Medea solicitada en 2017 cubre también otras especies de moscas del vinagre tropicales, así como mosquitos de los géneros *Anopheles* y *Aedes*, que transmiten la malaria y numerosas enfermedades víricas.<sup>59</sup>

### Psílidos

Los psílidos se encuentran también en el punto de mira de los impulsores genéticos. En 2005 se detectó por primera vez en EE.UU. una bacteria que infecta a los cítricos y hace que la fruta no sea comestible. Esta bacteria es propagada por el psílido

asiático de los cítricos (*Diaphorina citri*), un insecto introducido que ingiere la bacteria mientras chupa la savia de la planta, y que puede infectar otros árboles. En solo tres años, la enfermedad transmitida, conocida como enfermedad de Huanglongbing, se extendió por casi todas las regiones de Florida y la producción de cítricos descendió un 70%.<sup>60</sup> Hasta la fecha Europa se ha librado de esta enfermedad, pero no puede descartarse su propagación en un futuro.<sup>61</sup>

**Los productores de cítricos de California están considerando la utilización de impulsores genéticos para proteger sus plantaciones.<sup>62</sup> Una opción sería liberar psílidos portadores de impulsores genéticos y que no sean capaces de transmitir la bacteria. En 2017 concluyó un proyecto de investigación que permitió identificar varios genes que podrían impedir la transmisión.<sup>63</sup> Sin embargo, todavía no se ha desarrollado un impulsor genético basado en ello.**

### El gusano barrenador del ganado

La mosca del gusano barrenador del ganado (*Cochliomyia hominivorax*) se distribuye principalmente por el continente americano y pone sus huevos en las cavidades corporales o en heridas abiertas de aves y mamíferos. Las larvas de esta mosca penetran profundamente en los tejidos de los animales infestados, ocasionando una grave inflamación.<sup>64</sup> El insecto también infecta al ganado, como vacas, ovejas y cabras, que a falta de tratamiento veterinario puede morir a causa de la inflamación. En la década de 1960 este insecto fue erradicado del territorio continental de Estados Unidos y Centroamérica mediante la liberación de moscas macho estériles. Con el fin de evitar nuevas introducciones desde Sudamérica se estableció una zona protegida en Panamá, pero su mantenimiento es muy costoso. Por ello, científicos de la Universidad de Carolina del Norte (EE.UU.) han propuesto la utilización de impulsores genéticos.<sup>65</sup>

Esta solución podría utilizarse también para erradicar la mosca del gusano barrenador en Sudamérica. En 2019 un equipo internacional de investigadores logró aplicar CRISPR/Cas9 en la mosca del gusano barrenador por vez primera, alterando un gen que resulta crucial para el desarrollo del sexo del insecto. El resultado fueron hembras con características sexuales masculinas que presumiblemente eran estériles.<sup>66</sup> Esta intervención es un primer paso para el desarrollo de un impulsor genético basado en CRISPR/Cas que tendría como objetivo erradicar totalmente la mosca del gusano barrenador del ganado.

## ¿Cómo funciona el impulsor Medea?

La finalidad de un Impulsor Medea puede ser sustituir o diezmar una población silvestre de insectos. El Impulsor Medea consta de dos componentes genéticos que actúan según el principio de veneno y antídoto. Se puede insertar también una variante nueva de un gen como tercer componente, que sería heredado por toda la descendencia superviviente. Tanto los machos como las hembras pueden heredar el impulsor Medea, pero la toxina sólo la producen las hembras, que la depositan en todos los huevos. El antídoto, en cambio, no se deposita en los huevos sino que son los propios embriones quienes lo producen. Para que el embrión pueda desarrollarse en los huevos envenenados es imprescindible, por tanto, que la información genética necesaria para producir el antídoto se haya incorporado a su genoma. En consecuencia, la descendencia solo será viable si es portadora del impulsor Medea, que produce el antídoto. Como la hembra tiene una sola copia del impulsor Medea, sólo la mitad de su descendencia hereda dicho impulsor, de modo que sólo la mitad de la descendencia puede producir el antídoto. Se han desarrollado versiones del Impulsor Medea con y sin el impulsor genético *homing* basado en CRISPR/Cas.<sup>67</sup> Es probable que la versión sin CRISPR/Cas se comporte de forma menos invasiva.<sup>68</sup>

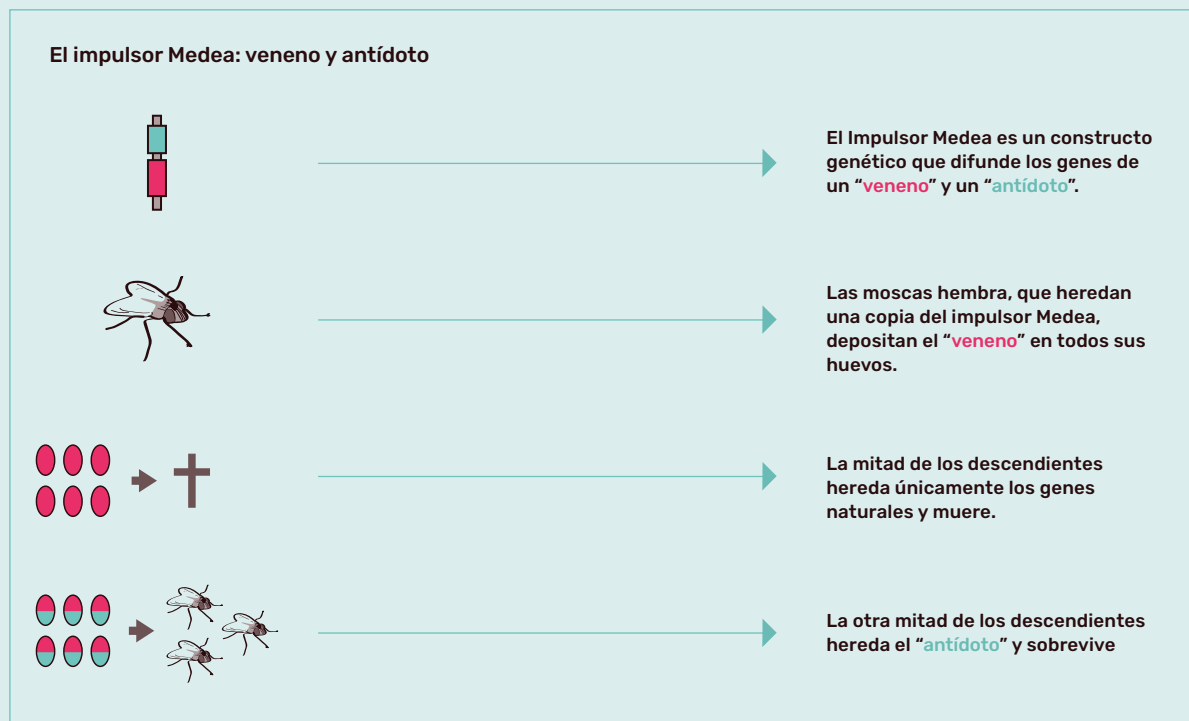


Ilustración adaptada de: Volker Henn. [https://www.wissensschau.de/synthetische\\_biologie/gene\\_drive\\_medea\\_daisy\\_x-shredder.php](https://www.wissensschau.de/synthetische_biologie/gene_drive_medea_daisy_x-shredder.php)

# Manejo agrícola con impulsores genéticos

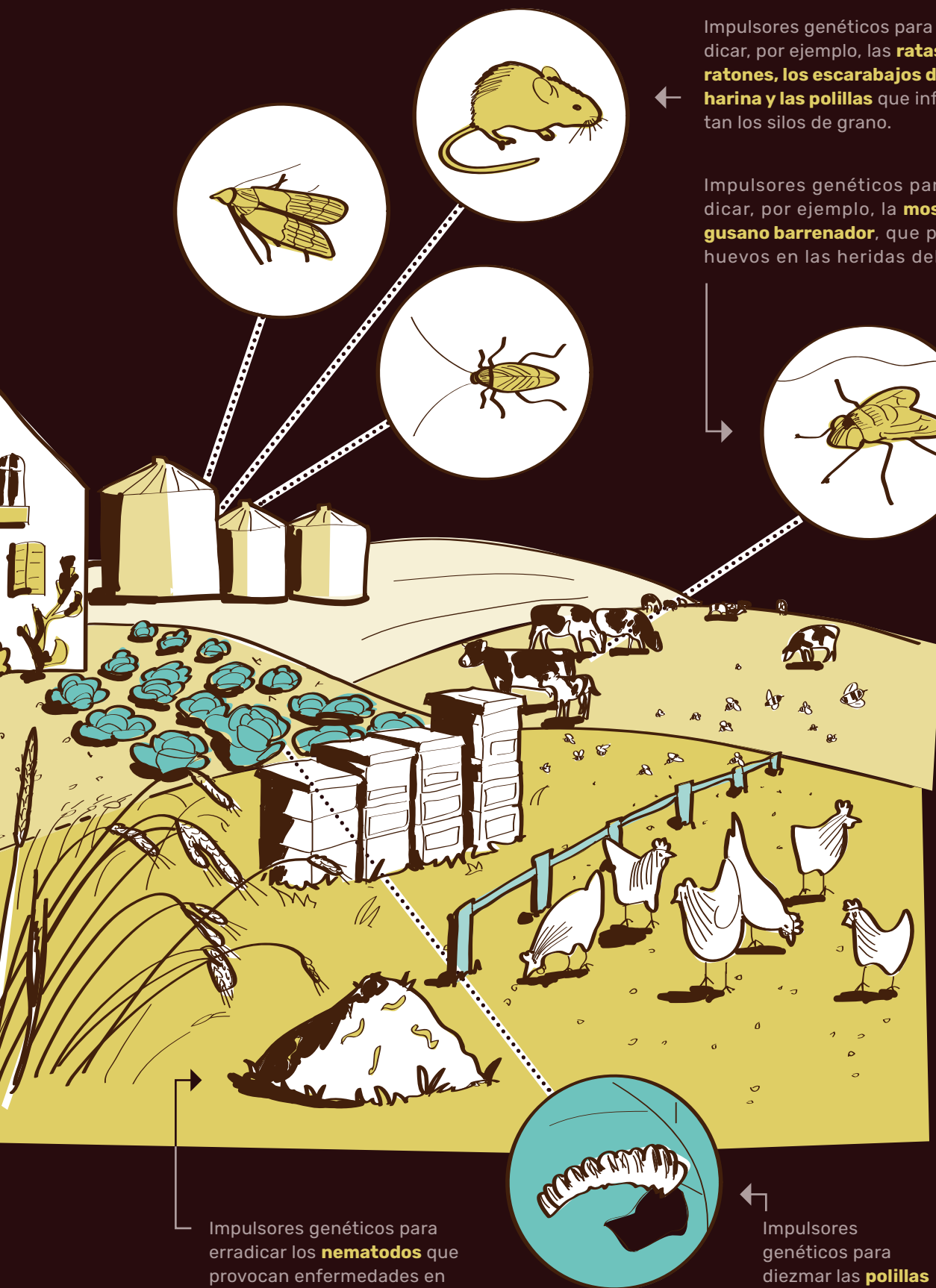
Esta imagen ilustra los ámbitos en los que están desarrollándose organismos con impulsores genéticos para su utilización en la agricultura, o se está estudiando la posibilidad de hacerlo.



Impulsores genéticos para erradicar, por ejemplo, los **psílidos** que propagan el reverdecimiento de los cítricos (enfermedad de Huanglongbing).

Impulsores genéticos para erradicar la **drosófila de alas manchadas**, una mosca de la fruta que pone sus huevos en la fruta madura, como las cerezas.





Impulsores genéticos para erradicar, por ejemplo, las **ratas, los ratones, los escarabajos de la harina y las polillas** que infestan los silos de grano.

Impulsores genéticos para erradicar, por ejemplo, la **mosca del gusano barrenador**, que pone sus huevos en las heridas del ganado.

Impulsores genéticos para erradicar los **nematodos** que provocan enfermedades en las plantas.

Impulsores genéticos para diezmar las **polillas de la col**.

## Incógnitas sobre las aplicaciones en plantas

En teoría, los impulsores genéticos también podrían utilizarse en las plantas. La National Academy of Science de Estados Unidos ha identificado como una de las posibles plantas de interés el amaranto o bledo (*Amaranthus palmeri*)<sup>69</sup>, que se ha convertido en una supermaleza resistente en Estados Unidos desde la década de 1990 debido al uso excesivo de herbicidas como el glifosato.<sup>70</sup> *Amaranthus palmeri* es una planta dioica que produce flores masculinas o femeninas. Los investigadores han identificado un gen que controla la formación de las flores femeninas.<sup>71</sup> Si fuera posible desactivar este gen mediante un impulsor genético, sólo podrían desarrollarse plantas masculinas, lo que haría imposible la reproducción natural.

Otra posibilidad teórica sería revertir la resistencia a los herbicidas más comunes desarrollada por decenas de especies de plantas y que supone grandes problemas para la agricultura industrial. Este tipo de resistencia se debe a cambios genéticos que suelen estar bastante estudiados y que, en teoría, podrían revertirse mediante un impulsor genético.<sup>72</sup>

*Sin embargo, para poder utilizar impulsores genéticos en las plantas es preciso superar algunos obstáculos técnicos.*

Las roturas de ADN ocasionadas por CRISPR/Cas9 en el genoma de las plantas son reparadas con frecuencia mediante mecanismos propensos a errores.<sup>73</sup> Esto impide que el impulsor genético se afiance en las plantas. Para que toda la descendencia herede el impulsor genético sería necesario que se produjese otro tipo de mecanismo de reparación de ADN utilizando una plantilla. Además, muchas plantas tienen ciclos de reproducción considerablemente más largos que los insectos, por lo que el impulsor genético sólo surtiría efecto pasados muchos años. Por último, las semillas de algunas plantas pueden permanecer en el suelo durante años, lo que retrasaría de forma importante el avance del impulsor genético.<sup>74</sup> **El estado actual de conocimientos no permite todavía la utilización de impulsores genéticos en las plantas.**

## Utilización de organismos con impulsores genéticos como armas biológicas

La liberación de organismos con impulsores genéticos podría teóricamente tener efectos negativos duraderos y a gran escala en los ecosistemas y en las sociedades. La liberación de este tipo de organismos con fines civiles podría por tanto generar conflictos, o dar lugar a un uso indebido de los mismos. También es concebible el desarrollo intencionado de organismos portadores de impulsores genéticos con fines hostiles.<sup>75</sup>

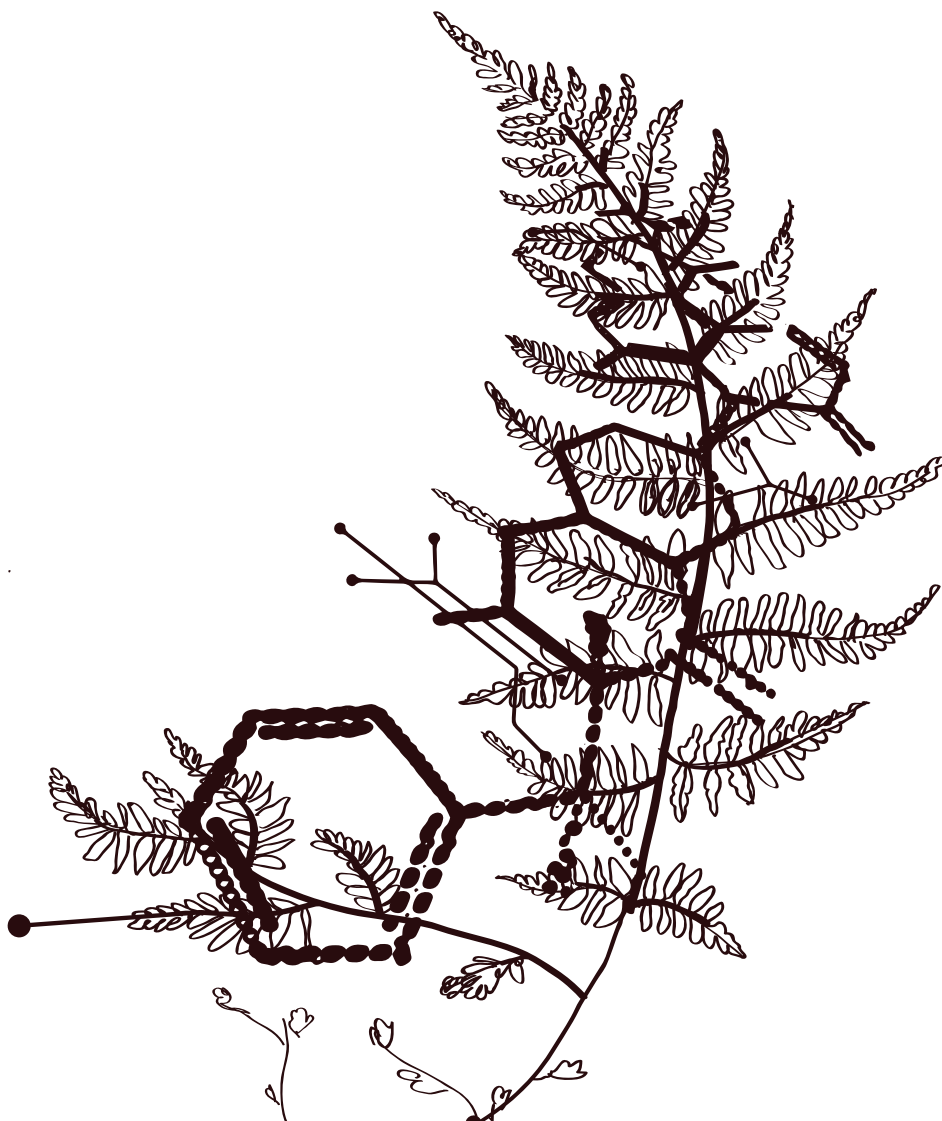
Una forma de utilizar los organismos impulsores genéticos como armas biológicas sería emplearlos para erradicar insectos beneficiosos importantes para la agricultura en una región determinada. **Sin embargo, hasta que este tipo de organismos y sus efectos nocivos puedan controlarse espacial o temporalmente, existen pocos escenarios convincentes para los programas gubernamentales de armamento basado en impulsores genéticos.**<sup>76</sup>

A pesar de estos retos, **la Defense Advanced Research Projects Agency (Agencia de Proyectos de Investigación Avanzados de Defensa, DARPA) del ejército estadounidense es uno de los mayores financiadores de la investigación sobre impulsores genéticos y participa financieramente en casi todos los proyectos de investigación sobre impulsores genéticos.**<sup>77</sup>

El programa de investigación de la DARPA, titulado Genes Seguros (Safe Genes), se propone controlar, limitar o recuperar los OIG del medio ambiente.<sup>78</sup> Existen numerosas zonas grises en el espectro que va desde los efectos negativos inesperados de los organismos con impulsores genéticos en la naturaleza, su uso indebido y el desarrollo deliberado de este tipo de organismos con fines hostiles.

*Mientras que el efecto de un organismo impulsor genético podría considerarse positivo en una región determinada, sus consecuencias podrían resultar indeseables o negativas en otras regiones afectadas, dando lugar a insurrecciones o conflictos.*

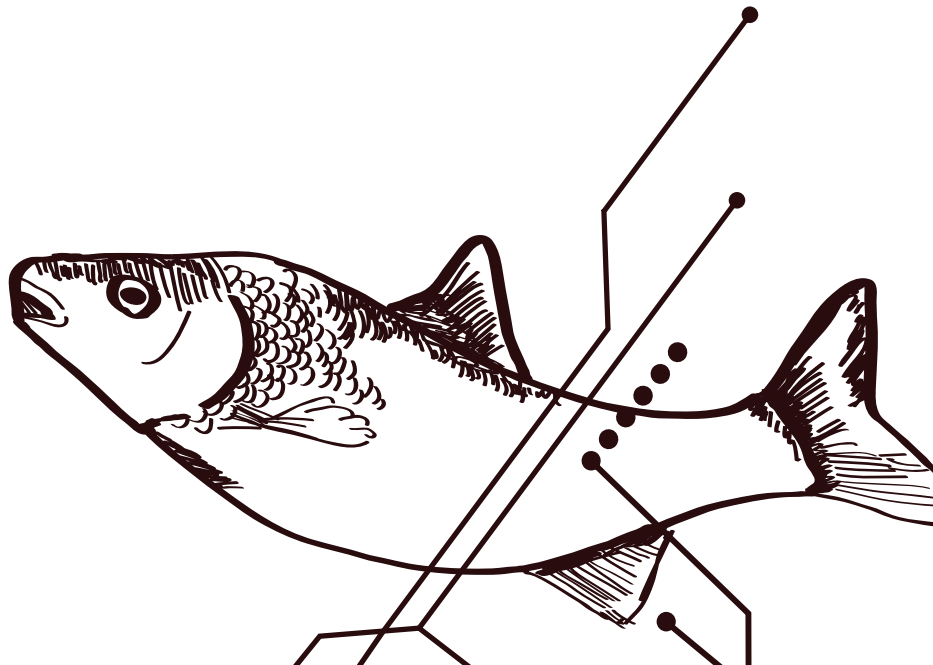
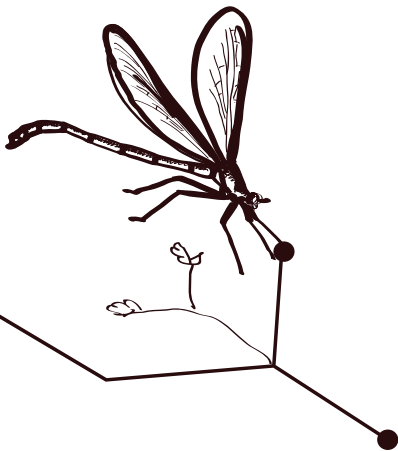
La falta de consenso público (o internacional) sobre la liberación de organismos con impulsores genéticos en el propio país o en países vecinos también podría desencadenar conflictos derivados del uso de esta tecnología en el medio ambiente. Los daños resultantes, como la destrucción de cosechas, la pérdida de biodiversidad o efectos sanitarios, sociales o económicos imprevistos, podrían generar conflictos si no se compensan adecuadamente. Incluso la presencia no intencionada de un OIG en un país que no ha otorgado su consentimiento a una liberación podría dar lugar a conflictos interestatales o crisis diplomáticas.<sup>79</sup> Por estas razones, los expertos de la Convención de Naciones Unidas sobre Armas Biológicas llevan años vigilando y debatiendo esta cuestión.<sup>80</sup>



**03**

---

# **RIESGOS ECOLÓGICOS**



Los impulsores genéticos se encuentran todavía en una fase temprana de desarrollo. En consecuencia, el debate sobre sus posibles consecuencias y riesgos es en gran medida especulativo. Sin embargo, ya están surgiendo numerosos puntos críticos que deberán tenerse en cuenta antes de su liberación.

## Imposibilidad de control

Además de las características inherentes al impulsor genético, la gran diversidad de hábitats naturales y ecosistemas afectados por este tipo de organismos hace muy difícil su control y la predicción de sus efectos. Esto supone un gran obstáculo para hacer pruebas con organismos impulsores genéticos en la naturaleza, ya que una liberación a pequeña escala podría tener los mismos efectos que un experimento a gran escala.<sup>81</sup>

En 2016, la Academia Nacional de Ciencias de EE.UU. recomendó que los organismos con impulsores genéticos se ensayaran primero en islas pequeñas y remotas.<sup>82</sup> Sin embargo, los cálculos realizados con modelos muestran que un OIG puede llegar a otras regiones a través del agua, el viento o el transporte involuntario y propagar el impulsor genético más lejos.<sup>83</sup> Además, el organismo portador de un impulsor genético podría ser difundido deliberadamente.

Sin embargo, en el desarrollo de impulsores genéticos se están dedicando grandes esfuerzos a la búsqueda de sistemas que permitan controlar la propagación y la persistencia en el medio ambiente de los organismos con impulsores genéticos. La mayoría de las propuestas se han ensayado con modelos informáticos, aunque algunas se han probado con OIG confinados en jaulas.

Por ejemplo, un equipo de investigadores dirigido por el investigador Kevin Esvelt en el Instituto de Tecnología de Massachusetts (Massachusetts Institute of Technology, MIT) de Boston, EE.UU., está trabajando en una variante de impulsor genético cuya propagación espacial puede limitarse. Llamamos a este impulsor genético “*Daisy Chain*”.<sup>84</sup> Hasta ahora, sin embargo, esta variante de impulsor genético sólo existe teóricamente (para más información, ver el recuadro informativo).

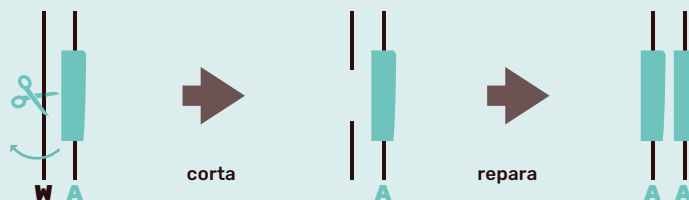
*Una vez liberado, un organismo portador de un impulsor genético se propaga activamente en las poblaciones silvestres y puede extenderse rápidamente a grandes distancias*

## ¿Qué es el impulsor *Daisy Chain*?

El *Daisy Chain* es una variante de impulsor genético basado en CRISPR/Cas9 que aún no se ha desarrollado físicamente. En teoría, este impulsor genético CRISPR/Cas constaría de varios elementos localizados en diferentes cromosomas.<sup>85</sup> El elemento C consistiría en la 'tijera' genética y un segmento guía para B. El elemento B sería la 'tijera' genética Cas9 más un segmento guía para C. C es el sitio objetivo del impulsor genético, un gen esencial que es eliminado por la rotura de la doble cadena de ADN y sustituido por un nuevo gen si fuera necesario. El componente C se hereda siguiendo las reglas de la genética mendeliana. Por lo tanto, el proceso debería detenerse por sí solo en un momento determinado, lo que podría limitar su distribución espacial y temporal.

### Impulsor genético estándar:

A induce la herencia de A



### Impulsor Daisy Chain:

C induce la herencia de B

B induce la herencia de C



**Ilustración adaptada de:** Noble C, Min J, Olejarz J, Buchthal J, Chavez A, Smidler AL, DeBenedictis EA, Church GM, Nowak MA, Esvelt KM (2019). Daisy-chain gene drives for the alteration of local populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 116:8275



Igual que *Daisy Chain*, el denominado impulsor *Split* pretende limitar inherentemente la dispersión y persistencia de un impulsor genético, y controlar las características propagadas. Algunos investigadores, entre los que cabe citar a Omar Akbari y John Marshall, de la Universidad de California (UC) San Diego y Berkeley, han desarrollado impulsores genéticos *Split and Rescue* (de escisión y rescate) para la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, con el objetivo de impulsar una determinada carga genética modificado en sus poblaciones.<sup>86 87</sup>

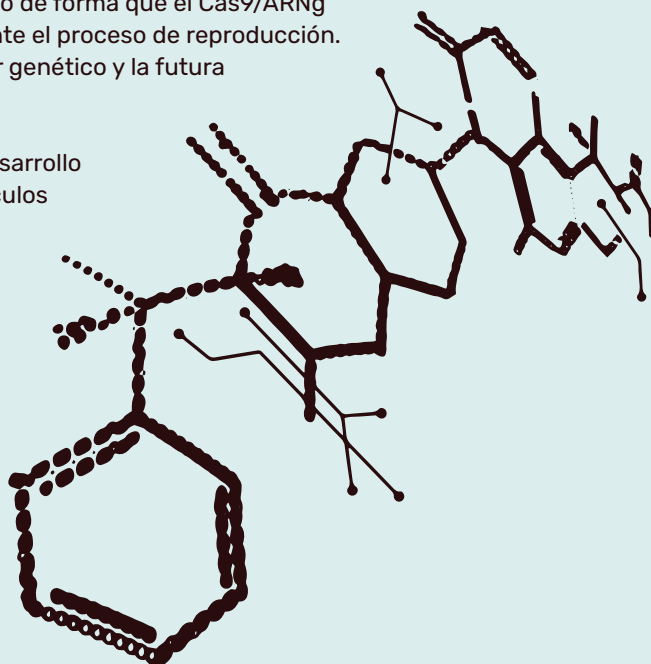
### ¿Qué es el impulsor *Split and Rescue*?

El impulsor *Split and Rescue* funciona -teóricamente- separando los elementos clave del impulsor genético mediante la incorporación del ARNg/Cas9 y varios genes en cromosomas diferentes. Cuando la descendencia sólo hereda el ARNg/Cas9 de los padres modificados, muere ya que el objetivo del impulsor genético es un gen esencial necesario para la reproducción o la supervivencia, que se destruye. Si el cromosoma seccionado se repara mediante un mecanismo de reparación llamado unión de extremos, la descendencia también muere, porque el gen esencial está dañado. Cuando sólo se transmite a la descendencia la carga genética sin el elemento ARNg/Cas9, dichos genes se heredarán siguiendo las leyes de la herencia biológica.

El impulsor *Split and Rescue* sólo funcionará cuando el ARNg/Cas9 y la carga genética se transmitan a la descendencia. Uno de los genes de esta carga genética es el elemento 'de rescate', que garantizará la supervivencia de la descendencia. Otro de los elementos de la carga genética podría ser un gen de interés que quiere introducirse en la población.

El elemento de rescate consiste en una copia modificada del gen esencial objetivo. Una vez que el Cas9 corte el cromosoma en el sitio objetivo, el propio mecanismo de reparación de las células insertará el elemento de rescate para reparar la rotura. Este gen esencial modificado ha sido recodificado de forma que el Cas9/ARNg no podrá identificarlo y destruirlo durante el proceso de reproducción. Esto detiene el efecto letal del impulsor genético y la futura descendencia será "rescatada".

Esta técnica está todavía en fase de desarrollo y tiene que superar una serie de obstáculos antes de que pueda considerarse lista para ser aplicada.



## Irreversibilidad

Un impulsor genético provoca una modificación permanente del material genético que se transmite a todas las generaciones posteriores. Incluso si dicho impulsor genético encuentra resistencia y deja de propagarse, los cambios pueden seguir heredándose siguiendo las reglas de la herencia biológica, y persistir durante mucho tiempo en el genoma de la población. Sólo si el impulsor genético desactivado perjudica gravemente la capacidad de supervivencia del individuo, entrarán en acción los mecanismos de selección natural, que eliminarán la modificación en las poblaciones naturales.

**Según los conocimientos actuales, cualquier liberación de un impulsor genético conlleva el riesgo de alterar de forma irreversible e incontrolable el material genético de una población natural.**<sup>88</sup>

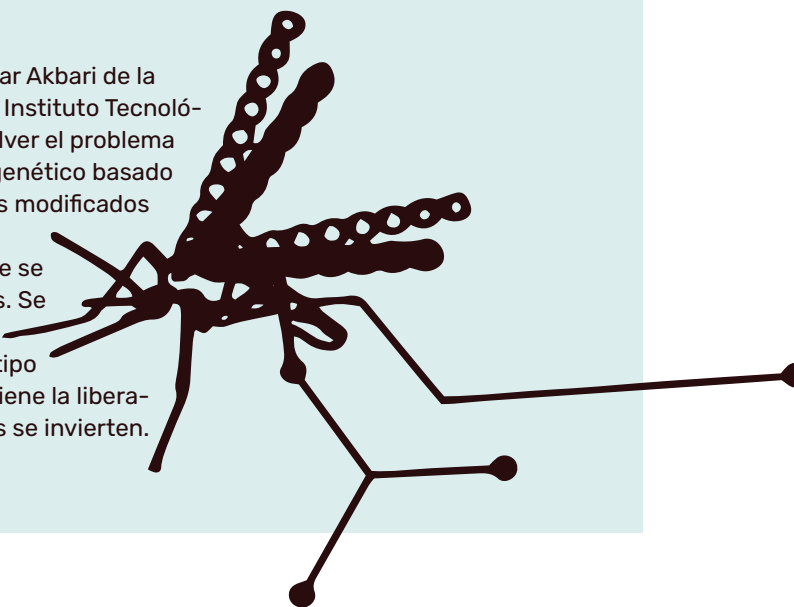
En 2014 se inició un debate sobre la necesidad de un impulsor genético inverso (Reversal Drive), cuyo objetivo sería revertir los cambios provocados por un impulsor genético en las poblaciones manipuladas. En principio, se trataría de una versión anterior genéticamente modificada del impulsor genético original que

sobrescribiría las manipulaciones genéticas e impediría que se siguieran propagando. Sin embargo, ni siquiera un impulsor inverso de este tipo puede devolver la población a su situación genética original, pues introduce nuevas modificaciones genéticas en el genoma de dicha población.

En un estudio sobre la mosca de la fruta, se presentaron elementos genéticos diseñados para desactivar o eliminar completamente del genoma los impulsores genéticos basados en CRISPR/Cas. Para poner fin a la reacción en cadena de un impulsor genético basado en CRISPR/Cas9, se utilizaron determinados indicadores de la 'tijera genética' CRISPR/cas9. Como resultado, la 'tijera genética' efectivamente se paralizó. Los resultados de ensayos en jaulas muestran que estos elementos desactivadores pueden prevalecer durante 10 generaciones. Sin embargo, los segmentos genéticos sintéticos permanecen en el genoma y se heredarían siguiendo las leyes de la herencia biológica. Además, se producen cambios no intencionados en el genoma. Resulta difícil estimar cómo se comportarán a largo plazo estos cambios genéticos persistentes en las poblaciones silvestres, y si se verán influidos por factores externos.<sup>89</sup>

Un equipo dirigido por Chrysanthi Taxiarchi y Andrea Crisanti, de diferentes centros de investigación del Imperial College de Londres y de la Universidad Estatal de Carolina del Norte (EE.UU.), desarrolló en 2021 las llamadas **proteínas anti-CRISPR**, que se introducirían por ingeniería genética en el mosquito *Anopheles*. Los mosquitos modificados con anti-CRISPR serían liberados para que pudieran aparearse con organismos portadores de impulsores genéticos introducidos en la naturaleza. Las proteínas anti-CRISPR están diseñadas para destruir el sistema CRISPR/Cas incorporado a los mosquitos modificados y reinducir así la herencia biológica natural, con lo que se controlaría la propagación del mecanismo en la población silvestre.<sup>90</sup>

Algunos investigadores, como Anna Buchman y Omar Akbari de la Universidad de California San Diego, UC Berkely y el Instituto Tecnológico de California, proponen otro enfoque para resolver el problema de reversibilidad,<sup>91</sup> y han desarrollado un impulsor genético basado en CRISPR para sustituir a la población. Los insectos modificados no pueden tener descendencia con sus congéneres silvestres, sino únicamente entre ellos. Este enfoque se ha ensayado con *Drosophila melanogaster* en jaulas. Se considera que la liberación continuada de insectos modificados permitiría sustituir a una población de tipo salvaje. Los autores afirman que una vez que se detiene la liberación o se liberan insectos de tipo salvaje, los efectos se invierten.



## Posibles cruces superando la barrera de las especies

**Los impulsores genéticos se adaptan al genoma de una sola especie, pero en muchos casos sería inevitable que se cruzasen superando las barreras de las especies.** Por ejemplo, el mosquito de la malaria *Anopheles gambiae* pertenece a un grupo compuesto por siete subespecies diferentes que son genéticamente muy similares y pueden producir descendencia fértil entre sí.<sup>92</sup> Un impulsor genético desarrollado por Target Malaria tiene como objetivo la interrupción del gen Doublesex, que ha sufrido pocos cambios durante la evolución de la especie del mosquito. Esta estrategia podría llevar al borde de la extinción a las siete especies de mosquitos emparentadas, aunque al menos una de ellas no transmite la malaria.<sup>93</sup>

En las moscas de la fruta del género *Drosophila*, que han desempeñado un papel central en el desarrollo y la aplicación de los impulsores genéticos, existe un riesgo similar. Se sabe desde hace más de 90 años que diferentes especies de *Drosophila* pueden cruzarse y producir descendencia fértil.<sup>94</sup> Miles de otras especies animales y vegetales producen híbridos naturales, por lo que la propagación de los impulsores genéticos no se limitaría a una especie, sino que podría extenderse a sus parientes más cercanos.

Además, existe un riesgo pequeño pero real de transferencia horizontal de genes. Esto ocurre cuando un elemento genético se transmite a otras especies con la ayuda de vectores como las bacterias y los virus.<sup>95</sup>

## Efectos imprevistos de CRISPR/Cas9

Muchos impulsores genéticos creados mediante ingeniería genética utilizan CRISPR/Cas9 para inducir una rotura de doble cadena de ADN en determinados lugares del genoma. Sin embargo, esta herramienta no funciona a la perfección.<sup>96</sup>

**CRISPR/Cas9 puede modificar la actividad del gen diana de forma impredecible, aumentar la tasa de mutaciones en el genoma, provocar mutaciones inesperadas o ver perturbada su función por la aparición de resistencias. Por ejemplo, cada vez hay más informes sobre los llamados efectos *off-target*, cambios no intencionados en secuencias no objetivo que pueden producirse cuando se utiliza el sistema CRISPR/Cas.**<sup>97</sup> Esto puede ocurrir, por ejemplo, cuando el ARN guía reconoce en el genoma una secuencia muy similar a la secuencia diana, que es cortada por Cas9.<sup>98 99</sup>

Es frecuente además que las modificaciones genéticas no sólo afecten a la región objetivo, sino también a otras zonas del genoma.<sup>100</sup> Esto se debe, entre otras cosas, a que las poblaciones silvestres tienen más secuencias a las que CRISPR/Cas9 puede acoplarse en el genoma que las determinadas en el laboratorio por los programas informáticos utilizados para ello. Por lo tanto, los impulsores genéticos pueden dar lugar al desarrollo de organismos con características imprevisibles.<sup>101</sup>

## Aparición de resistencias

Los impulsores genéticos basados en CRISPR/Cas buscan una secuencia de ADN claramente definida para cortar el material genético. En consecuencia, una sola mutación en esta secuencia puede hacer que el objetivo sea irreconocible, y hacer que el organismo se haga resistente al impulsor genético. Este tipo de resistencia puede aparecer si la ruptura de la doble cadena de ADN provocada por CRISPR/Cas9 es reparada incorrectamente por la célula y altera la secuencia objetivo. Sin embargo, también podrían producirse resistencias de forma natural, especialmente en poblaciones con una gran diversidad genética. Se ha intentado diseñar los llamados impulsores genéticos multiplex, que supuestamente son 'inmunes' a la aparición de resistencias. Sin embargo, los modelos informáticos demuestran que en determinadas condiciones, cuando por ejemplo el tamaño de la población no es 'muy grande', pueden todavía generarse resistencias.<sup>102</sup>

Si un impulsor genético encuentra resistencias, el proceso de propagación se interrumpirá y solo modificará a una parte de la población. Sin embargo, su desaparición completa dependerá del número de individuos ya modificados y de las desventajas que el impulsor genético suponga para su supervivencia. Por lo tanto, es perfectamente posible que el impulsor genético permanezca en una especie animal a pesar de la existencia de resistencias.

## Impactos imprevisibles en los ecosistemas

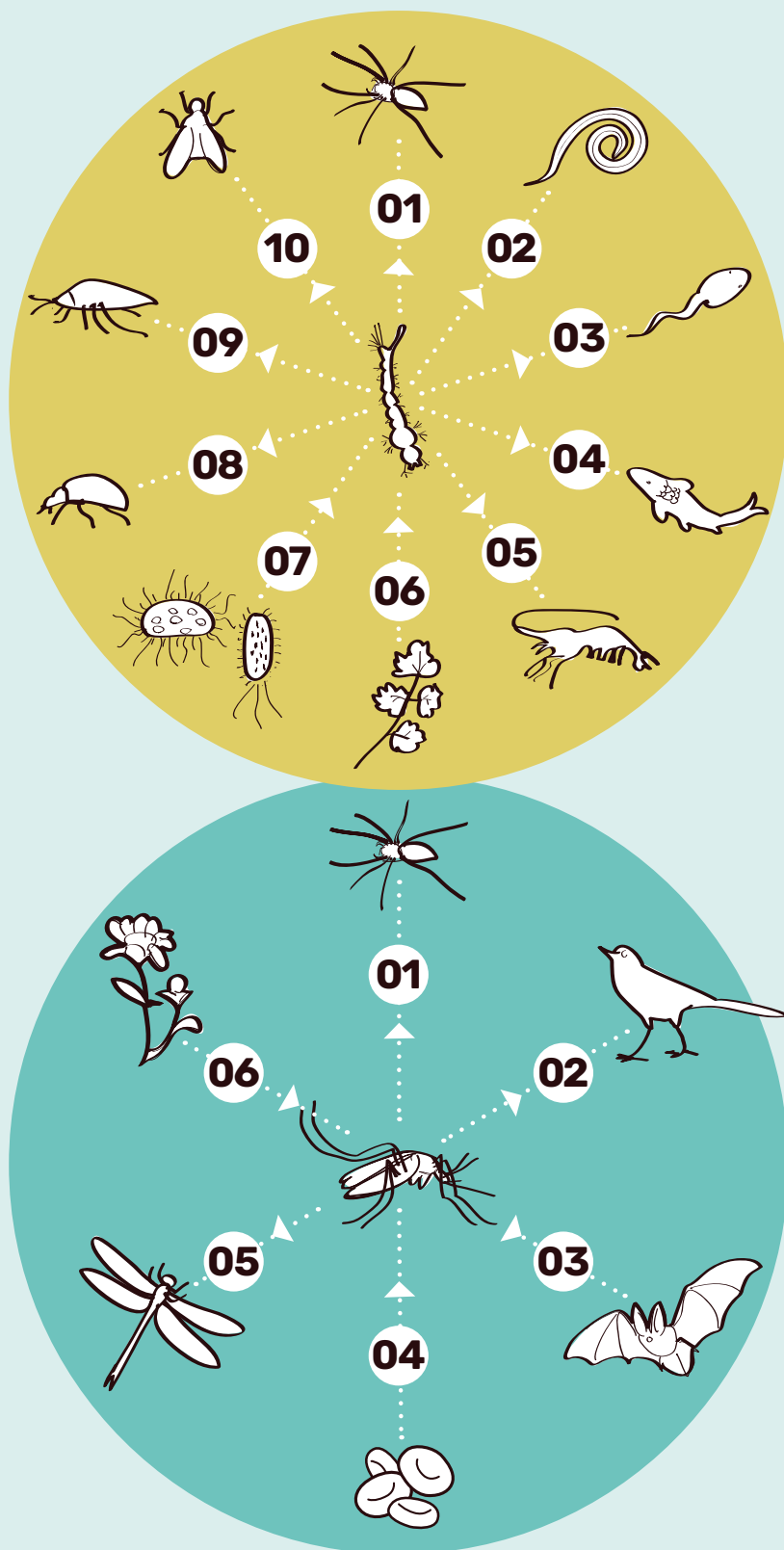
Todos los seres vivos, incluso aquellos que parecen peligrosos o dañinos para el ser humano, desempeñan importantes funciones en su hábitat. La extinción o incluso la manipulación de una especie tendrá por tanto consecuencias para todo el ecosistema. La cantidad de lagunas de conocimiento e incertidumbres sobre la ecología de una especie a nivel ecosistémico aumenta la dificultad para evaluar los resultados de una liberación de impulsores genéticos, ya que las relaciones en la naturaleza son sumamente complejas.

Un buen ejemplo que ilustra esta complejidad son los mosquitos. A lo largo de su ciclo vital, constituyen una importante fuente de alimento para diversos animales. Por ejemplo, las larvas de mosquito que viven en el agua constituyen una fuente de alimento para insectos acuáticos, escarabajos, moscas, arañas, gusanos planos, renacuajos, peces y crustáceos. Se supone que el 95% de las larvas del mosquito de la malaria africana *Anopheles gambiae* son ingeridas y no llegan a convertirse en adultos.<sup>103</sup> Los mosquitos adultos son también una importante fuente de alimento y son consumidos por libélulas, arañas, murciélagos y aves, entre otros. En la Camarga, una reserva natural del sur de Francia, la reducción de las poblaciones de mosquitos mediante control biológico ha provocado también una reducción del número y la diversidad de aves y libélulas.<sup>104</sup> Tampoco puede descartarse que desempeñen un papel en la polinización de las plantas, ya que los mosquitos adultos se alimentan, entre otras cosas, de néctar<sup>105</sup> y polinizan ciertas flores.<sup>106 107</sup> El papel de los mosquitos en su ecosistema estrechamente interconectado ha sido estudiado<sup>108 109 110 111</sup> pero siguen existiendo lagunas de conocimiento. Por ello, las consecuencias de una posible extinción serían imprevisibles.

Estos efectos también pueden afectar al ser humano: si una especie de mosquito es desplazada, podrían difundirse más otras especies y transmitir enfermedades aún más peligrosas. Este tipo de escenarios de riesgo es conocido en relación con el control del mosquito de la fiebre amarilla (*Aedes aegypti*) transmisor del dengue en Norteamérica y Brasil, que compite con la especie invasora del mosquito tigre asiático (*Aedes albopictus*).<sup>112</sup> La desaparición del mosquito de la fiebre amarilla podría favorecer la propagación del mosquito tigre, que no es menos peligroso y que también transmite el dengue.<sup>113</sup>

Pero incluso si una especie no desaparece, los impulsores genéticos entrañan riesgos considerables: si las características de un organismo cambian involuntariamente, este podría modificar su comportamiento, transmitir más enfermedades o incluso perturbar o destruir el hábitat de otras especies. Dado que las respectivas especies están estrechamente vinculadas a sus ecosistemas, los efectos de una propagación incontrolada no pueden predecirse de forma fiable.<sup>114</sup>

## Red trófica de larvas de mosquito y de mosquitos adultos



### Larva de mosquito

1. Arañas
2. Gusanos planos
3. Renacuajos
4. Peces
5. Crustáceos
6. Residuos en descomposición
7. Microorganismos acuáticos
8. Escarabajos
9. Insectos acuáticos
10. Moscas

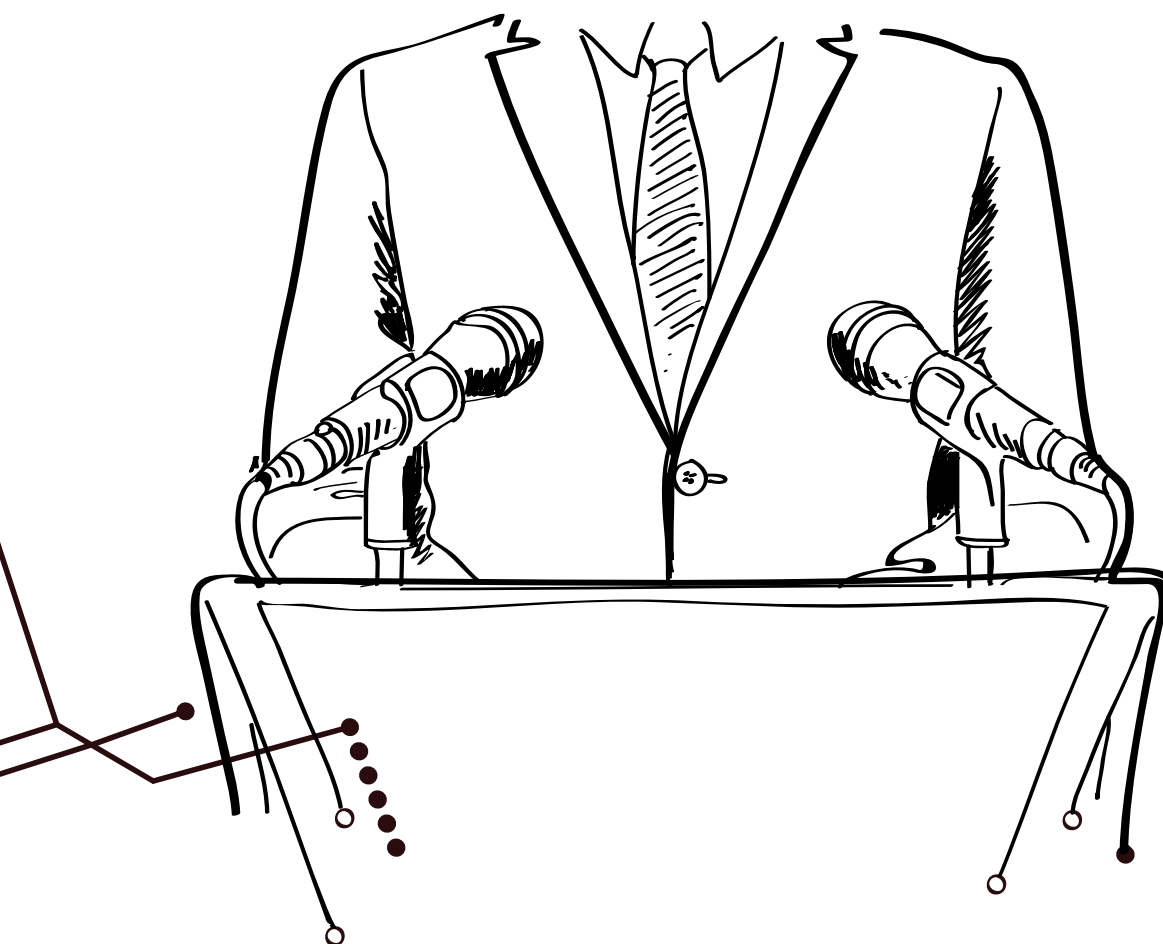
### Mosquitos

1. Arañas
2. Pájaros
3. Murciélagos
4. Sangre (solo los mosquitos hembra)
5. Libélulas
6. Néctar

**04**

---

# **NORMATIVA SOBRE IMPULSORES GENÉTICOS**



El debate político sobre la regulación de la tecnología de los impulsores genéticos está aún en un estado inicial, tanto en Alemania como en el resto de la Unión Europea, así como a escala internacional. No existe una normativa específica y vinculante para el manejo de esta nueva tecnología.

## REGULACIÓN DE LOS ORGANISMOS CON IMPULSORES GENÉTICOS EN ALEMANIA

En Alemania el debate político y la regulación de los impulsores genéticos están todavía dando sus primeros pasos. El gobierno alemán no tiene aún un posicionamiento oficial sobre la evaluación y regulación de este tipo de organismos.

### Ordenanza de Seguridad de la Ingeniería Genética: normas de seguridad para la investigación de impulsores genéticos

Los organismos con impulsores genéticos se incluyeron por primera vez en la legislación federal sobre ingeniería genética en verano del 2019. La Ordenanza de Seguridad de la Ingeniería Genética (GenTSV) establece normas de seguridad para la manipulación de OMG en el laboratorio.

Esta normativa clasifica los organismos modificados genéticamente en cuatro niveles de seguridad, en función de sus posibles riesgos para las personas, los animales y el medio ambiente. El nivel de seguridad 1 se aplica a actividades consideradas carentes de riesgo, mientras que el nivel de seguridad 4 corresponde a actividades con un elevado potencial de peligrosidad. La experimentación deberá adoptar diferentes medidas de seguridad dependiendo de su clasificación de seguridad.

Según la Ley de Ingeniería Genética (GenTG), las autoridades regionales son responsables de la aprobación de un proyecto de investigación con OMG, su clasificación en términos de seguridad y el control de los requisitos de seguridad. El párrafo 7 del artículo 10 de la GenTG establece que durante este proceso las autoridades están obligadas a obtener un dictamen de la Comisión Central para la Seguridad Biológica (Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit, ZKBS).

A falta de una regulación uniforme por parte de la Ordenanza de Seguridad de la Ingeniería Genética, en 2016 la ZKBS definió el nivel de seguridad 2 como suficiente para trabajar con sistemas de impulsores genéticos en el laboratorio.<sup>115</sup> Esto se modificó al entrar en vigor la nueva versión de la GenTSV el 1 de marzo de 2021.

En la Ordenanza de Seguridad de la Ingeniería Genética revisada, a la manipulación genética de OIG se le asignó



el nivel de seguridad 3 como medida precautoria.<sup>116</sup> Esto garantiza que cualquier proyecto de investigación que implique la utilización de impulsores genéticos será notificado a una autoridad supervisora y que la ZKBS llevará a cabo una evaluación de riesgos caso por caso.

Estas modificaciones habían sido solicitadas en verano de 2019 por el Bundesrat. En un principio, el gobierno federal alemán sólo tenía previsto clasificar los proyectos con impulsores genéticos en el nivel de seguridad 2. La necesidad de introducir enmiendas se había puesto en conocimiento de los estados federados alemanes en una carta abierta de organizaciones ecologistas y agrícolas,<sup>117</sup> que argumentaban que el nivel de seguridad 2 no se correspondía con el potencial de riesgo de los OIG para la biodiversidad.

## Posicionamiento del Bundesrat alemán

En su resolución sobre la enmienda de la Ordenanza de Seguridad de la Ingeniería Genética de junio 2019, el Bundesrat (órgano constitucional que representa a los estados federados alemanes en la toma de decisiones a nivel federal) reconoce que la liberación de organismos con impulsores genéticos conlleva el riesgo de “alterar irreversiblemente o aniquilar a poblaciones enteras de plantas o animales.” También hace referencia a la declaración de la Red de Regiones Libres de OMG del 7 de septiembre de 2018, que expresa “las mayores reservas sobre la liberación de organismos portadores de los denominados ‘impulsores genéticos’ que pretenden alterar las características genéticas de poblaciones enteras de plantas y animales” y pide que “se tomen todas las medidas necesarias para evitar la liberación de impulsores genéticos en nuestro entorno”.<sup>118</sup> En este contexto, el Bundesrat ha instado al gobierno alemán a tener en cuenta el principio de precaución y a conceder especial importancia a la conservación de la naturaleza en el futuro diseño de las directrices para la evaluación de riesgos y la clasificación de seguridad de los organismos con impulsores genéticos.<sup>119</sup>

## Posicionamiento de los estados federados alemanes

En su novena conferencia, celebrada en septiembre de 2018, la red europea de 64 regiones libres de OMG –entre las que se cuentan 11 estados federados alemanes– aprobó una declaración que instaba a los gobiernos nacionales y a la Unión Europea a prohibir la liberación de impulsores genéticos en su territorio y a abogar a

nivel internacional, en el marco del Convenio sobre la Diversidad Biológica (CDB) y de la UICN, por una moratoria a la liberación de organismos con impulsores genéticos.<sup>120</sup>

En la Conferencia de Ministros de Agricultura de septiembre de 2019, los ministros de agricultura de los estados federados alemanes solicitaron al gobierno alemán que, con motivo de la presidencia semestral del Consejo de la UE en el segundo semestre de 2020, incluyera de nuevo los organismos con impulsores genéticos en el orden del día de la Conferencia de las Partes del Convenio sobre la Diversidad Biológica (CDB) y de su Protocolo de Bioseguridad (COP15 que se celebrará en Canadá).<sup>121</sup>

## Posicionamiento del Ministerio de Medio Ambiente alemán

El Ministerio Federal de Medio Ambiente alemán se ha mostrado crítico con el uso de la tecnología de impulsores genéticos en la naturaleza. En respuesta a una carta abierta de organizaciones ecologistas y de conservación de la naturaleza, un alto funcionario del ministerio afirmó en septiembre de 2018 que el ministerio impediría la liberación de organismos con impulsores genéticos en Alemania o en Europa mientras no puedan descartarse sus efectos negativos sobre el medio ambiente.

Además, el ministerio defenderá el principio de precaución en las negociaciones internacionales en el marco del CDB. Este alto cargo ministerial consideraba también que existe una gran necesidad de investigación sobre evaluación de riesgos ambientales de este tipo de organismos.<sup>122</sup>

## Proceso en el Parlamento alemán

El Bundestag (Parlamento alemán) ha encargado a su oficina de evaluación tecnológica (Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag, TAB), la apertura de consultas éticas, ecológicas y jurídicas a todos los partidos, sobre los posibles riesgos y opciones de actuación, así como las alternativas a los impulsores genéticos. El informe deberá ayudar al Bundestag alemán a posicionarse sobre este tema.<sup>123</sup>

## Posicionamiento de los partidos alemanes

A petición de una alianza de organizaciones ecologistas y agrícolas, en primavera de 2019 el Partido Socialdemócrata de Alemania (SPD)<sup>124</sup>, Bündnis90/Die-Grünen (el Partido Verde)<sup>125</sup> y Die Linke (el Partido de la Izquierda)<sup>126</sup> manifestaron su apoyo a una moratoria internacional a los impulsores genéticos. La Unión Demócrata Cristiana de Alemania (CDU)<sup>127</sup> calificó la propuesta de digna de consideración, mientras que el Partido Liberal Democrático (FPD) y Alternativa para Alemania (AfD) no se pronunciaron al respecto.

## Proyecto de investigación sobre evaluación de riesgos y seguimiento de los organismos con impulsores genéticos en nombre de la BfN

La evaluación de riesgos y los planes de seguimiento para la liberación de organismos modificados genéticamente en la naturaleza -incluidos los organismos con impulsores genéticos- se basan en las leyes, principios, procedimientos y requisitos de la Unión Europea. Sin embargo, la aprobación y ejecución del seguimiento depende de los estados miembros de la UE.

Por este motivo, la Agencia Federal Alemana para la Conservación de la Naturaleza (BfN), responsable de la evaluación de riesgos ambientales de los OMG en Alemania, inició a finales de 2018 un proyecto de investigación para identificar los posibles riesgos y los desafíos fundamentales de la evaluación de riesgos de los organismos con impulsores genéticos antes de que se lleven a cabo los primeros ensayos de campo con OIG. El proyecto de investigación, llevado a cabo en la Universidad de Recursos Naturales y Ciencias de la Vida Aplicadas de Viena, pretende identificar, entre otras cosas, los nuevos retos planteados por la tecnología de impulsores genéticos para la evaluación de riesgos y cómo registrar y evaluar las consecuencias ecológicas de dichos impulsores. Para ello, el proyecto estudiará también hasta qué punto resulta posible confinar los impulsores genéticos espacial y temporalmente y el papel de la modelización informática en la evaluación de riesgos ambientales. Además, el proyecto analizará cómo debería adaptarse el seguimiento de OMG exigido por la UE para detectar y evaluar el impacto ambiental de los impulsores genéticos tras su liberación.<sup>128</sup>

## NORMATIVA DE LA UE SOBRE ORGANISMOS CON IMPULSORES GENÉTICOS

El debate político sobre la regulación de la tecnología de impulsores genéticos a nivel europeo se encuentra todavía en sus inicios.

En julio de 2018 la Comisión Europea encargó al Grupo Europeo de Ética de la Ciencia y de las Nuevas Tecnologías (GEE) que elaborase un dictamen y recomendaciones políticas sobre las implicaciones éticas, sociales y jurídicas de las nuevas técnicas de ingeniería genética (edición del genoma) para las personas, los animales y las plantas.<sup>129</sup> Dicho dictamen fue publicado en marzo de 2021 y subraya la necesidad de reconocer las incertidumbres y los límites del conocimiento existente, así como de fomentar procesos inclusivos y democráticos de toma de decisiones para determinar si deben utilizarse los impulsores genéticos y con qué fines.<sup>130</sup>

Dado que todavía no existen aplicaciones ambientales concretas de la utilización de impulsores genéticos en la UE, el debate político se ha centrado hasta ahora en el posicionamiento común europeo en las negociaciones del Convenio sobre Diversidad Biológica (CDB) de Naciones Unidas. Antes de la 14 Conferencia de las Partes (COP14) del CDB celebrada en Egipto, el Consejo de Ministros de la UE reconoció los "posibles efectos adversos sobre la biodiversidad" de los organismos con impulsores genéticos, y consideró necesario aplicar el principio de precaución del Convenio.<sup>131</sup>

**En enero de 2020 el Parlamento Europeo adoptó una resolución en la que instaba a la Comisión Europea y al Consejo de Ministros de la UE a abogar por una moratoria mundial a los impulsores genéticos en la próxima Conferencia de las Partes del Convenio sobre Diversidad Biológica (COP15), que se celebrará en Canadá.**<sup>132</sup> Además, los eurodiputados solicitaban que el nuevo Marco Global para la Biodiversidad Post-2020 se basara en los siguientes principios fundamentales: el principio de precaución; un enfoque basado en derechos para involucrar a los titulares de los mismos en el desarrollo de la legislación que les afecta; y una evaluación tecnológica previa obligatoria para toda nueva tecnología susceptible de tener impactos negativos sobre la biodiversidad. Los eurodiputados respondían con ello a un llamamiento conjunto de 50 ONG, expertos y fundaciones europeas.<sup>133</sup>

En junio de 2021, el Parlamento Europeo presentó una

resolución sobre la Estrategia de Biodiversidad de la UE, en la que cita expresamente motivos de preocupación por los que no debe permitirse la liberación de organismos con impulsores genéticos, incluso con fines de conservación de la naturaleza, de conformidad con el principio de precaución.<sup>134</sup> El Parlamento fue aún más explícito en octubre de 2021, cuando adoptó la Resolución 2020/2274,<sup>135</sup> que establece que no deberán utilizarse los llamados fondos de desarrollo para promover la ingeniería genética.

## Normativa europea sobre ingeniería genética

La Directiva 2001/18 regula en la UE las condiciones para poder liberar organismos modificados genéticamente (OMG) en el medio ambiente.<sup>136</sup> No cabe duda de que los organismos con impulsores genéticos son OMG.

La transposición de los requisitos de esta Directiva a la legislación nacional es obligatoria para todos los Estados miembros. Sólo las instituciones europeas pueden introducir cambios en la directiva. No obstante, desde 2015 los Estados miembros pueden prohibir en su territorio el cultivo de plantas modificadas genéticamente, incluso si han sido autorizadas a nivel de la UE. Teóricamente, esto sería aplicable a los organismos con impulsores genéticos.

La Directiva 2001/18 obliga a los Estados miembros a adoptar todas las medidas necesarias para evitar los efectos adversos sobre el medio ambiente y la salud humana que pudieran derivarse de la liberación de OMG en el medio ambiente. Ambos objetivos de protección tienen el mismo rango, por lo que no sería posible compensar las posibles desventajas para el medio ambiente con supuestas ventajas para la salud humana. El principio de precaución obliga a las autoridades competentes a tomar medidas para evitar posibles efectos adversos incluso en ausencia de conocimiento y certeza científica o técnica sobre dichos efectos.<sup>137</sup>

### Interpretación jurídica de la Directiva 2001/18 de la UE en lo que se refiere a organismos con impulsores genéticos

Según la Directiva 2001/18 sobre ingeniería genética, cualquier liberación de un OMG deberá ser autorizada a nivel europeo. La autorización sólo podrá aprobarse si se ha establecido, sobre la base de una evaluación de riesgos previa en la que participan todos los Estados miembros y la Comisión Europea, que dicha liberación no producirá efectos adversos en la salud humana ni en el medio ambiente. La protección del medio am-

## *El objetivo de la Directiva 2001/18 es evitar la propagación incontrolada de OMG en el medio ambiente y su cruce con otros organismos.*

biente y la salud humana deberán garantizarse de conformidad con el principio de precaución. El periodo de validez de la autorización no deberá superar los diez años. El OMG liberado y sus posibles efectos deberán ser controlados durante este periodo de acuerdo con un plan de seguimiento preceptivo. El objetivo de la Directiva 2001/18 es evitar la dispersión incontrolada de OMG en el medio ambiente y su cruce con otros organismos. En este contexto, **incluso la propagación de un OMG en el medio ambiente más allá del ámbito de liberación previsto se considerará un efecto adverso. La autorización de una liberación puede no concederse si existe un riesgo para el medio ambiente o la salud humana.**

La consideración 4 de la directiva resalta el problema específico de la liberación deliberada de OMG en el medio ambiente: "Los organismos vivos liberados en el medio ambiente en cantidades grandes o pequeñas, con fines experimentales o como productos comerciales, pueden reproducirse en el medio ambiente y atravesar fronteras nacionales, afectando por tanto a otros Estados miembros; los efectos de dichas liberaciones en el medio ambiente pueden ser irreversibles".

Para identificar y evaluar los riesgos para el medio ambiente y la salud humana de un OMG, la evaluación deberá identificar cualquier nuevo riesgo antes de su liberación en el medio ambiente.<sup>138</sup> El anexo II de la Directiva establece los requisitos para esta evaluación de riesgos. Exige que se examinen todos los efectos previstos e imprevistos, directos e indirectos, inmediatos y diferidos, a largo plazo y acumulativos de la liberación.<sup>139</sup> Los efectos acumulativos a largo plazo incluyen, entre otros, los efectos del OMG liberado en las cadenas alimentarias, la flora, la fauna y la biodiversidad. La evaluación de riesgos deberá incluir asimismo las posibles alteraciones de la dinámica de poblaciones y los efectos sobre la diversidad genética de especies objetivo, así como el impacto en los competidores, presas, huéspedes, simbiontes, predadores, parásitos y organismos patógenos.<sup>140</sup>

Por otra parte, se especifica que los posibles efectos negativos no deberán ser excluidos de la evaluación

de riesgos por considerarse poco probable que se produzcan. Además, se afirma que no hay distinción entre efectos negativos significativos y otros (insignificantes).<sup>141</sup> **Así pues, la directiva establece el peor escenario como base para la evaluación de riesgos y exige que se dé por hecho que todos los posibles efectos negativos se producirán realmente.**

Por razones de seguridad, la directiva recomienda que la liberación de un OMG se lleve a cabo paso a paso y que cada uno de ellos se realice únicamente si la evaluación de los anteriores no indica ningún efecto adverso sobre la salud humana ni el medio ambiente. Sin embargo, un procedimiento paso a paso no sería posible en el caso de los organismos con impulsores genéticos debido a su naturaleza. Sólo será posible proporcionar una prueba suficientemente fiable de la inocuidad de un OIG si éste ha sido liberado en el medio ambiente y no se han evidenciado peligros para el medio ambiente o la salud humana a lo largo de varias generaciones. Por otra parte, la liberación de incluso unos pocos organismos con impulsores genéticos conlleva su propagación potencialmente irreversible en el medio ambiente. Según la investigación y los conocimientos actuales, la propagación de un OIG no puede limitarse una vez liberado, ni éste puede recuperarse con certeza, y sus efectos en la naturaleza son irreversibles.

Para poder tener en cuenta el riesgo especial que supone una propagación auto-replicante en el medio ambiente, la autorización de un OMG puede concederse por un máximo de 10 años. Tras este periodo deberá ser renovada, o expirar. Una vez expirada la autorización, el OMG ya no debería encontrarse en el medio ambiente. No está claro cómo se cumpliría esta disposición en el caso de un OIG.<sup>142</sup> **La Directiva 2001/18 fue diseñada y promulgada para regular la liberación de cultivos modificados genéticamente, y presupone que la propagación y los efectos de los OMG en la naturaleza pueden limitarse espacial y temporalmente. Sin embargo, según los conocimientos actuales, esta condición no se cumple en el caso de los organismos con impulsores genéticos.**

*Conclusión: es poco probable que la liberación de organismos con impulsores genéticos esté permitida por la normativa actual de la UE.*

La finalidad de los organismos con impulsores genéticos es propagarse de forma independiente en el medio ambiente, cruzarse con sus congéneres silvestres y transmitir sus genes modificados al mayor número posible de descendientes para difundirlos por toda la población de una especie. Esto es contrario claramente a las disposiciones actuales de la Directiva 2001/18 sobre protección ambiental, y en cumplimiento de la normativa europea no sería posible autorizar la liberación de un organismo impulsor genético en el medio ambiente.

Por tanto, los Estados miembros de la UE están jurídicamente obligados a garantizar que no se libere ningún OIG dentro de sus fronteras políticas. El artículo 4 de la Directiva 2001/18 también exige que “en el caso de una liberación no autorizada (...) el Estado miembro correspondiente velará por que se adopten las medidas necesarias para poner fin a la liberación o la comercialización, para iniciar acciones, si fuera necesario, a fin de remediar los daños producidos e informar al público, a la Comisión y a los demás Estados miembros”.

**Por esta razón, a la UE y a todos sus Estados miembros les interesa evitar una liberación de OIG susceptible de extenderse hasta su territorio, incluido territorios fuera de la UE.**

## Evaluación de riesgos por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) lleva a cabo la evaluación de riesgos que forma parte del proceso de autorización de un OMG. Esta institución elabora también directrices específicas para dicha evaluación.

Tanto las directrices para la evaluación de riesgos ambientales<sup>143</sup> como las relativas a la evaluación de riesgos de animales modificados genéticamente<sup>144</sup> son pertinentes para los organismos con impulsores genéticos. Si en el futuro se desarrollaran plantas con impulsores genéticos, las directrices para la evaluación de riesgos de los alimentos y piensos procedentes de plantas modificadas genéticamente también serían pertinentes. También hay directrices de seguimiento ambiental post-comercialización que deberán regir los planes de gestión y seguimiento, aunque únicamente en el caso de las plantas modificadas genéticamente.<sup>145</sup>

En el momento de publicación de este informe no se había aprobado la comercialización en la UE de ningún animal modificado genéticamente ni de productos derivados de este tipo de animales. Tampoco se había



registrado ninguna solicitud de autorización. No obstante, existen directrices para la evaluación de riesgos de animales modificados genéticamente que deberán servir de orientación en futuras solicitudes.

Estas directrices para la evaluación de riesgos fueron publicadas por la EFSA en 2013, y ya contenían consideraciones sobre la posible transferencia horizontal de genes mediante impulsores genéticos.<sup>146</sup> Desde 2013, varios organismos científicos vienen estudiando la evaluación de riesgos de las aplicaciones de la biología sintética y han visto la necesidad de actuar en lo que se refiere a impulsores genéticos.<sup>147</sup> El comité científico del Haut Conseil des Biotechnologies (Consejo Superior de Biotecnología francés) concluyó en un dictamen de mayo de 2017 que los criterios de evaluación de riesgos de la Directiva 2001/18 eran aplicables a los organismos con impulsores genéticos. Sin embargo, señalaba que la tecnología de OIG introduce nuevos elementos y objetivos que requieren una adaptación de la evaluación de riesgos existente.<sup>148</sup>

En junio de 2018, la Comisión Europea solicitó a la EFSA que estudiara si las directrices existentes para la evaluación de riesgos de animales modificados genéticamente eran suficientes para identificar los posibles nuevos riesgos para el medio ambiente y la salud humana y animal, o si era preciso adaptarlas. Sin embargo, esto no incluía un mandato para desarrollar nuevas directrices para la evaluación de riesgos de los OIG. Se pretende que los conocimientos técnicos y científicos sobre evaluación de riesgos de los OIG desarrollados en este proceso informen la consideración de directrices para la evaluación de riesgos de los organismos con impulsores genéticos en el marco del Convenio sobre la Diversidad Biológica y su Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología.<sup>149</sup>

En mayo de 2019 la EFSA organizó una audiencia pública sobre el estado de sus deliberaciones.<sup>150</sup> El informe final fue presentado en octubre de 2020 y concluye que las directrices de la EFSA son adecuadas pero insuficientes para la evaluación de riesgos ambientales, la caracterización molecular y el seguimiento post-comercialización de los OIG.<sup>151</sup> La composición del grupo de trabajo científico encargado de redactar el informe ha sido criticada por considerarse sesgada.<sup>152</sup> Según un trabajo de investigación de la organización no gubernamental Corporate Europe Observatory (CEO), con sede en Bruselas, los seis miembros del grupo de trabajo tienen conflictos de interés relacionados con el desarrollo de los OIG, ya que trabajan en empresas o grupos de investigación cuyas actividades son competencia de la EFSA. Tres de los expertos tienen vínculos financieros con organizaciones que están desarrollando impulsores genéticos, como Target Malaria y la agencia militar estadounidense DARPA.<sup>153</sup>

## **Recomendación: Reforzar el principio de precaución en la evaluación de riesgos de los organismos modificados genéticamente en la UE aplicando criterios de exclusión**

Una propuesta del Dr. Christoph Then

***El principio de precaución consagrado en la Directiva 2001/18 de la UE sólo tiene sentido si pueden adoptarse medidas eficaces para proteger el medio ambiente y la salud humana en aquellos casos en que se considere necesario. Un requisito previo imprescindible para ello es la recuperabilidad (es decir, la posibilidad de control en el tiempo y en el espacio) de los OMG liberados.***

*“Los Estados miembros velarán, de conformidad con el principio de precaución, por que se adopten todas las medidas adecuadas para evitar los efectos adversos sobre el medio ambiente y la salud humana que pudieran derivarse de la liberación intencional o la comercialización de OMG” (Directiva 2001/18 de la UE, artículo 1). En el momento que aparezca evidencia de un riesgo real para las personas y el medio ambiente, deberán adoptarse medidas de emergencia: “Los Estados miembros garantizarán que en caso de riesgo grave, se aplicarán medidas de emergencia, tales como la suspensión o el cese de la comercialización, incluida la información al público [...]” (Directiva de la UE 2001/18, artículo 23). Además, la disposición del artículo 13 de la directiva establece que la autorización de comercialización sólo puede concederse por un período de diez años. A partir de entonces, dicha autorización deberá ser revisada basándose en el seguimiento realizado. Si no se renueva, el OMG deberá ser retirado del medio ambiente.*

*La liberación o comercialización de un organismo modificado genéticamente cuya propagación no puede controlarse entra en conflicto de manera fundamental con estas disposiciones.*

***Si un OMG ya no puede ser retirado del medio ambiente, la aplicación del principio de precaución resulta imposible.***

*En este contexto, el proyecto GeneTip, financiado por el Ministerio Federal de Educación e Investigación (BMBF), constituye el primer proyecto de investigación que ha realizado una evaluación tecnológica prospectiva de los organismos con impulsores genéticos en Alemania.<sup>154</sup> Uno de los resultados del proyecto es la recomendación de introducir un nuevo mecanismo fundamental para la evaluación de riesgos de los OMG: la determinación y definición de los denominados motivos de preocupación (en términos sencillos, riesgos justificados por los hechos). Dichos motivos de preocupación son a menudo identificables en una fase temprana de la investigación y el desarrollo, y podrían conducir a la caracterización de un OMG como “especialmente preocupante”.*

## Para ello, los autores proponen, entre otros, los siguientes criterios para identificar los motivos de preocupación:

- » Imposibilidad de realizar previsiones fiables
- » Intervenciones en sistemas especialmente críticos para la salud humana
- » Interferencias en sistemas ecológicos que ya están sometidos a presión o que tienen puntos de no retorno
- » Falta de fiabilidad y de madurez técnica
- » Alcance especialmente amplio, hasta el punto de una posible propagación global e irreversible del OMG
- » Capacidad de propagación en las poblaciones naturales

Según el informe del proyecto GeneTip, las consecuencias de calificar un organismo modificado como "OMG o constructo altamente preocupante" podrían ser similares a las contempladas para las sustancias reguladas por la legislación europea sobre productos químicos REACH y la establecida sobre plaguicidas. La estimación de la complejidad espacio-temporal o de la posibilidad de control desempeña un papel importante en este caso.

**El reglamento REACH establece que "la experiencia a nivel internacional muestra que sustancias con características que las hacen persistentes, bioacumulables y tóxicas o muy persistentes y muy bioacumulables representan un grave motivo de preocupación".<sup>155</sup> En consecuencia, REACH ha establecido criterios adecuados para definir las sustancias persistentes, bioacumulables y tóxicas, así como las sustancias especialmente bioacumulables y persistentes.**

El reglamento de la UE sobre autorización de plaguicidas incorpora estos criterios para las sustancias POP (contaminantes orgánicos persistentes), PBT (persistentes, bioacumulables y tóxicos) y vPvB (muy persistentes y muy bioacumulables) como criterios de exclusión en el proceso decisorio, lo que significa que, en general, puede denegarse su aprobación y no se continúa con el proceso de autorización.<sup>156</sup> El factor decisivo no es sólo la toxicidad de una sustancia, sino también su comportamiento y destino en el medio ambiente. En virtud de este reglamento europeo, si una sustancia está clasificada como vPvB no podrá ser autorizada, aunque no se hayan demostrado sus daños a largo plazo.

Según el informe final de GeneTip, este tipo de criterios restrictivos podrían ser útiles también para la autorización de organismos modificados genéticamente e impulsores genéticos. Si los OMG son incontrolables en términos

espacio-temporales porque pueden replicarse en las poblaciones naturales sin que pueda realizarse un control eficaz de su persistencia y propagación, no sería posible llevar a cabo una evaluación de riesgos suficientemente fiable. El proceso de autorización no podría continuar y no podría aprobarse la liberación del OMG.

El grupo de expertos (AHTEG) que asesora a la Conferencia de las Partes del Convenio sobre la Diversidad Biológica ha tenido en cuenta los resultados de GeneTip. Los efectos imprevistos que podrían producirse tras varias generaciones son citados, entre otras cosas, como un problema específico para la evaluación de riesgos.<sup>157</sup> Por el contrario, en su informe presentado en noviembre de 2020 la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria ignora en gran medida estos retos.



**El Dr. Christoph Then** es director del Instituto para la Estimación Independiente de las Consecuencias de la Biotecnología (TestBiotech) y coautor del proyecto GeneTip. Testbiotech desarrolla su actividad en el ámbito de la evaluación de impactos de la biotecnología; reclama y promueve la investigación independiente; examina las consecuencias éticas y económicas de esta tecnología y analiza sus riesgos para las personas y el medio ambiente. Desde su posición experta independiente de la industria biotecnológica, Testbiotech aspira a reforzar la capacidad decisoria de la sociedad

# REGULACIÓN DE LOS ORGANISMOS CON IMPULSORES GENÉTICOS A NIVEL INTERNACIONAL

El tema de los impulsores genéticos se viene debatiendo en los acuerdos internacionales desde que en 2014 se desarrollaron los primeros organismos con impulsores genéticos. Las primeras recomendaciones fueron adoptadas en el marco del Convenio de Naciones Unidas sobre la Diversidad Biológica (CDB). Sin embargo, desde el punto de vista jurídico estas recomendaciones de la Conferencia de las Partes del Convenio sobre la Diversidad Biológica, o incluso de otras organizaciones internacionales, no son vinculantes para las Partes del Convenio ni para otros Estados. Los documentos de orientación tampoco son jurídicamente vinculantes. En este sentido, no existe en la actualidad ningún acuerdo internacional jurídicamente vinculante ni disposiciones concretas vinculantes a nivel internacional sobre la liberación de organismos con impulsores genéticos en el medio ambiente.

## El debate sobre los organismos con impulsores genéticos en el CDB

En el seno del Convenio sobre la Diversidad Biológica (CBD) se viene discutiendo sobre impulsores genéticos desde 2015, en el marco del trabajo sobre biología sintética y en el contexto del debate sobre la evaluación de riesgos de los organismos vivos modificados (OVM) en el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología. El Convenio se negoció en 1992 y entró en vigor en 1993. Actualmente, 195 países son Parte del Convenio, con la notable excepción de Estados Unidos. La UE se incorporó al Convenio como Parte en 1993.<sup>158</sup> Todos los Estados miembros de la UE y el Reino Unido son también Parte del Convenio.

**En la decimocuarta Conferencia de las Partes del Convenio de Naciones Unidas sobre la Diversidad Biológica (CDB COP 14), celebrada a finales de 2018, los delegados debatieron una decisión sobre biología sintética, que debería incluir también la regulación de los organismos con impulsores genéticos.<sup>159</sup> Algunas Partes introdujeron un llamamiento a una moratoria a la liberación de este tipo de organismos en el medio ambiente.**

En el período previo a la conferencia, más de 160

organizaciones de la sociedad civil, principalmente movimientos de agricultura alternativa y del Sur global, habían reclamado la moratoria en una carta abierta al Convenio.<sup>160</sup> Sin embargo, la propuesta no consiguió el consenso necesario, dado que los países africanos en particular, encabezados por Nigeria y Sudáfrica, se opusieron a dicha moratoria.

Una investigación basada en documentos solicitados en virtud de la legislación estadounidense sobre derecho a la información concluyó que el resultado de esta votación se debió a la influencia de Target Malaria, un proyecto financiado por la Fundación Bill y Melinda Gates. **La correspondencia interna y los documentos publicados como “Archivos sobre impulsores genéticos” sacaron a la luz que Target Malaria había financiado a una empresa de relaciones públicas de la agroindustria llamada Emerging AG. Ésta reclutó y coordinó a unos 65 científicos que aceptaron ser miembros de paneles de expertos (Foro en Línea de Composición Abierta sobre Biología Sintética / Grupo de expertos técnicos ad hoc (AHTEG)) del CDB.**<sup>161</sup>

**La Decisión 14/19 sobre biología sintética**, adoptada finalmente en la COP14 del CDB<sup>162</sup>, sostiene que es preciso seguir investigando sobre los impulsores genéticos y que el desarrollo de directrices específicas para la evaluación de riesgos de los organismos con impulsores genéticos podría ser útil. Además, la resolución afirma que el “consentimiento libre, previo y fundamentado” de los pueblos indígenas y las comunidades locales “puede estar justificado” cuando se considere la liberación de organismos que contienen impulsores genéticos modificados. Como solución de compromiso a la petición de una moratoria, las Partes acordaron consideraciones precautorias no vinculantes relacionadas con la liberación de organismos portadores de impulsores genéticos en el medio ambiente.<sup>163</sup>

La Decisión 14/19 exhorta a las Partes y a otros gobiernos a aplicar un enfoque de precaución coherente con los objetivos del CDB, teniendo en cuenta las incertidumbres actuales en relación con los impulsores





genéticos. **Por último, exhorta a las Partes y a otros gobiernos a considerar la introducción de organismos impulsores genéticos en el medio ambiente, incluso con fines experimentales, de investigación y de desarrollo, únicamente si se cumplen las siguientes condiciones**

**a) evaluaciones de riesgos con fundamento científico sólido, y caso por caso**

**b) existencia de medidas de gestión de riesgos para evitar o minimizar los posibles efectos adversos, si los hubiera**

**c) cuando proceda, se obtendrá el “consentimiento previo y fundamentado”, el “consentimiento libre, previo y fundamentado” o la “aprobación y participación” de los pueblos indígenas y comunidades locales potencialmente afectados, en la medida en que sea posible de acuerdo con las circunstancias y la legislación nacionales.**<sup>164</sup>

Además, la Decisión 14/19 considera las recomendaciones del Órgano Subsidiario de Asesoramiento Científico, Técnico y Tecnológico (OSACTT) del CDB sobre biología sintética -incluyendo los impulsores genéticos- que se debatirán en la próxima COP.

#### Disposiciones sobre los organismos impulsores genéticos en el marco del Protocolo de Cartagena

El Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología es un protocolo jurídicamente vinculante en el marco del CDB. Ha sido ratificado por 170 países, incluidos todos los Estados miembros de la UE, así como la propia UE. Estados Unidos, Australia, Canadá y Argentina no son Parte en el Protocolo.

El Protocolo tiene como objetivo garantizar la seguridad en la manipulación, el transporte y la utilización de los organismos vivos modificados (coincidiendo en líneas generales con la definición de OMG de la UE) y minimizar sus efectos adversos sobre la biodiversidad y los riesgos para la salud humana. Las decisiones del Protocolo deberán ser incorporadas a la legislación nacional de los países firmantes.

Actualmente, el artículo 17 del Protocolo de Cartagena exige a los signatarios, y a todos los afectados o potencialmente afectados (Partes y no Partes), que informen de cualquier suceso en el ámbito de su jurisdicción susceptible de dar lugar a la propagación transfronteriza involuntaria de organismos vivos modificados (es decir, organismos genéticamente modificados, y por tanto también organismos con impulsores genéticos).<sup>165 166</sup> Esto también lo exige el Reglamento

1946/2003 de la UE, que aplica el Protocolo y establece que los Estados miembros de la UE deberán evitar la propagación transfronteriza no intencionada de OMG. Con ello, la UE va más allá de las disposiciones del Protocolo de Cartagena, que sólo sugiere el inicio de consultas mutuas en tal caso.

En su novena sesión, la Conferencia de las Partes del Protocolo de Cartagena (COP-MOP9) reconocía en su **Decisión 9/13 sobre evaluación y gestión de riesgos, en el párrafo 3**, los posibles efectos adversos de los organismos con impulsores genéticos sobre el medio ambiente. Esta decisión reiteraba la necesidad de considerar la necesidad de investigar y evaluar (el riesgo) antes de cualquier liberación de dichos organismos en el medio, y si una orientación específica al respecto pudiera ser útil para realizar una evaluación de riesgos caso por caso. La cooperación internacional, el intercambio de conocimientos y la capacitación deberían servir para evaluar mejor los posibles efectos adversos de los organismos con impulsores genéticos.<sup>167</sup>

*En su décima reunión (COP-MOP 10), los miembros estudiarán la conveniencia de elaborar orientaciones para la evaluación de riesgos de los organismos con impulsores genéticos.*

En el período previo a la reunión, un grupo de expertos denominado Grupo Técnico de Expertos Ad Hoc (AHTEG) se encargó de la elaboración de materiales de orientación específicos. Su informe para evaluar los impactos de los organismos con impulsores genéticos en los ecosistemas en su conjunto señala como posible consecuencia de la liberación de este tipo de organismos en el medio ambiente sus impactos irreversibles en la biodiversidad. El informe destaca la incontrolabilidad espacial y temporal, así como los efectos imprevistos que sólo se producen en las generaciones siguientes, como problemáticos para la evaluación de riesgos de los organismos con impulsores genéticos.<sup>168</sup>

## Disposiciones sobre los organismos con impulsores genéticos en el Protocolo de Nagoya-Kuala Lumpur sobre Responsabilidad y Compensación suplementario al Protocolo de Cartagena

El Protocolo de Nagoya-Kuala Lumpur sobre Responsabilidad y Compensación es un subprotocolo del Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología. Entró en vigor en 2018 y cuenta con 46 signatarios, entre ellos 21 Estados de la UE y la propia UE. El Protocolo establece normas de responsabilidad para los casos en los que no se han seguido las disposiciones del Protocolo de Cartagena. Como el propio Protocolo de Cartagena, este protocolo complementario es aplicable a los organismos con impulsores genéticos. Sin embargo, actualmente no hay disposiciones adaptadas específicamente a este tipo de organismos.

En virtud del artículo 3, las disposiciones sobre responsabilidad y compensación son aplicables cuando se producen daños como consecuencia del movimiento transfronterizo de organismos vivos modificados (OVM), es decir organismos modificados genéticamente, independientemente de que hayan sido introducidos en el medio ambiente de forma deliberada, inadvertida o ilegal.<sup>169</sup> Según el artículo 2, el daño se define como un efecto negativo sobre la conservación y el uso sostenible de la biodiversidad.

El artículo 2 también establece que sólo pueden adoptarse medidas de respuesta si el daño es medible, observable y significativo. La importancia del daño se mide por los siguientes criterios<sup>170</sup>:

- Si da lugar a cambios a largo plazo o permanentes que no puedan ser remediados por la recuperación natural en un periodo de tiempo razonable
- El alcance de los cambios cualitativos o cuantitativos que afectan negativamente a los componentes de la biodiversidad.
- Si reduce la capacidad de la biodiversidad para proporcionar bienes o servicios
- La magnitud del efecto adverso sobre la salud de las personas.<sup>171</sup>

El problema de este protocolo es que no establece garantías financieras ni mecanismos que permitan exigir el cumplimiento del mismo.

## Normativa de la OMS

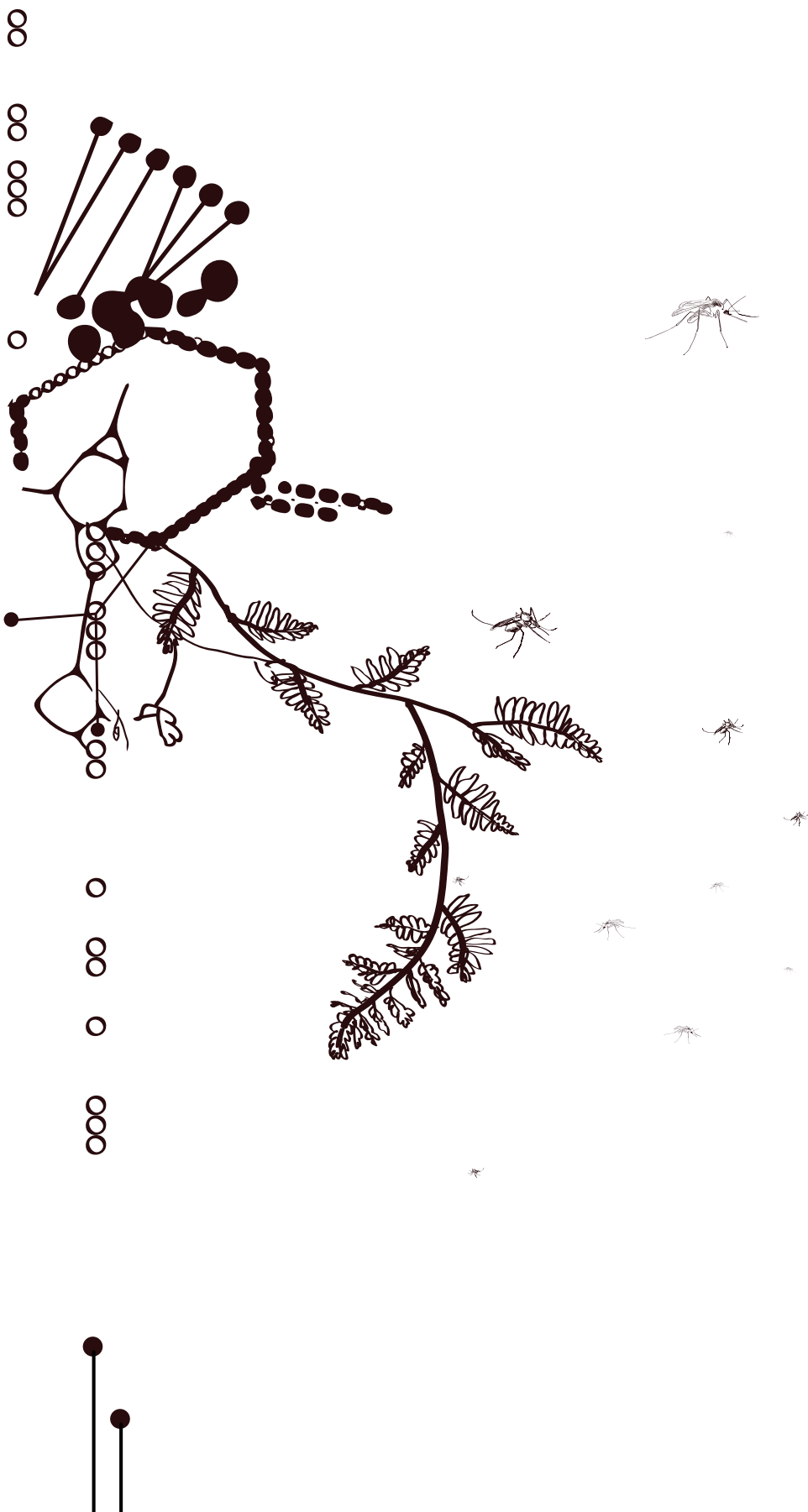
En octubre de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una declaración que aclara su posicionamiento sobre la utilización de mosquitos modificados genéticamente para el control de enfermedades transmitidas por vectores, incluido el uso de impulsores genéticos.<sup>172</sup> Paralelamente, la OMS publicaba una guía sobre ética y enfermedades transmitidas por vectores, que incluye un capítulo sobre los organismos portadores de impulsores genéticos.<sup>173</sup> En mayo de 2021, un grupo de expertos establecido bajo el paraguas de esta Organización publicó un marco orientativo<sup>174</sup> para la realización de pruebas con mosquitos modificados genéticamente, incluidos mosquitos portadores de impulsores genéticos. Los expertos recomiendan que las pruebas se lleven a cabo por fases, desde los ensayos de laboratorio hasta los de campo, y adoptan una postura bastante optimista sobre la posibilidad de confinar espacial y temporalmente a los organismos con impulsores genéticos para impedir su propagación futura.

## Disposiciones de la Convención de Naciones Unidas sobre Armas Biológicas

La Convención sobre la Prohibición del Desarrollo, la Producción y el Almacenamiento de Armas Bacteriológicas y Tóxicas y sobre su destrucción prohíbe el desarrollo, la producción y el almacenamiento de armas biológicas con fines militares. La convención fue aprobada por los Estados miembros de Naciones Unidas en 1971 y entró en vigor en 1975. Ha sido firmada por 183 Estados, que se comprometen a destruir todos sus arsenales de armas biológicas. Sin embargo, no existen acuerdos sobre la realización de controles en este sentido: el control y la obligación de informar no han sido todavía incorporados a la Convención mediante un protocolo adicional.

**La utilización de impulsores genéticos con fines hostiles está prohibida por el Artículo 1 de la Convención de Armas Biológicas. Este también sería el caso, por ejemplo, de su utilización para propagar venenos o patógenos.<sup>175</sup> Se prohíbe también la utilización de impulsores genéticos si su utilización con fines pacíficos no está justificada o si se consideran incompatibles con los fines y las disposiciones de la Convención de Naciones Unidas sobre Armas Biológicas.<sup>176</sup>**

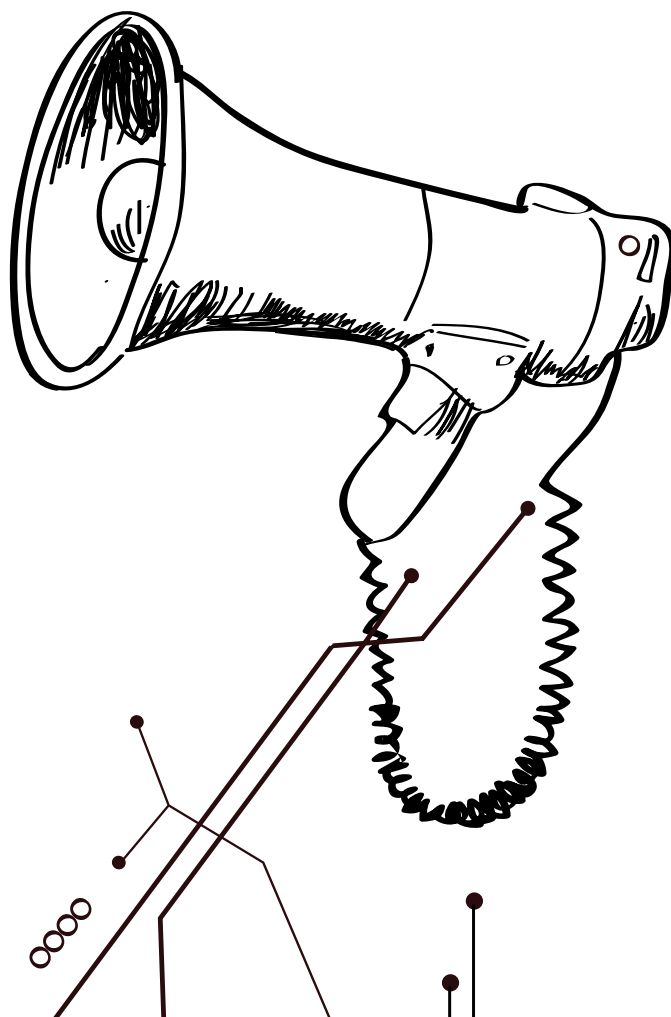
No obstante, hay pocos escenarios convincentes para la utilización de impulsores genéticos en programas de armamento, a menos que dichos impulsores y sus efectos nocivos puedan ser contenidos espacial o temporalmente.<sup>177</sup>



**05**

---

# RECOMENDACIONES SOBRE POLÍTICAS



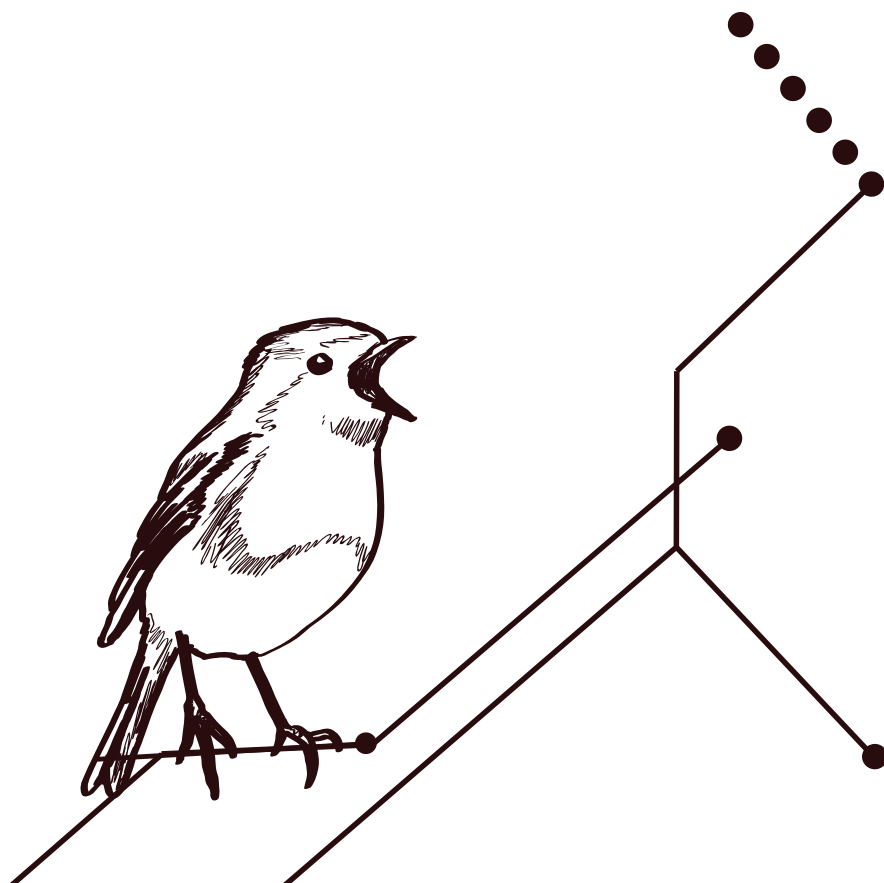
Hasta la fecha, no existe ningún acuerdo internacionalmente vinculante que regule específicamente la investigación y la liberación de organismos con impulsores genéticos. Tampoco existen leyes nacionales o supranacionales específicas. Sin embargo, Target Malaria podría realizar los primeros ensayos de liberación de mosquitos con impulsores genéticos en 2024.

Además de la falta de regulaciones internacionales específicas sobre impulsores genéticos, hasta ahora se carece también de conceptos y métodos adecuados y con base científica para la estimación, evaluación y gestión de sus riesgos, así como para el seguimiento de los OIG liberados en el medio ambiente. Tampoco existe un registro central de todos los proyectos de investigación y desarrollo relacionados con impulsores genéticos, y faltan conceptos y fundamentos para una evaluación de la tecnología que vaya más allá de la mera evaluación de riesgos ambientales.

**No se ha iniciado en serio, ni a nivel nacional ni internacional, un debate social sobre las circuns-**

**tancias que harían que la liberación de un OIG fuese justificable, tal vez incluso éticamente necesaria, o se descartase.**

Con este panorama, parece claro que la comunidad mundial debe tomarse el tiempo suficiente para abordar este nuevo reto global. Este es el requisito previo necesario para crear un consenso sobre cómo abordar esta tecnología y cómo evaluar las cuestiones ecológicas, médicas, éticas, culturales, científicas y legales internacionales que están en juego, y para tomar una decisión sobre cómo regular esta tecnología.



## POR TODO ELLO, SAVE OUR SEEDS RECOMIENDA:

### » Una moratoria mundial a la liberación de organismos con impulsores genéticos

La Unión Europea debería defender una moratoria mundial sobre cualquier liberación de OIG en el medio ambiente en la 15ª Conferencia de las Partes del Convenio de Naciones Unidas sobre la Diversidad Biológica (CDB). Antes incluso de ello, debería dejar claro que este tipo de liberaciones está prohibido dentro de la Unión Europea en virtud de la legislación vigente, y que tomará medidas contra cualquier liberación susceptible de afectar al territorio de la Unión con todos los medios disponibles.

Save Our Seeds considera que los siguientes requisitos son indispensables para llegar a un acuerdo para levantar la moratoria global, decisión que debería estudiarse caso por caso. Evidentemente, un proceso de negociación abierto con participación de todas las partes interesadas implica que estos criterios pueden cambiar en el transcurso del debate. De los criterios que se desarrollen dependerá también el que esta moratoria se convierta en una prohibición permanente y general, o que la liberación de organismos con impulsores genéticos pueda estar justificada o incluso se considere necesaria en determinados casos.



## » Requisitos de recuperación y control de los organismos con impulsores genéticos

El requisito previo indispensable para cualquier liberación de un OIG debería ser un método suficientemente verificado para su eliminación de la naturaleza. Además, la posibilidad de control temporal y espacial y, por tanto de limitar su efecto y propagación en la naturaleza debería ser preceptiva antes de considerar cualquier liberación.

## » Un proceso global para la toma de decisiones sobre la liberación de organismos con impulsores genéticos

La naturaleza internacional de las posibles consecuencias de la liberación de OIG exige también normas y procedimientos internacionales para la toma de decisiones con vistas a su autorización. En este sentido, es fundamental la inclusión y la participación equitativa de todas las partes potencialmente afectadas, en primer lugar los Estados, pero también específicamente los pueblos indígenas y las comunidades locales, tal y como se definen en la Declaración 61/295 de Naciones Unidas sobre los Derechos de los Pueblos Indígenas y en la Declaración 73/165 sobre los Derechos de los Pequeños Agricultores y Otros Trabajadores Rurales. El fundamento de estas decisiones deberá ser su participación efectiva en condiciones de plena aplicación del principio de consentimiento libre, previo y fundamentado.

## » Conceptos para una evaluación tecnológica internacional inclusiva de los organismos con impulsores genéticos

Una evaluación tecnológica exhaustiva y anticipatoria, que garantice la participación efectiva de todos los Estados potencialmente afectados, así como de los pueblos indígenas y las comunidades locales, debería ir más allá de la investigación puramente científica de los aspectos ecológicos y sanitarios. Debería sentar las bases para debatir cuestiones éticas, consecuencias sociales y culturales [de la tecnología], desafíos y procesos de decisión adecuados. Este ejercicio incluye, entre otras cosas, una evaluación de las causas últimas del problema que la tecnología pretende resolver y de sus objetivos, y una valoración de si estas causas podrían abordarse mejor por otros medios. Debería hacerse un esfuerzo adicional para evaluar los costes y beneficios para determinados grupos de la sociedad.

## » Normas globales vinculantes y específicas sobre responsabilidad y compensación de los daños provocados por los organismos con impulsores genéticos

Tanto durante una moratoria global a la liberación de organismos con impulsores genéticos en la naturaleza como en la eventualidad de una suspensión justificada de dicha moratoria, deberían existir normas específicas e internacionalmente vinculantes en materia de responsabilidad y compensación. Estas normas deberían permitir responder a las liberaciones involuntarias o ilegales de organismos con impulsores genéticos y a los daños resultantes.

## » Un sistema integrado de evaluación, valoración y gestión de riesgos de los organismos con impulsores genéticos para el medio ambiente y la salud

Dada su naturaleza invasora y la imposibilidad de controlar y recuperar los OIG ni de revertir sus efectos en la naturaleza, la evaluación y modelización de riesgos no puede acometerse con los conceptos y métodos actuales, establecidos para los organismos modificados genéticamente. Antes de que pueda considerarse cualquier liberación de un OIG, deberán desarrollarse procedimientos y directrices acordados internacionalmente sobre cómo registrar y evaluar de manera uniforme los riesgos ambientales asociados a este tipo de organismos modificados. Dichas directrices para la evaluación de riesgos deberán asegurar la plena operatividad del principio de precaución; deberán tratar de obtener el consentimiento libre, previo y fundamentado de los pueblos indígenas y comunidades locales potencialmente afectados; y deberán incluir las implicaciones socioeconómicas, culturales y éticas de estas tecnologías. Además, es preciso establecer procedimientos de supervisión e identificación para documentar y rastrear la propagación y el comportamiento de los OIG en los distintos ecosistemas. En este sentido, la comunidad internacional debería comprometerse a desarrollar y mantener planes de contingencia.

## » Obligación mundial de informar sobre la investigación en organismos con impulsores genéticos en sistemas confinados y normas de seguridad uniformes para la investigación en impulsores genéticos

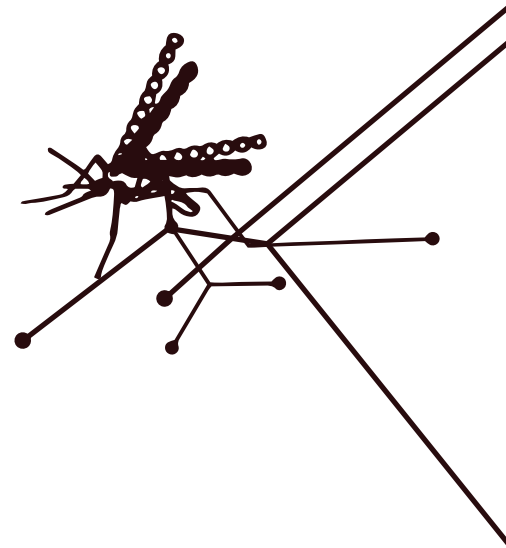
Dado que incluso un OIG individual liberado involuntariamente podría propagarse de forma incontrolada, temporal y territorialmente, es urgente y de importancia mundial contar con normas de seguridad rigurosas para el manejo de OIG adaptadas a los distintos organismos. Un requisito imprescindible para la adopción de medidas de seguridad adecuadas es la existencia de un registro central de todas las investigaciones sobre impulsores genéticos y de los ensayos de campo en esta materia, que debería incluir una descripción precisa de los organismos, de los constructos de impulsores genéticos y de la finalidad que persigue su desarrollo.

## » Prohibición del desarrollo de organismos portadores de impulsores genéticos con potencial para uso militar

Además de la prohibición existente de utilizar armas biológicas en virtud de la Convención de Naciones Unidas sobre Armas Biológicas, un requisito previo para la investigación sobre impulsores genéticos debería ser demostrar que el OIG desarrollado no tiene potencial para ser utilizado indebidamente como armamento.

# ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

|                |                                                                                                                                   |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AfD:</b>    | Alternative für Deutschland                                                                                                       |
| <b>ADN:</b>    | Ácido desoxirribonucleico                                                                                                         |
| <b>AfD:</b>    | Alternativa por Alemania (partido político)                                                                                       |
| <b>AHTEG:</b>  | Grupo de Expertos Técnicos ad hoc                                                                                                 |
| <b>BfN:</b>    | Bundesamt für Naturschutz / Agencia Federal Alemana para la Conservación de la Naturaleza                                         |
| <b>BMBF:</b>   | Bundesministerium für Bildung und Forschung / Ministerio Federal de Educación e Investigación                                     |
| <b>CBD:</b>    | Convenio sobre la Diversidad Biológica                                                                                            |
| <b>CDU:</b>    | Christlich Demokratische Union Deutschlands / Unión Demócrata Cristiana de Alemania                                               |
| <b>CEO:</b>    | Corporate Europe Observatory                                                                                                      |
| <b>COP:</b>    | Conferencia de las Partes                                                                                                         |
| <b>CRISPR:</b> | Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas |
| <b>DARPA:</b>  | Defense Advanced Research Projects Agency / Agencia de Proyectos de Investigación Avanzados de Defensa                            |
| <b>EFSA:</b>   | European Food Safety Authority / Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria                                                       |
| <b>FDP:</b>    | Freie Demokratische Partei / Partido Democrático Libre                                                                            |
| <b>GBIRd:</b>  | Genetic Biocontrol of Invasive Rodents                                                                                            |
| <b>GEE:</b>    | Grupo Europeo de Ética de la Ciencia y de las Nuevas Tecnologías                                                                  |
| <b>GenTG:</b>  | Gentechnikgesetz / Ley de Ingeniería Genética                                                                                     |
| <b>GenTSV:</b> | Gentechnik-Sicherheitsverordnung / Ordenanza de Seguridad de la Ingeniería Génica                                                 |
| <b>HCb:</b>    | Haut Conseil des Biotechnologies / Consejo Superior de Biotecnología                                                              |
| <b>ONU:</b>    | Naciones Unidas                                                                                                                   |
| <b>OIG:</b>    | Organismo impulsor genético                                                                                                       |
| <b>OMG:</b>    | Organismo modificado genéticamente                                                                                                |
| <b>OMS:</b>    | Organización Mundial de la Salud                                                                                                  |
| <b>ONG:</b>    | Organización no gubernamental                                                                                                     |
| <b>OSACTT:</b> | Órgano Subsidiario de Asesoramiento Científico, Técnico y Tecnológico                                                             |
| <b>OVM:</b>    | Organismo vivo modificado                                                                                                         |
| <b>PBT:</b>    | Contaminantes persistentes, bioacumulables y tóxicos                                                                              |
| <b>POP:</b>    | Contaminantes orgánicos persistentes                                                                                              |
| <b>REACH:</b>  | Reglamento europeo relativo al registro, evaluación, autorización y restricción de las sustancias y mezclas químicas              |
| <b>SDGD:</b>   | Sex Distorter Gene Drive / impulsor genético distorsionador del género                                                            |
| <b>SPD:</b>    | Sozialdemokratische Partei Deutschlands / Partido Socialdemócrata de Alemania                                                     |
| <b>TAB:</b>    | Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag / Oficina de Evaluación Tecnológica del Bundestag alemán              |
| <b>UICN:</b>   | Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza                                                                         |
| <b>UE:</b>     | Unión Europea                                                                                                                     |
| <b>VPVB:</b>   | Contaminantes muy persistentes y muy bioacumulables                                                                               |
| <b>ZKBS:</b>   | Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit / Comisión Central para la Seguridad Biológica                                 |



# LISTA DE REFERENCIAS

## 01

---

1. **Burt A (2003).** Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. *Proc Biol Sci* 270:921
2. **Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E (2012).** A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science* 337:816
3. **Esvelt KM, Smidler AL, Catteruccia F, Church GM (2014).** Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *Elife* 17:e03401
4. **Gantz VM, Bier E (2015).** The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* 348:442
5. **Kyrou K, Hammond AM, Galizi R, Kranjc N, Burt A, Beaghton AK, Nolan T, Crisanti A (2018).** A CRISPR-Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nat Biotechnol* 36:1062
6. **Grunwald HA, Gantz VM, Poplawski G, Xu XS, Bier E, Cooper KL (2019).** Super-Mendelian inheritance mediated by CRISPR-Cas9 in the female mouse germline. *Nature* 566:105
7. **Werren JH (2011).** Selfish genetic elements, genetic conflict, and evolutionary innovation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108 Suppl 2:10863
8. **Stoddard BL (2011).** Homing endonucleases: from microbial genetic invaders to reagents for targeted DNA modification. *Structure* 19:7
9. **Gantz VM, Bier E (2015).** The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* 348:442
10. **O'Neill SL, Giordano R, Colbert AM, Karr TL, Robertson HM (1992).** 16S rRNA phylogenetic analysis of the bacterial endosymbionts associated with cytoplasmic incompatibility in insects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 89(7):2699-702
11. **Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Jeffery JA, Lu G, Pyke AT, Hedges LM, Rocha BC, Hall-Mendelin S, Day A, Riegler M, Hugo LE, Johnson KN, Kay BH, McGraw EA, van den Hurk AF, Ryan PA, O'Neill SL (2009).** A *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, Chikungunya, and Plasmodium. *Cell*.139(7):1268-78
12. **Sitio web del World Mosquito Program (2020).** About us. Our story. En internet: <https://www.worldmosquitoprogram.org/en/about-us/our-story> [última visita: 22.10.2020]
13. **Sitio web de Oxitec (2020).** Oxitec. Brazil. Abingdon. En internet: <https://www.oxitec.com/brazil> [última visita Oct. 22, 2020].
14. **Wallace H, Jackson A, Li Ching L, Sirinathsinghji E, Mayet M (2019).** Oxitec's failed GM mosquito releases worldwide: Forewarnings for Africa and the Target Malaria project. En internet: [https://www.acbio.org.za/sites/default/files/documents/Oxitec\\_failed\\_GM\\_mosquito\\_releases\\_worldwide\\_Forewarnings\\_for\\_Africa\\_and\\_the\\_Target\\_Malaria\\_project.pdf](https://www.acbio.org.za/sites/default/files/documents/Oxitec_failed_GM_mosquito_releases_worldwide_Forewarnings_for_Africa_and_the_Target_Malaria_project.pdf) [última visita: 22.10.2020]
15. **Gantz VM, Bier E (2015).** The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* 348:442
16. **Simon S, Otto M, Engelhard M (2018).** Synthetic gene drive: between continuity and novelty: Crucial differences between gene drive and genetically modified organisms require an adapted risk assessment for their use. *EMBO Rep* 19 (5)
17. **Van Woensel L, Van Steerteghem J (Scientific Foresight Unit (STOA) European Parliamentary Research Service Scientific Foresight Unit (EPRS, 2019).** The Science and ethics of gene drive technology. Case Study: Eradicating malaria. Working Breakfast; 2019 Mar 19; Europäisches Parlament, Brüssel, Belgien. p. 6. En internet: <https://www.europarl.europa.eu/cmsdata/161962/1-Booklet.pdf> [última visita: 22.10.2020]

- 18. World Health Organization, and the United Nations Children's Fund (2015).** Achieving the malaria MDG target: reversing the incidence of malaria 2000-2015. En internet: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241509442/en/> [última visita: 07.12.2020]
- 19. Sitio web de la Organización Mundial de la Salud (2019).** World Health Organisation. Countries and territories certified malaria-free by WHO. En internet: <https://www.who.int/malaria/areas/elimination/malaria-free-countries/en/> [última visita: 07.12.2020]
- 20. Global Malaria Programme, World Health Organization (2019).** The E-2020 initiative of 21 Malaria-eliminating countries. 2019 progress report. En internet: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325304/WHO-CDS-GMP-2019.07-eng.pdf?ua=1> [última visita: 07.12.2020]
- 21. World Health Organization (2018).** World Malaria Report 2018. World Health Organization. En internet: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/> [última visita: 07.12.2020]
- 22. Regalado A, Sitio web de MIT Technology Review (2016).** MIT Technology Review; c2020. Bill Gates Doubles His Bet on Wiping Out Mosquitoes with Gene Editing. En internet: <https://www.technologyreview.com/s/602304/bill-gates-doubles-his-bet-on-wiping-out-mosquitoes-with-gene-editing/> [última visita: 07.12.2020]
- 23. Dunning H, Sitio web del Imperial College London (2017).** London: Imperial College London; c2020. Malaria elimination project wins \$17.5m funding boost. En internet: <https://www.imperial.ac.uk/news/179689/malaria-elimination-project-wins-175m-funding/> [última visita: 07.12.2020]
- 24. Kyrou K, Hammond AM, Galizi R, Kranjc N, Burt A, Beaghton AK, Nolan T, Crisanti A (2018).** A CRISPR-Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. Nat Biotechnol 36:1062
- 25. Windbichler N, Papathanos PA, Crisanti A (2008).** Targeting the X chromosome during spermatogenesis induces Y chromosome transmission ratio distortion and early dominant embryo lethality in *Anopheles gambiae*. PLoS Genet 4 (12):e1000291
- 26. Diabate A, Sitio web de Target Malaria. (2019).** Target Malaria; 2020. Target Malaria proceeded with a small-scale release of genetically modified sterile male mosquitoes in Bana, a village in Burkina Faso. En internet: <https://targetmalaria.org/target-malaria-proceeded-with-a-small-scale-release-of-genetically-modified-sterile-male-mosquitoes-in-bana-a-village-in-burkina-faso/> [última visita: 07.12.2020]
- 27. Wallace H, Li Ching L, Mayet M, Sitio web del African Center for Biodiversity (2018).** African Center for Biodiversity. Release of risky GM mosquitoes in Burkina Faso is highly unethical. En internet: <https://www.acbio.org.za/en/release-risky-gm-mosquitoes-burkina-faso-highly-unethical> [última visita: 07.12.2020]
- 28. Fuhr L, Sitio web de Klima der Gerechtigkeit (2018).** Heinrich-Böll-Stiftung e.V. Burkina Faso's Mosquito Controversy: Consent, awareness and risk assessment in Target Malaria's gene drive project. En internet: <https://klima-der-gerechtigkeit.de/2018/11/20/burkina-fasos-mosquito-controversy-consent-awareness-and-risk-assessment-in-target-malias-gene-drive-project/> [última visita: 07.12.2020]
- 29. Galizi R, Doyle LA, Menichelli M, Bernardini F, Deredec A, Burt A, Stoddard BL, Windbichler N, Crisanti A (2014).** A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human malaria mosquito. Nat Commun 10:3977
- 30. Sitio web de Target Malaria (2020).** Our Work: Self-sustaining. En internet: <https://targetmalaria.org/our-work/self-sustaining/> [última visita: 22.10.2020]
- 31. Sitio web del Philanthropy News Digest (2016).** c2020. Tata Trust Awards \$70 Million to UC San Diego for Genetics Institute. En internet: <https://philanthropynewsdigest.org/news/tata-trusts-awards-70-million-to-uc-san-diego-for-genetics-institute> [última visita: 07.12.2020]
- 32. Gantz VM, Jasinskiene N, Tatarenkova O, Fazekas A, Macias VM, Bier E, James AA (2015).** Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. Proc Natl Acad Sci USA. 8:E6736
- 33. Pham TB, Phong CH, Bennett JB, Hwang K, Jasinskiene N, Parker K, Stillinger D, Marshall JM, Carballar-Lejarazú R, James AA (2019).** Experimental population modification of the malaria vector mosquito, *Anopheles stephensi*. PLoS Genet. 15:e1008440
- 34. Galizi R, Doyle LA, Menichelli M, Bernardini F, Deredec A, Burt A, Stoddard BL, Windbichler N, Crisanti A (2014).** A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human malaria mosquito. Nat Commun 10:3977
- 35. Alcalay Y, Fuchs S, Galizi R, Bernardini F, Haghighat-Khah RE, Rusch DB, Adrion JR, Hahn MW, Tortosa P, Papathanos PA (2019).** The potential for a released autosomal X-shredder becoming a driving-Y chromosome and invasively suppressing wild populations of malaria mosquitoes. bioRxiv
- 36. Simoni A, Hammond AM, Beaghton AK, Galizi R, Taxiarchi C, Kyrou K, Meacci D, Gribble M, Morselli G, Burt A, Nolan T, Crisanti A (2020).** A male-biased sex-distorter gene drive for the human malaria vector *Anopheles gambiae*. Nat Biotechnol. 38(9):1054–60

37. **Sitio web de Centers for Disease Control and Prevention (2019).** U.S. Department of Health & Human Services. Lyme Disease - Data and Surveillance. En internet: <https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/index.html> [última visita: 07.12.2020]
38. **Sitio web del Robert Koch Institute (2018).** Robert Koch-Institut. Borreliose - Antworten auf häufig gestellte Fragen zu Borreliose. En internet: <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Borreliose/Borreliose.html> [última visita Dec. 07, 2020].
39. **Buchthal J, Evans SW, Lunshof J, Telford SR 3rd, Esvelt KM (2019).** Mice Against Ticks: an experimental community-guided effort to prevent tick-borne disease by altering the shared environment. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 374:20180105
40. **Neslen A, Sitio Web de The Guardian (2017).** Guardian News & Media Limited; c2020. US military agency invests \$100m in genetic extinction technologies. En internet: <https://www.theguardian.com/science/2017/dec/04/us-military-agency-invests-100m-in-genetic-extinction-technologies> [última visita: 07.12.2020]
41. **Sitio web de Island Conservation (2017):** Gene Drive: A Potential Power-Tool for the Toolbox. En internet: <https://www.islandconservation.org/gene-drive-karl-campbell/> [última visita: 07.12.2020]
42. **Grunwald HA, Gantz VM, Poplawski G, Xu XS, Bier E, Cooper KL (2019).** Super-Mendelian inheritance mediated by CRISPR-Cas9 in the female mouse germline. *Nature* 566:105
43. **Esvelt KM, Gemmell NJ (2017).** Conservation demands safe gene drive. *PLoS Biol.* 15:e2003850.
44. **Murphy EC, Russell JC, Broome KG, Ryan GJ, Dowding JE (2019).** Conserving New Zealand's native fauna: a review of tools being developed for the Predator Free 2050 programme. *Journal of Ornithology* 160:883
45. **Sitio web de la biblioteca de la UICN (2016).** Resolución de la UICN, Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza; c2020. WCC-2016-Res-086 - Formulación de una política de la UICN sobre la conservación de la biodiversidad y la biología sintética. Congreso Mundial de la Naturaleza; 2016; Hawaii. En internet: [https://portals.iucn.org/library/sites/library/files/resrecfiles/WCC\\_2016\\_RES\\_086\\_EN.pdf](https://portals.iucn.org/library/sites/library/files/resrecfiles/WCC_2016_RES_086_EN.pdf) [última visita: 07.12.2020]
46. **Sitio web de SynBioWatch (2016).** A Call for Conservation with a Conscience. No Place for Gene Drives in Conservation. En internet: [http://www.synbiowatch.org/wp-content/uploads/2016/09/letter\\_vs\\_genedrives.pdf](http://www.synbiowatch.org/wp-content/uploads/2016/09/letter_vs_genedrives.pdf) [última visita: 07.12.2020]
47. **Redford KH, Brooks TM, Macfarlane NBW, Adams JS (2019).** Genetic frontiers for conservation: an assessment of synthetic biology and biodiversity conservation: technical assessment. IUCN Publication. En internet: <https://portals.iucn.org/library/node/48408> [última visita: 07.12.2020]
48. **Sitio web de ETC Group(2019).** ETC Group. Impulsores genéticos: malas influencias Sesgo y conflictos de interés en el Informe de la UICN sobre biología sintética e impulsores genéticos. En internet: [https://www.etcgroup.org/sites/www.etcgroup.org/files/files/etc-iucn-driving\\_under\\_influence.pdf](https://www.etcgroup.org/sites/www.etcgroup.org/files/files/etc-iucn-driving_under_influence.pdf) [última visita: 07.12.2020]
49. **Sitio web de GeneWatch UK (2019).** GeneWatch UK. Open letter to the IUCN regarding the report Genetic Frontiers for Conservation. En internet: [http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/IUCN\\_let\\_16July2019.pdf](http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/IUCN_let_16July2019.pdf) [última visita: 07.12.2020]
50. **Sitio web de Deutscher Naturschutzring (2019).** Letter of concern to IUCN Council Open Letter by Civil Society to IUCN Council on this topic. En internet: [https://backend.dnr.de/sites/default/files/2022-02/2019\\_Open%20letter%20by%20IUCN%20members-to-the-IUCN-Council-regarding-synthetic-biology-for-biodiversity-conservation.pdf](https://backend.dnr.de/sites/default/files/2022-02/2019_Open%20letter%20by%20IUCN%20members-to-the-IUCN-Council-regarding-synthetic-biology-for-biodiversity-conservation.pdf) [Última visita: 10.02.2022]
51. **Sitio web del Congreso de la Naturaleza 2020 de la UICN (2020).** UICN; c2021. 075 - Hacia la elaboración de una política de la UICN sobre biología sintética en relación con la conservación de la biodiversidad. En internet: <https://www.iucncongress2020.org/motion/075> [última visita: 24.03.2022]
52. **Esvelt KM, Smidler AL (2015).** RNA-guided gene drives. Patent No. WO/2015/105928
53. **Bier E, Gantz V (2016).** Method for autocatalytic genome editing and neutralizing autocatalytic genome editing. Patent No. WO/2016/073559
54. **Hay BA, Oberhofer G, Ivy TW (2018).** DNA sequence modification-based gene drive. Patent No. WO 2018/204722A1
55. **Walsh DB, Bolda MP, Goodhue RE, Dreves AJ, Lee J, Bruck DJ, Walton VM, O'Neal SD, Zalom FG (2011).** *Drosophila suzukii* (Diptera: Drosophilidae): invasive pest of ripening soft fruit expanding its geographic range and damage potential. *Journal of Integrated Pest Management* 2: G1
56. **Sitio web del Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (2019).** Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft. Kirschessigfliege: Herkunft und Bedeutung. En línea: [https://www.bmel.de/DE/Landwirtschaft/Pflanzenbau/Pflanzenschutz/\\_Texte/Kirschessigfliege\\_Management.html](https://www.bmel.de/DE/Landwirtschaft/Pflanzenbau/Pflanzenschutz/_Texte/Kirschessigfliege_Management.html) [última visita el 22 de octubre de 2020].
57. **Regalado A. Sitio web del MIT Technology Review (2017).** MIT Technology Review; c2020. Farmers Seek to Deploy Powerful Gene Drive. En internet: <https://www.technologyreview.com/s/609619/farmers-seek-to-deploy-powerful-gene-drive/> [última visita: 22.10.2020]
58. **Buchman A, Marshall JM, Ostrovski D, Yang T, Akbari OS (2018).** Synthetically engineered Medea gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. *PNAS* 115:4725
59. **Akbari OS, Buchman A (2017).** Use of medea elements for biocontrol of *D. suzukii* populations. Patent No. WO 2017/132207
60. **Citrus Research Board (2017).** CLB HLB external scientific review - Final report. 2017 Aug 14-18; Davis, California, USA. En internet: [http://citrusresearch.org/wp-content/uploads/HLB-External-Review\\_FINAL-Report.pdf](http://citrusresearch.org/wp-content/uploads/HLB-External-Review_FINAL-Report.pdf) [última visita: 22.10.2020]
61. **Pérez-Rodríguez J, Krüger K, Pérez-Hedo M, Ruíz-Rivero O, Urbaneja A, Tena A (2019).** Classical biological control of the African citrus psyllid *Trioza erytreae*, a major threat to the European citrus industry. *Sci Rep* 9:9440
62. **Citrus Research Board (2017).** CLB HLB external scientific review - Final report. 2017 Aug 14-18; Davis, California, USA. En internet: [http://citrusresearch.org/wp-content/uploads/HLB-External-Review\\_FINAL-Report.pdf](http://citrusresearch.org/wp-content/uploads/HLB-External-Review_FINAL-Report.pdf) [última visita: 22.10.2020]
63. **Sitio web del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, Citrus Research and Development (2017).** United States Department of Agriculture. Source: Citrus Research & Development Foundation (CRDF) submitted to Rear and Release Psyllids as Biological Control Agents - An Economical and Feasible Mid-Term Solution for Huanglongbing (HLB) Disease. En internet: <https://reeis.usda.gov/web/crisprojectpages/0230893-rear-and-release-psyllids-as-biological-control-agents--an-economical-and-feasible-mid-term-solution-for-huanglongbing-hlb-disease.html> [última visita: 22.10.2020]
64. **Scott MJ, Concha C, Welch JB, Philips PL, Skoda SR ((2017).** Review of research advances in the screwworm eradication program over the past 25 years. *Entomologia Experimentalis et Applicata* 164:226



- 65. Paulo DF, Williamson ME, Arp AP, Li F, Sagel A, Skoda SR, Sánchez-Gallego J, Vásquez M, Quintero G, Pérez de León AA, Belikoff EJ, Azeredo-Espin AML, McMillan WO, Concha C, Scott MJ (2019).** Specific Gene Disruption in the Major Livestock Pests *Cochliomyia hominivorax* and *Lucilia cuprina* Using CRISPR/Cas9. *G3:Genes, Genomes, Genetics* 9:3045
- 66. Paulo DF, Williamson ME, Arp AP, Li F, Sagel A, Skoda SR, Sánchez-Gallego J, Vásquez M, Quintero G, Pérez de León AA, Belikoff EJ, Azeredo-Espin AML, McMillan WO, Concha C, Scott MJ (2019).** Disrupción genética específica en las principales plagas ganaderas *Cochliomyia hominivorax* y *Lucilia cuprina* utilizando CRISPR/Cas9. *G3:Genes, Genomes, Genética* 9:3045
- 67. Champer J, Lee E, Yang E, Liu C, Clark AG, Messer PW (2020).** A toxin-antidote CRISPR gene drive system for regional population modification. *Nat Commun.* 11(1):1082
- 68. Buchman A, Marshall JM, Ostrovski D, Yang T, Akbari OS (2018).** Synthetically engineered Medea gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. *PNAS* 115:4725
- 69. 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.
- 70. Webster TM, Nichols RL (2012).** Changes in the prevalence of weed species in the major agronomic crops of the Southern United States: 1994/1995 to 2008/2009. *Weed Science* 60:145
- 71. Montgomery JS, Sadeque A, Giacomini DA, Brown JB, Tranel PJ (2019)** Sex-specific markers for waterhemp (*Amaranthus tuberculatus*) and Palmer amaranth (*Amaranthus palmeri*). *Weed Science* 67:412
- 72. Neve P (2018).** Gene drive systems: do they have a place in agricultural weed management? *Pest Manag Sci* 74:2671
- 73. Hahn F, Eisenhut M, Mantegazza O, Weber APM (2018).** Homology-Directed Repair of a Defective Glabrous Gene in Arabidopsis With Cas9-Based Gene Targeting. *Frontiers in Plant Science* 9:424
- 74. Barrett LG, Legros M, Kumaran N, Glassop D, Raghu S, Gardiner DM (2019).** Gene drives in plants: opportunities and challenges for weed control and engineered resilience. *Proc Biol Sci.* 286:20191515
- 75. 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. p. 161
- 76. Jeremias G (2019).** Governing the Conflict Potential of Novel Environmental Biotechnologies (NEBs). BWC Meeting of State Parties; 2019 Dec 3. En internet: [https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/\(httpAssets\)/FABC68A345728CFFC12584C7006218F4/\\$file/Conflict+potentials+from+Gene+Drives2.pdf](https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/(httpAssets)/FABC68A345728CFFC12584C7006218F4/$file/Conflict+potentials+from+Gene+Drives2.pdf) [última visita: 22.10.2020]
- 77. Sitio web de Gene Drive Files (2017).** Gene Drive Files. Gene Drive Files Expose Leading Role of US Military in Gene Drive Development. En línea: <http://genedrivefiles.synbiowatch.org/2017/12/01/us-military-gene-drive-development/> [última visita: 22.10.2020] Y: Gene Drive Files. AS notes on DARPA Safe Genes rollout San Diego May 2 2017. En línea: <http://genedrivefiles.synbiowatch.org/as-notes-on-darpa-safe-genes-rollout-san-diego-may-2-2017/> [visitado el 22.10.2020]
- 78. Sitio web de la Defense Advanced Research Projects Agency (2019).** Defense Advanced Research Projects Agency. Safe Genes Tool Kit Takes Shape - Successes in first two years of Safe Genes program establish technological foundations and ground truth in support of DARPA's emerging, adaptable resources for secure genome editing research. En internet: <https://www.darpa.mil/news-events/2019-10-15> [última visita: 22.10.2020]
- 79. Jeremias G (2019).** Fries JL, Giese B, Röbling A, Jeremias G (2020). Towards a prospective assessment of the power and impact of Novel Invasive Environmental Biotechnologies. *S&F Sicherheit und Frieden.* 29:35; 2019 Dec 3. En internet: [https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/\(httpAssets\)/FABC68A345728CFFC12584C7006218F4/\\$file/Conflict+potentials+from+Gene+Drives2.pdf](https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/(httpAssets)/FABC68A345728CFFC12584C7006218F4/$file/Conflict+potentials+from+Gene+Drives2.pdf) [última visita: 22.10.2020]
- 80. Chair of the Meeting of Experts on Review of Developments in the Field of Science and Technology Related to the Convention (2018).** Meeting of Experts on Review of Developments in the Field of Science and Technology Related to the Convention: Reflections and proposals for possible outcomes. 2018 Meeting of the States Parties to the Convention on the Prohibition of the Development, Production and Stockpiling of Bacteriological (Biological) and Toxin Weapons and on Their Destruction; 2018 Dec 4-7; Geneva, Switzerland. En internet: [https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/\(httpAssets\)/327ACB8D34AFD3C8C12583930032B711/\\$file/CRP\\_3.pdf](https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/(httpAssets)/327ACB8D34AFD3C8C12583930032B711/$file/CRP_3.pdf) [última visita: 22.10.2020]



81. **Samson Simon, Mathias Otto y Margret Engelhard (2018)**, 'Synthetic Gene Drive: Between Continuity and Novelty: Crucial Differences between Gene Drive and Genetically Modified Organisms Require an Adapted Risk Assessment for Their Use', *EMBO Reports*, 19.5 <<https://doi.org/10.15252/embr.201845760>>.
82. **National Academies of Science, 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.
83. **Noble C, Adlam B, Church GM, Esvelt KM, Nowak MA (2017)**. Current CRISPR gene drive systems are likely to be highly invasive in wild populations. *Elife* 7:e33423
84. **Noble C, Min J, Olejars J, Buchthal J, Chavez A, Smidler AL, DeBenedictis EA, Church GM, Nowak MA, Esvelt KM (2019)**. Daisy-chain gene drives for the alteration of local populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 116:8275
85. Cf. *ibid*.
86. **Nikolay P Kandul et al. Confinable Home-and-Rescue Gene Drive for Population Modification', ELife, 10 (2021)**, e65939 <<https://doi.org/10.7554/eLife.65939>>.
87. **Gerard Terradas y otros**, 'Inherently Confinable Split-Drive Systems in *Drosophila*', *Nature Communications*, 12.1 (2021), 1480 <<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21771-7>>.
88. **Esvelt KM, Smidler AL, Catteruccia F, Church GM (2014)**. Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *Elife* 17:e03401
89. **Xu X-RS, Bulger EA, Gantz VM, Klanseck C, Heimler SR, Auradkar A, Bennett JB, Miller LA, Leahy S, Juste SS, Buchman A, Akbari OS, Marshall JM, Bier E (2020)** Active Genetic Neutralizing Elements for Halting or Deleting Gene Drives. *Molecular Cell*.
90. **Chrysanthi Taxiarchi y otros**, 'A Genetically Encoded Anti-CRISPR Protein Constrains Gene Drive Spread and Prevents Population Suppression', *Nature Communications*, 12.1 (2021), 3977 <<https://doi.org/10.1038/s41467-021-24214-5>>.
91. **Anna Buchman y otros**, 'Engineered Reproductively Isolated Species Drive Reversible Population Replacement', *Nature Communications*, 12.1 (2021), 3281 <<https://doi.org/10.1038/s41467-021-23531-z>>.
92. **Coluzzi M, Sabatini A, Petrarca V, Di Deco MA (1979)**. Chromosomal differentiation and adaptation to human environments in the *Anopheles gambiae* complex. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 73:483
93. **Critical Scientists Switzerland (CSS), European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility (ENSSER), Vereinigung Deutscher Wissenschaftler (VDW) (2019)**. Gene Drives. A report on their science, applications, social aspects, ethics and regulations. p. 101. En internet: <https://genedrives.ch/report> [última visita: 22.10.2020]
94. **Barbash DA (2010)**. Ninety years of *Drosophila melanogaster* hybrids. *Genetics* 186:1
95. **Virginie Courtier-Orgogozo y otros**, 'Evaluating the Probability of CRISPR-based Gene Drive Contaminating Another Species', *Evolutionary Applications*, 13.8 (2020), 1888-1905 <<https://doi.org/10.1111/eva.12939>>.
96. **Kosicki M, Tomberg K, Bradley A (2018)**. Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nat Biotechnol* 36:765
97. **Kawall K, Cotter J, Then C (2020)**. Broadening the GMO risk assessment in the EU for genome editing technologies in agriculture. *Environ Sci Eur*. 32(1):201
98. **Jennifer E. Chapman, David Gillum y Samira Kiani**, 'Approaches to Reduce CRISPR Off-Target Effects for Safer Genome Editing', *Applied Biosafety*, 22.1 (2017), 7-13 <<https://doi.org/10.1177/1535676017694148>>.
99. **Guillermo Aquino-Jarquín**, 'Current Advances in Overcoming Obstacles of CRISPR/Cas9 off-Target Genome Editing', *Molecular Genetics and Metabolism*, 134.1-2 (2021), 77-86 <<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.08.002>>.
100. **Fu Y, Foden JA, Khayter C, Maeder ML, Reyon D, Joung JK, Sander JD (2013)**. High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. *Nat Biotechnol* 31:822
101. **Lindholm AK, Dyer KA, Firman RC, Fishman L, Forstmeier W, Holman L, Johannesson H, Knief U, Kokko H, Larracuenta AM, Manser A, Montchamp-Moreau C, Petrosyan VG, Pomiankowski A, Presgraves DC, Safronova LD, Sutter A, Unckless RL, Verspoor RL, Wedell T (2016)**. The Ecology and Evolutionary Dynamics of Meiotic Drive. *Trends Ecol Evol*. 31:315-326
102. **Bhavin S. Khatri y Austin Burt**, 'Weakly Deleterious Natural Genetic Variation Greatly Amplifies Probability of Resistance in Multiplexed Gene Drive Systems', 2021 <<https://doi.org/10.1101/2021.12.23.473701>>.
103. **Collins CM, Bonds JAS, Quinlan MM, Mumford JD (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. *Med Vet Entomol* 33:1
104. **Jakob C, Poulin B (2016)**. Indirect effects of mosquito control using Bti on dragonflies and damselflies (Odonata) in the Camargue. *Insect Conservation and Biodiversity* 9:161
105. **Foster WA (1995)**. Mosquito sugar feeding and reproductive energetics. *Annu Rev Entomol* 40:443
106. **Daniel A. H. Peach and Gerhard Gries**, 'Nectar Thieves or Invited Pollinators? A Case Study of Tansy Flowers and Common House Mosquitoes', *Arthropod-Plant Interactions*, 10.6 (2016), 497-506 <<https://doi.org/10.1007/s11829-016-9445-9>>.
107. **Chloé Lahondère and others**, 'The Olfactory Basis of Orchid Pollination by Mosquitoes', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117.1 (2020), 708-16 <<https://doi.org/10.1073/pnas.1910589117>>.
108. **Steven A. Juliano**, 'Species Interactions Among Larval Mosquitoes: Context Dependence Across Habitat Gradients', *Annual Review of Entomology*, 54.1 (2009), 37-56 <<https://doi.org/10.1146/annurev.ento.54.110807.090611>>.

- 109. Durland Fish and Stephen R. Carpenter**, 'Leaf Litter and Larval Mosquito Dynamics in Tree-Hole Ecosystems', *Ecology*, 63.2 (1982), 283–88 <<https://doi.org/10.2307/1938943>>.
- 110. Geoffrey Gimonneau and others**, 'A Behavioral Mechanism Underlying Ecological Divergence in the Malaria Mosquito *Anopheles gambiae*', *Behavioral Ecology*, 21.5 (2010), 1087–92 <<https://doi.org/10.1093/beheco/arq114>>.
- 111. Jeronimo Alencar and others**, 'Ecosystem Diversity of Mosquitoes (Diptera: *Culicidae*) in a Remnant of Atlantic Forest, Rio de Janeiro State, Brazil', *Austral Entomology*, 60.1 (2021), 244–56 <<https://doi.org/10.1111/aen.12508>>.
- 112. Braks MAH, Honório NA, Lounibos LP, Lourenço-De-Oliveira R, Juliano SA (2004)**. Interspecific Competition Between Two Invasive Species of Container Mosquitoes, *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae), in Brazil. *an.* 97(1):130–9
- 113. Lwande OW, Obanda V, Lindström A, Ahlm C, Evander M, Näslund J, Bucht G (2020)**. Globe-trotting *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: risk factors for arbovirus pandemics. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 20(2):71–81
- 114. Then C, Kwall K, Valenzuela N (2020)**. Spatiotemporal Controllability and Environmental Risk Assessment of Genetically Engineered Gene Drive Organisms from the Perspective of European Union Genetically Modified Organism Regulation. *Integr Environ Assess Manag.* Volume 16, Issue 5, 555:568

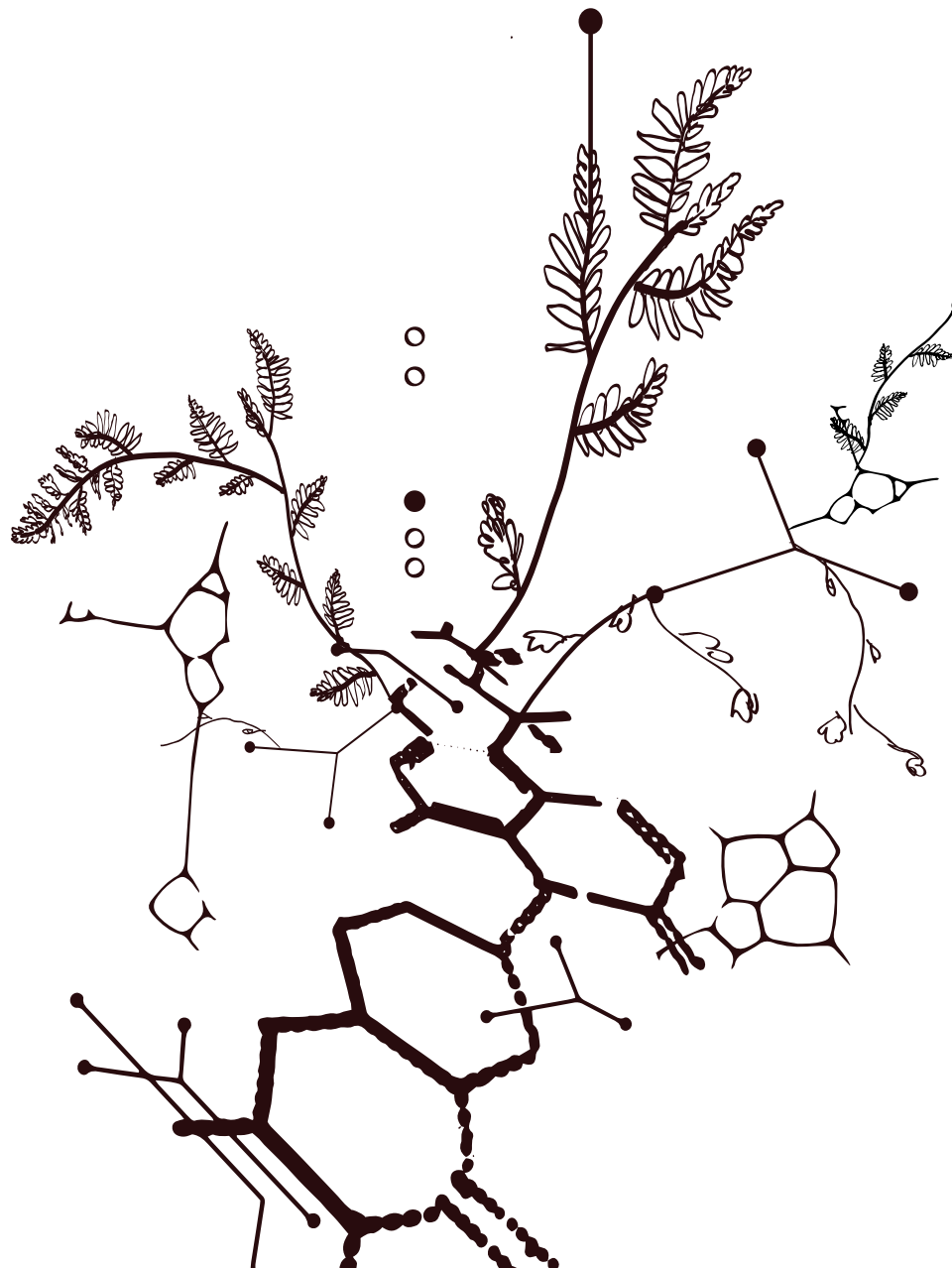
- 115. Sitio web de la Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (2016).** Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit; c2016. Stellungnahme der ZKBS zur Einstufung von gentechnischen Arbeiten zur Herstellung und Verwendung von höheren Organismen mit rekombinanten Gene-Drive-Systemen. En línea: [https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06\\_Gentechnik/ZKBS/01\\_Allgemeine\\_Stellungnahmen\\_deutsch/01\\_allgemeine\\_Themen/Bewertung\\_von\\_Gene\\_drive\\_Systemen.pdf?jsessionid=5999FD4C73A0EDE216D6766B26243C48.2\\_cid372?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06_Gentechnik/ZKBS/01_Allgemeine_Stellungnahmen_deutsch/01_allgemeine_Themen/Bewertung_von_Gene_drive_Systemen.pdf?jsessionid=5999FD4C73A0EDE216D6766B26243C48.2_cid372?__blob=publicationFile&v=3) [última visita: 10/02/2022].
- 116. Verordnung über die Sicherheitsstufen und Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnischen Arbeiten in gentechnischen Anlagen (Gentechnik-Sicherheitsverordnung - GenTSV) –** En línea: <https://www.buzer.de/GenTSV.htm> [última visita: 10-03--2021]
- 117. Janßen G, Weiger H, Potthof C, Gelinsky E, Härlin B, Then C (2019).** Letter to: Behrendt D (Berlin). 2019 Apr 11. Genetic engineering safety regulation must reliably prevent the escape of highly invasive gene drive organisms! En internet: [https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/Verb%C3%A4nderbrief\\_an\\_L%C3%A4nder\\_GTSV\\_ohne\\_Signatur.pdf](https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/Verb%C3%A4nderbrief_an_L%C3%A4nder_GTSV_ohne_Signatur.pdf) [última visita Oct 22, 2020]
- 118. European GMO-Free Regions Network (2018).** Berlin Declaration 2018. 9th European Conference of GMO-Free Regions; 2018 Sep 7; Berlin, Germany. En internet: [https://umwelt.hessen.de/sites/default/files/media/hmuelv/deklaration\\_gentechnikfreier\\_regionen\\_.pdf](https://umwelt.hessen.de/sites/default/files/media/hmuelv/deklaration_gentechnikfreier_regionen_.pdf) [última visita: 22 Oct 2020].
- 119. Deutscher Bundesrat (2019).** Drucksache 137/19 (Beschluss) - Beschluss des Bundesrates - Verordnung zur Neuordnung des Rechts über die Sicherheitsstufen und Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnischen Arbeiten in gentechnischen Anlagen. p. 18. En internet: [https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2019/0101-0200/137-19\(B\).pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2019/0101-0200/137-19(B).pdf?__blob=publicationFile&v=1) [última visita: 22.10.2020]
- 120. European GMO-Free Regions Network (2018).** Berlin Declaration 2018. 9th European Conference of GMO-Free Regions; 2018 Sep 7; Online: [https://www.gmo-free-regions.org/fileadmin/user\\_upload/Berlin\\_Deklaration\\_2018\\_de.pdf](https://www.gmo-free-regions.org/fileadmin/user_upload/Berlin_Deklaration_2018_de.pdf) [última visita: 10 Feb 2022].
- 121. Agrarministerkonferenz (2019).** Agrarministerkonferenz am 27.09.2019 in Mainz. Endgültiges Ergebnisprotokoll, TOP 12, Beschluss 4; En internet: [https://www.agrarministerkonferenz.de/documents/endgueltiges-ergebnisprotokoll-amk-mainz\\_1570787484.pdf](https://www.agrarministerkonferenz.de/documents/endgueltiges-ergebnisprotokoll-amk-mainz_1570787484.pdf) [last access: 07.12.2020].
- 122. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (2019).** Letter to: Then C (Munich). 2018 Sep 24. Open letter, July 04, 2018. En internet: [https://www.testbiotech.org/sites/default/files/Antwort%20BMU\\_Gene%20Drive\\_2018%20%281%29.pdf](https://www.testbiotech.org/sites/default/files/Antwort%20BMU_Gene%20Drive_2018%20%281%29.pdf) [última visita Dec 07, 2020].
- 123. Sitio web de la Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) (2019).** Information on the project. Gene drives - technologies for propagating genetic modifications throughout populations. En internet: [www.tab-beim-bundestag.de/de/untersuchungen/u50000.html](http://www.tab-beim-bundestag.de/de/untersuchungen/u50000.html) [last access: 07.12.2020].
- 124. Sozialdemokratische Partei Deutschland (SPD), the Party Executive Committee (2019).** Letter to: Arbeitsgemeinschaft bäuerliche Landwirtschaft (AbL) e.V. and other leading associations from agriculture, environment and society. 2019 Apr. 17. En internet: [https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/201904\\_Antwort\\_SPD\\_auf\\_Brief\\_EU-Spitzenkandidaten\\_bzgl\\_ngt\\_Gene\\_Drive\\_und\\_Patente.pdf](https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/201904_Antwort_SPD_auf_Brief_EU-Spitzenkandidaten_bzgl_ngt_Gene_Drive_und_Patente.pdf) [última visita Dec. 07, 2020].
- 125. Bündnis 90 / Die Grünen (2019).** Letter to: Arbeitsgemeinschaft bäuerliche Landwirtschaft (AbL) e.V. Answers to the election test questions of the Arbeitsgemeinschaft bäuerliche Landwirtschaft (AbL) on the occasion of the European elections 2019. 2019 Apr. 3. En internet: [https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/201904\\_Antwort\\_Gr%C3%BCne\\_auf\\_Brief\\_EU-Spitzenkandidaten\\_bzgl\\_ngt\\_Gene\\_Drive\\_und\\_Patente.pdf](https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/201904_Antwort_Gr%C3%BCne_auf_Brief_EU-Spitzenkandidaten_bzgl_ngt_Gene_Drive_und_Patente.pdf) [last access: 07 Dec. 2020].
- 126. Die Linke, Bundesgeschäftsstelle (2019).** Letter to: Arbeitsgemeinschaft bäuerliche Landwirtschaft AbL e.V. (Lüneburg). Wahlprüfsteine Wahl zum Europäischen Parlament 2019. 2019 Mar. 29. En internet: [https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/201904\\_Antwort\\_Die\\_Linke\\_auf\\_Brief\\_EU-Spitzenkandidaten\\_bzgl\\_ngt\\_Gene\\_Drive\\_und\\_Patente.pdf](https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/201904_Antwort_Die_Linke_auf_Brief_EU-Spitzenkandidaten_bzgl_ngt_Gene_Drive_und_Patente.pdf) [last access: 07 Dec. 2020].
- 127. Christliche Demokratische Union Deutschlands (CDU) und Christlich- Soziale Union in Bayern (CSU) (2019).** Brief an: Arbeitsgemeinschaft bäuerliche Landwirtschaft (AbL). Antworten der Christlich Demokratischen Union Deutschlands (CDU) und der Christlich-Sozialen Union in Bayern (CSU) auf die Fragen der Arbeitsgemeinschaft bäuerliche Landwirtschaft (AbL) zur Wahl zum Europäischen Parlament 2019. 2019 Apr 10. En internet: [https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/201904\\_Antwort\\_CDU\\_auf\\_Brief\\_EU-Spitzenkandidaten\\_bzgl\\_ngt\\_Gene\\_Drive\\_und\\_Patente.pdf](https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/201904_Antwort_CDU_auf_Brief_EU-Spitzenkandidaten_bzgl_ngt_Gene_Drive_und_Patente.pdf) [last access: Dec 07, 2020].
- 128. Sitio web de la Universität für Bodenkultur Wien (sin año).** Universität für Bodenkultur Wien; c2004-2020. Potenzielle Risiken synthetischer Gene Drive-Systeme und Anforderungen an das Monitoring. En internet: [https://forschung.boku.ac.at/fis/suchen.projekt\\_uebersicht?sprache\\_in=de&menue\\_id\\_in=300&id\\_in=12617](https://forschung.boku.ac.at/fis/suchen.projekt_uebersicht?sprache_in=de&menue_id_in=300&id_in=12617) [last access: 07.12.2020]
- 129. Moedas C (2018).** Breve an: Presidente del Grupo Europeo de Ética en la Ciencia y las Nuevas Tecnologías. 2018 Jul. 10. Ref. Ares (2018)3713626 - 12/07/2018. En línea: [https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research\\_and\\_innovation/edge/letter\\_chair\\_of\\_the\\_edge\\_group.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/edge/letter_chair_of_the_edge_group.pdf) [última visita: 07.12.2020]
- 130. Web oficial de la Unión Europea (2021).** Dictamen del Grupo Europeo de Ética de la Ciencia y las Nuevas Tecnologías sobre la ética de la edición del genoma. En línea: [https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/strategy/support-policy-making/scientific-support-eu-policies/edge\\_en](https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/strategy/support-policy-making/scientific-support-eu-policies/edge_en) [last acceso: 25.03.2021]
- 131. Council of the European Union (2018).** Outcome of Proceedings. No. prev. doc.: 12808/18. Subject: Convention on Biological Diversity (CBD). En internet: <https://www.consilium.europa.eu/media/36621/st12948-en18.pdf> [última visita: 07.12.2020]

- 132. Sitio web del Parlamento Europeo (2020).** Parlamento Europeo. Textos aprobados - Resolución del Parlamento Europeo, de 16 de enero de 2020, sobre la 15.ª reunión de la Conferencia de las Partes (COP15) en el Convenio sobre la Diversidad Biológica (2019/2824(RSP)). En internet: [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0015\\_ES.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0015_ES.html) [última visita Dec. 07, 2020].
- 133. Imken M (2020).** Letter to: Members of the European Parliament. 16th of January plenary vote: Motion for a resolution on the 15th meeting of the Conference of Parties (COP15) to the Convention on Biological Diversity (B9-0035/2020); Please support amendments 20, 21, 22, 23, and 24. En internet: [https://www.saveourseeds.org/fileadmin/files/SOS/gene\\_drive/20200114\\_NGO\\_letter\\_to\\_all\\_MEPs\\_Call\\_to\\_support\\_amendments\\_on\\_gene\\_drive\\_organisms\\_in\\_EP\\_motion\\_for\\_a\\_resolution\\_on\\_COP\\_15\\_CBD.pdf](https://www.saveourseeds.org/fileadmin/files/SOS/gene_drive/20200114_NGO_letter_to_all_MEPs_Call_to_support_amendments_on_gene_drive_organisms_in_EP_motion_for_a_resolution_on_COP_15_CBD.pdf) [última visita: 07.12.2020]
- 134. Sitio web del Parlamento Europeo (2021).** Parlamento Europeo. Textos aprobados - Resolución del Parlamento Europeo, de 9 de junio de 2021, sobre la Estrategia de la UE sobre la biodiversidad de aquí a 2030: Reintegrar la naturaleza en nuestras vidas (2020/2273(INI)) En internet: [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2021-0277\\_ES.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2021-0277_ES.html) (Última visita: 10.02.2022) [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2021-0277\\_ES.pdf](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2021-0277_ES.pdf)
- 135. Sitio web del Parlamento Europeo (2021).** Parlamento Europeo - Textos aprobados. Resolución del Parlamento Europeo, de 6 de octubre de 2021, sobre el Papel de la política de desarrollo ante la pérdida de biodiversidad en los países en desarrollo, en el contexto de la consecución de los objetivos de la Agenda 2030(2020/2274(INI)) En línea: [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2021-0404\\_ES.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2021-0404_ES.html) (Última visita: 10.02.2022)
- 136. Sitio web de EUR-Lex (2001).** Oficina de Publicaciones de la Unión Europea. 32001L0018. Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de marzo de 2001, sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva 90/220/CEE del Consejo - Declaración de la Comisión. Diario Oficial L 106, 17/04/2001 P. 0001 - 0039. En línea: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0018&from=en> [última consulta: 07/12/2020].
- 137.** cf. ibid. Directiva 2001/18/CE: Artículo 4
- 138.** cf. ibid. Directiva de la UE 2001/18: artículos 6 (2) y 13 (2) y anexo 4.
- 139.** cf. ibid. Directiva de la UE 2001/18, Anexo II C. 1.1
- 140.** cf. ibid. Directiva de la UE 2001/18, Anexo II C.2.1
- 141.** cf. ibid. Directiva de la UE 2001/18, Anexo II C.3.
- 142.** cf. ibid. Directiva de la UE 2001/18, artículo 13
- 143. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO) (2013).** Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified animals. EFSA Journal 11:5. En internet: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3200> [última visita: 07.12.2020].
- 144. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO) and Animal Health and Welfare (AHAW) (2012).** Guidance on the risk assessment of food and feed from genetically modified animals and on animal health and welfare aspects. EFSA Journal 10:1. En internet: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2501> [última visita: 07.12.2020]
- 145. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO) (2011).** Guidance on the Post-Market Environmental Monitoring (PMEM) of genetically modified plants. EFSA Journal 9:8. En internet: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2011.2316> [última visita: 07.12.2020]
- 146. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO) (2013).** Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified animals. EFSA Jour 11:5. p. 79. En internet: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2013.3200> [última visita: 07.12.2020]
- 147. Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER), Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) (2015).** Opinion on Synthetic Biology II Risk assessment methodologies and safety aspects. En internet: [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/emerging/docs/scenihr\\_o\\_048.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_048.pdf) [Visitada el: 07.12.2020]
- 148. Haut Conseil des Biotechnologies (2017).** Scientific Opinion in response to the referral of 12 October 2015 concerning use of genetically modified mosquitoes for vector control. En internet: [http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/sites/www.hautconseildesbiotechnologies.fr/files/file\\_fields/2020/01/24/hcbscopinonmosquitoes170607entranslation180228erratum191007.pdf](http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/sites/www.hautconseildesbiotechnologies.fr/files/file_fields/2020/01/24/hcbscopinonmosquitoes170607entranslation180228erratum191007.pdf) [visitada el: 07.12.2020].
- 149. Sitio web de Corporate Europe Observatory (2018).** Brüssel: Corporate Europe Observatory. Annex - Mandate for an EFSA opinion on genetically modified organisms engineered with gene drives (gene drive modified organisms) and their implications for risk assessment methodologies. En internet: [https://corporateeurope.org/sites/default/files/2019-06/2018-06-06%20EC%20EFSA\\_Mandate%20on%20gene%20drives\\_Background%20and%20Terms%20of%20Reference.pdf](https://corporateeurope.org/sites/default/files/2019-06/2018-06-06%20EC%20EFSA_Mandate%20on%20gene%20drives_Background%20and%20Terms%20of%20Reference.pdf) [última visita: 07.12.2020]
- 150. European Food Safety Authority (2019).** Workshop on the problem formulation for the environmental risk assessment of gene drive modified insects. 2019 May 15; En internet: <https://www.efsa.europa.eu/en/events/event/190515> [última visita: 07.12.2020]
- 151. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO) (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. En internet: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2020.6297> (última visita: 9.12.2020)
- 152. European Food Safety Authority (2020).** Scientific Panel on genetically modified organisms. 15th Meeting of the working group on the environmental risk assessment (ERA) of Gene Drive modified organisms (Gene Drive ERA). 2020 Jan 10; Tele-conference. En internet: <http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/wgs/gmo/wg-gene-drive-era.pdf> [última visita: 07.12.2020]
- 153. Sitio web de Corporate Europe Observatory (2019).** Corporate Europe Observatory. EFSA gene drive working group fails independence test. En internet: <https://corporateeurope.org/en/2019/06/efsa-gene-drive-working-group-fails-independence-test> [última visita: 07.12.2020]



- 154. Sitio web de 121 Gene Tip (sin año).** Testbiotech e.V. Institute for Independent Impact Assessment of Biotechnology. BioTip pilot study: Gene Drives at Tipping Points – Precautionary Technology Assessment and Governance of New Approaches to Genetically Modified Animal and Plant Populations. En internet: <https://www.genetip.de/en/biotip-pilot-study/> [última consulta: 07 de diciembre de 2020].
- 155. Sitio web de EUR-Lex (2006).** Oficina de Publicaciones de la Unión Europea. Reglamento (CE) n° 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de diciembre de 2006 relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) n° 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) n° 1488/94 de la Comisión así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión. En internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907&from=ES> [última visita: 07.12.2020]
- 156. Sitio web de EUR-Lex (2009).** Oficina de Publicaciones de la Unión Europea. Reglamento (CE) n o 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de octubre de 2009, relativo a la comercialización de productos fitosanitarios y por el que se derogan las Directivas 79/117/CEE y 91/414/CEE del Consejo. En internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex:32009R1107> [última visita Dec. 07, 2020].
- 157. Convention on Biological Diversity. Ad Hoc Technical Expert Group on Risk Assessment (2020).** Report of the Ad Hoc Technical Expert Group on Risk Assessment. CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/5. 15. April 2020, Montreal, Canada. En internet: <https://www.cbd.int/doc/c/a763/e248/4fa326e03e3c126b9615e95d/cp-ra-ahteg-2020-01-05-en.pdf>
- 158.** Sitio web de EUR-Lex (1993). Oficina de Publicaciones de la Unión Europea. 93/626/CEE: Decisión del Consejo, de 25 de octubre de 1993, relativa a la celebración del Convenio sobre la diversidad biológica. En internet: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993D0626:ES:HTML> [última visita: 07.12.2020]
- 159. Convenio sobre la Diversidad Biológica (2018a).** Decisión adoptada por la Conferencia de las Partes en el Convenio sobre la Diversidad Biológica 14/19. Biología sintética. Decimocuarta reunión de la Conferencia de las Partes en el Convenio sobre la Diversidad Biológica; Nov 17-29, 2018. Sharm El-Sheikh, Egipto. En internet: <https://www.cbd.int/doc/decisions/cop-14/cop-14-dec-19-es.pdf> [última visita: 07.12.2020]
- 160. Convenio sobre la Diversidad Biológica (2018a).** Decisión adoptada por la Conferencia de las Partes en el Convenio sobre la Diversidad Biológica 14/19. Biología sintética. Decimocuarta reunión de la Conferencia de las Partes en el Convenio sobre la Diversidad Biológica; Nov 17-29, 2018. Sharm El-Sheikh, Egipto. En internet: <https://www.cbd.int/doc/decisions/cop-14/cop-14-dec-19-es.pdf> [última visita: 07.12.2020]
- 161. Sitio web de Gene Drive Files (2017).** Gene Drive Files. En internet: <http://genedrivefiles.synbiowatch.org/> [última visita Dec. 07, 2020].
- 162. Convenio sobre la Diversidad Biológica (2018a).** Decisión adoptada por la Conferencia de las Partes en el Convenio sobre la Diversidad Biológica 14/19. Biología sintética. Decimocuarta reunión de la Conferencia de las Partes en el Convenio sobre la Diversidad Biológica; Nov 17-29, 2018. Sharm El-Sheikh, Egipto. En internet: <https://www.cbd.int/doc/decisions/cop-14/cop-14-dec-19-es.pdf> [última visita: 07.12.2020]
- 163. Convention on Biological Diversity (2018b).** Biodiversity financing and safeguards: Lessons learned and proposed guidelines. 12th meeting of Conference of the Parties to the Convention on Biological Diversity; 2014 Oct 6-17, Pyeongchang, Republic of Korea. En internet: <https://www.cbd.int/doc/meetings/cop/cop-12/information/cop-12-inf-27-en.pdf> [última visita: 07.12.2020]
- 164. Convenio sobre la Diversidad Biológica (2018a).** Decisión adoptada por la Conferencia de las Partes en el Convenio sobre la Diversidad Biológica 14/19. Biología sintética. Decimocuarta reunión de la Conferencia de las Partes en el Convenio sobre la Diversidad Biológica; Sección 11. 17-29 Nov. 2018. Sharm El-Sheikh, Egipto. En internet: <https://www.cbd.int/doc/decisions/cop-14/cop-14-dec-19-es.pdf> [última visita: 07.12.2020]
- 165. Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica (2000).** Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica: texto y anejos. Artículo 14 (1) En internet: <https://www.cbd.int/doc/legal/cartagena-protocol-es.pdf> [última visita: 07.12.2020]
- 166. Sitio web de EUR-Lex (2003).** Oficina de Publicaciones de la Unión Europea. 32003R1946 -Reglamento (CE) n° 1946/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de julio de 2003, relativo al movimiento transfronterizo de organismos modificados genéticamente (Texto pertinente a efectos del EEE) (Texto pertinente a efectos del EEE). Diario Oficial n° L 287 de 05/11/2003 p. 0001 - 0010. En internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:32003R1946&from=DE> [última visita 07/12/2020].
- 167. Convenio sobre la Diversidad Biológica (2018c).** Decisión adoptada por las Partes en el Protocolo de Cartagena sobre seguridad de la biotecnología 9/13. Evaluación del riesgo y gestión del riesgo (artículos 15 y 16). Novena reunión de las Partes en el Convenio sobre la Diversidad Biológica que actúa como reunión de las Partes en el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología; 17-29 Nove. 2018, Sharm El-Sheikh, Egipto. En internet: <https://www.cbd.int/doc/decisions/cp-mop-09/cp-mop-09-dec-13-es.pdf> [última visita: 07.12.2020]
- 168. Convention on Biological Diversity. Ad Hoc Technical Expert Group on Risk Assessment (2020).** Report of the Ad Hoc Technical Expert Group on Risk Assessment. CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/5. 15. April 2020, Montreal, Canada. En internet: <https://www.cbd.int/doc/c/a763/e248/4fa326e03e3c126b9615e95d/cp-ra-ahteg-2020-01-05-en.pdf>
- 169. Sitio web del Convenio sobre la Diversidad Biológica (sin año).** Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica (SCBD); c2001-2016. Texto del Protocolo de Nagoya-Kuala Lumpur sobre responsabilidad y reparación suplementario al Protocolo de Cartagena sobre Bioseguridad - Artículo 3.1.c. Ámbito de aplicación. En línea: <https://bch.cbd.int/protocol/nkl/article3/> [última visita: 07.12.2020]
- 170. Sitio web del Convenio sobre la Diversidad Biológica (sin año).** Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica (SCBD); c2001-2016. Texto del Protocolo de Nagoya-Kuala Lumpur sobre responsabilidad y reparación suplementario al Protocolo de Cartagena sobre Bioseguridad - Artículo 2. Definición de términos. En línea: <https://bch.cbd.int/protocol/nkl/article2/> [última visita: 07.12.2020]

- 171. Sitio web del Convenio sobre la Diversidad Biológica** (sin año). Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica (SCBD); c2001-2016. Texto del Protocolo de Nagoya-Kuala Lumpur sobre responsabilidad y reparación suplementario al Protocolo de Cartagena sobre Bioseguridad - Artículo 2. Definición de términos. En línea: <https://bch.cbd.int/protocol/nkl/article2/> [última visita: 07.12.2020]
- 172. World Health Organization (2020).** Evaluation of genetically modified mosquitoes for the control of vector-borne diseases. Position statement. En internet: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013155> [última visita: 14.03.2021]
- 173. World Health Organization (2020).** Ethics and vector-borne diseases. WHO guidance. En internet: <https://www.who.int/publications/i/item/978924001273-8> [última visita: 14.03.2021]
- 174. Sitio web de la Organización Mundial de la Salud (2021).** World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (2021). Guidance Framework for Testing Genetically Modified Mosquitoes. En internet: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025233> [última visita: 10.02.2022]
- 175. United Nations (2017).** The Biological Weapons Convention - An Introduction. Genf: United Nations Publication. En internet: <https://www.un.org/disarmament/es/biological-weapons//> [última visita: 09.02.2022]
- 176. United Nations (1996).** Report of the Committee of the Whole. BWC/CONF.IV/6. Fourth Review Conference of the Parties to the Convention on the Prohibition, the Development, Production and Stockpiling of bacteriological (biological) and toxin Weapons and on their Destruction; Geneva 25 Nov- 6 Dec 1996. En internet: [https://www.unog.ch/bwcdocuments/1996-11-4RC/BWC\\_CONF.IV\\_06.pdf](https://www.unog.ch/bwcdocuments/1996-11-4RC/BWC_CONF.IV_06.pdf) [última visita: 22.10.2020]
- 177. Jeremias G (2019).** Governing the Conflict Potential of Novel Environmental Biotechnologies (NEBs). BWC Meeting of State Parties; 2019 Dec 3. En internet: [https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/\(httpAssets\)/FABC68A345728CFFC12584C7006218F4/\\$file/Conflict+potentials+from+Gene+Drives2.pdf](https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/(httpAssets)/FABC68A345728CFFC12584C7006218F4/$file/Conflict+potentials+from+Gene+Drives2.pdf) [última visita: 07.12.2020]





# CRÉDITOS

## Editores:



Save Our Seeds / Foundation for Future Farming  
Marienstr. 19-20 10117 Berlin  
**Telefon:** +49 30-28482326 **Fax:** +49-30-27590312  
**E-Mail:** [info@saveourseeds.org](mailto:info@saveourseeds.org)

---

## Maquetación y diseño:

Heide Kolling, Lars Bröckmann, Saskia Heyder  
[www.neonfisch.de](http://www.neonfisch.de)

---

## Autores:

Volker Henn, Mareike Imken

---

## Asesoramiento científico:

Katharina Kawall

---

## Edición:

Birgit Hanna Keppler

---

## Dirección de contacto para pedidos:

[stop-genedrives@saveourseeds.org](mailto:stop-genedrives@saveourseeds.org)

---

## Versión española:

Ecologistas en Acción



## Traducción al castellano y revisión:

Isabel Bermejo y Diego Bárcena

---

## Última revisión:

Febrero 2022

---

## Este documento puede descargarse en pdf de:

<https://www.ecologistasenaccion.org/208532>

## Todos los informes en otros idiomas (alemán, francés, inglés, rumano, polaco, castellano):

<https://www.stop-genedrives.eu/en/own-publications/>

---

## Patrocinado por:





