

The background image is a composite. The top half shows several mosquitoes in flight against a blue sky with light clouds. A white, stylized DNA double helix is superimposed over this section. The bottom half shows a lush green field of crops, likely corn, with a few mosquitoes on the ground. A semi-transparent grey banner with white text is positioned across the middle of the image, separating the sky and field scenes.

Impulsores genéticos sintéticos: la ingeniería genética enloqueció

Informe para los delegados del CDB





Construcción Internacional
de Capacidades para la
Evaluación y Gobernanza
de la Biología Sintética



vigilar al poder
monitorear la tecnología
fortalecer la diversidad

TWN
Third World Network

Impulsores genéticos sintéticos: la ingeniería genética enloqueció Informe para los delegados del Convenio sobre Diversidad Biológica

2018

Acerca del African Centre for Biodiversity: El ACB (Centro Africano para la Biodiversidad) <http://acbio.org.za/en>, está comprometido con la lucha contra las inequidades en los sistemas alimentarios y agrícolas en África, con el derecho de los pueblos a una alimentación saludable y culturalmente apropiada, producida con métodos ecológicamente seguros y sustentables, y con el derecho de los pueblos a definir sus propios sistemas agrícolas y alimentarios. El 7 de abril de 2015, el Centro Africano para la *Bioseguridad* cambió oficialmente su nombre a Centro Africano para la Biodiversidad. Este cambio de nombre se acordó en una consulta interna para reflejar el mayor campo de nuestro trabajo a lo largo de los últimos años. Toda publicación del ACB anterior a esta fecha conservará nuestro viejo nombre y deberá ser citada de ese modo.

Acerca del Grupo ETC: El Grupo ETC www.etcgroup.org, trabaja para enfrentar problemas socioeconómicos y ecológicos derivados de las nuevas tecnologías que podrían afectar a las poblaciones vulnerables del mundo. Opera en la escala política global y colabora con organizaciones de la sociedad civil y movimientos sociales, especialmente en África, Asia y América Latina. El Grupo ETC tiene su sede en Val David, Canadá y Davao, Filipinas, con oficinas en la Ciudad de México y Guelph, Canadá.

Acerca de la Red del Tercer Mundo: La Red del Tercer Mundo, TWN, (www.twn.my) es una red internacional, independiente y sin fines de lucro, de organizaciones e individuos involucrados en temas relacionados con el desarrollo sustentable, el Sur global y las relaciones Sur-Norte. El objetivo de TWN es profundizar la comprensión de los dilemas del desarrollo y los retos que enfrentan los países en desarrollo, así como contribuir a cambios de las políticas para alcanzar un desarrollo justo, equitativo y sustentable. El secretariado internacional de TWN se localiza en Penang (Malasia), con oficinas en Kuala Lumpur (Malasia) y Ginebra (Suiza). Hay investigadores de la Red en Beijing, Delhi, Jakarta, Manila y Nueva York. El secretariado regional de la Red en América Latina está en Montevideo (Uruguay) y el secretariado regional africano está en Accra (Ghana).

Este documento fue producido como parte del proyecto “Construcción Internacional de Capacidades para la Evaluación y Gobernanza de la Biología Sintética”, BICSBAG, por sus siglas en inglés. Las contrapartes del proyecto agradecen y reconocen el apoyo financiero de SwedBio, del Centro de Resiliencia de Estocolmo, la Frontier Coop Foundation y el CS Fund para la producción de estos materiales.

Visite www.synbiogovernance.org para más información y traducciones.

Diseño: Cheri Johnson

Traducción al castellano: Octavio Rosas Landa y Samuel Rosado



Informe para los delegados del Convenio sobre Diversidad Biológica: Impulsores genéticos sintéticos - La ingeniería genética enloqueció

¿Qué son los impulsores genéticos?

Los impulsores genéticos o *gene drives*, como se conocen en inglés, son una técnica para modificar la genética de poblaciones enteras. Un impulsor genético es una secuencia genética cuyo propósito es imponerse ventajosamente (por medio de la reproducción sexual) a través de una población de organismos, transmitiendo un rasgo genético particular a toda o a la mayoría de su descendencia. Esto contrasta con las reglas normales de la herencia, donde un nuevo rasgo sería, por lo general, diluido en el tiempo (figura 1).

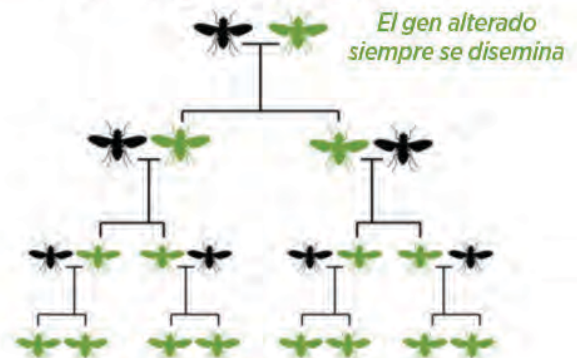
En la naturaleza pueden existir mecanismos similares a los impulsores genéticos. Sin embargo, con las nuevas técnicas de edición genética es posible producir impulsores genéticos de diseño humano (sintéticos) en los que un rasgo prediseñado puede diseminarse deliberadamente a través de una población entera, liberando un puñado de especímenes modificados. Hay propuestas que avanzan rápidamente para utilizar impulsores genéticos sintéticos con el objetivo de alterar poblaciones silvestres y domésticas de insectos, mamíferos, nemátodos, peces y otras especies, lo cual podría impactar los ecosistemas y la biodiversidad, así como la agricultura, la seguridad humana y las prácticas de conservación.

Figura 1: Si se diseña un impulsor genético para volver amarillas a las moscas de la fruta, después de introducirlo en una mosca, el impulsor genético obligará a que toda la descendencia de esa mosca herede y exprese ese gen “amarillo” y con una alta probabilidad, el resto de la progenie lo seguirá transmitiendo. Con el tiempo, el impulsor genético con el rasgo de la mosca amarilla probablemente se diseminará a la totalidad de la población de moscas de la fruta en el mundo.

Fig. 1a. Herencia normal en cuatro generaciones de moscas:



Fig. 1b. Herencia con impulsores genéticos en cuatro generaciones de moscas:



Introducción

Mientras el Convenio sobre Diversidad Biológica (CDB) lidia con las implicaciones de la biología sintética, una de las áreas más controvertidas y de rápido desarrollo es la de los impulsores genéticos. Hasta la fecha, ningún impulsor genético sintético ha sido liberado en el ambiente de manera intensional. Sin embargo, una serie de experimentos “demostrativos” exitosos sugiere que los genetistas podrían tener ya herramientas genéticas para alterar deliberadamente poblaciones naturales enteras.¹ La prospectiva de corto plazo sobre el uso de impulsores genéticos tiene impactos sobre la práctica de la ingeniería genética: la está haciendo cruzar delicadas líneas éticas. Hemos llegado el punto en que existen la teoría y las técnicas para rediseñar poblaciones naturales enteras pero también para llevarlas a la extinción. Se trata de la ingeniería genética de especies en el mundo real y no solamente de ensayos en laboratorio.

Muchos investigadores y elaboradores de políticas han reaccionado a estas nuevas capacidades con cautela, llamando a establecer estrictos controles y moratorias a esta tecnología por la alteración ecológica y social que podría ocasionar.² Otros, en cambio, miran a los impulsores genéticos sintéticos como una potencial “compostura tecnológica” para aminorar retos de salud pública, conservación y agricultura. Estrategas y empresas castrenses también están ávidos de comprender esta tecnología y darle usos militares.³

Actualmente, la aún joven tecnología de impulsores genéticos ya recibe cientos de millones de dólares en inversiones y su potencial para utilizarla en el corto plazo ya influye a corporaciones, organizaciones filantrópicas y gobiernos. En el actual ciclo de negociaciones en el CDB, los gobiernos deben abordar el tema de cómo gobernar la tecnología de los impulsores genéticos para proteger mejor el mundo natural y asegurar la conservación, el uso sustentable y el reparto equitativo de los beneficios de la biodiversidad.

Breve historia de los impulsores genéticos

Durante cincuenta años, una pequeña comunidad de investigadores ha estado desarrollando la teoría para “impulsar” deliberadamente un rasgo genético *benéfico* en una población natural, para enfrentar enfermedades y especies invasivas, entre otros problemas.⁴ En 2003, el genetista Austin Burt fue el primero en proponer el uso de elementos genéticos “egoístas” llamados “endonucleasas homing” (o “buscadoras de objetivos”) para crear un impulsor genético de diseño.⁵

Sin embargo, fue en 2014 que dos equipos de genetistas estadounidenses (en Boston y San Diego) lograron crear, por separado, impulsores genéticos autosuficientes y funcionales, utilizando la recientemente desarrollada plataforma de edición genética CRISPR-Cas9.⁶ Ambos equipos diseñaron un sistema en el que la plataforma CRISPR-Cas9 se copiaría a sí misma en el genoma de un organismo para asegurar que siempre se heredara y expresara en la siguiente generación, acarreando rasgos adicionales de diseño necesarios para auto transmitirse de una generación a la siguiente.

Cuando el doctor Ethan Bier, de la Universidad de California y su alumno Valentino Gantz tornaron exitosamente en amarilla a una población de moscas de la fruta utilizando un impulsor genético CRISPR-Cas9, Bier reconoció el enorme grado en que éste alteraba los patrones ordinarios de la herencia: “estábamos asombrados” —dijo—, “fue como si el sol se elevara desde el oeste”.⁷ Bier llamó a esta técnica “reacción mutagénica en cadena”, es decir, un cambio genético en una generación que inicia una reacción en cadena a través de las siguientes generaciones.⁸ También denominó “genética activa” a este campo de estudio. Entretanto, el doctor Kevin Esvelt del Instituto Tecnológico de Massachusetts solicitó una patente sobre impulsores genéticos mediados por CRISPR.⁹ La patente cubría un amplio rango de usos en agricultura, manejo de vectores infecciosos y conservación, mostrando la amplitud de posibles aplicaciones de esta técnica. Desde que estas patentes se publicaron en 2015, docenas de equipos en todo el mundo comenzaron a desarrollar aplicaciones basadas en impulsores genéticos por medio de CRISPR.

Conceptos clave



Rasgo: en el desarrollo biológico, un rasgo hace referencia a una característica física (tamaño, color, comportamiento) que se piensa es controlada, en parte, por una secuencia genética o por el ambiente.

Extinción genética y biocontrol genético: los impulsores genéticos se han denominado popularmente “tecnología de extinción genética”, porque abren la posibilidad de supresión o eliminación de una especie entera, intencional o accidentalmente.¹⁰ Los promotores de estas técnicas prefieren llamar a los impulsores genéticos diseñados para eliminar especies “estrategias de biocontrol genético”.¹¹

CRISPR (Repeticiones Palindrómicas Cortas, Agrupadas y Regularmente Interespaciadas): CRISPR es un popular enfoque de “edición genética” basado en un sistema de ocurrencia natural que se encuentra en bacterias. Se ha adaptado para editar cualquier cadena de ADN. Usando una “guía” de ARN, una enzima cortadora de ADN llamada Cas9 “edita” el ADN mediante su ruptura en una ubicación determinada. La maquinaria celular repara este corte y puede

borrar o remover genes, cambiar la secuencia de ADN o añadir nuevas secuencias.

Impulsores locales y globales: dado que los impulsores genéticos pueden esparcirse agresivamente en el espacio, algunos de sus desarrolladores especulan que sí es posible limitar, controlar o dirigir la diseminación de los impulsores genéticos, creando “impulsores genéticos locales” o “de diseminación limitada”. Por ejemplo, la propuesta del “impulsor Daisy”, de Kevin Esvelt, pretende detener el esparcimiento después de un cierto número de generaciones.¹² Sin embargo, estos “impulsores genéticos locales” son aún teóricos. En contraste, los impulsores genéticos de diseminación ilimitada se denominan “globales” o “autoperpetuadores”.¹³

Herencia mendeliana y herencia sesgada: según las leyes de la herencia de Mendel, existe, en teoría, 50% de probabilidad de que un rasgo sea transmitido a la descendencia. Con el tiempo, esto significa que los rasgos se diluyen en las poblaciones (regresar a la figura 1). Los impulsores genéticos pretenden sesgar la herencia para que exista una probabilidad cercana al 100% de que un rasgo se transmita de una generación a otra. Esto significa que un rasgo transmitido por la reproducción sexual se incrementará en la población en vez de disminuir.

Resistencia a los impulsores genéticos: desde que los impulsores genéticos se desarrollaron se ha observado que su diseminación exitosa de generación en generación puede atenuarse o detenerse por la llamada *resistencia a los impulsores genéticos*.¹⁴ Aunque los mecanismos de resistencia no están claros, al parecer, lo más probable es que los procesos naturales de mutación, al interior del genoma de un organismo, interrumpen el funcionamiento adecuado del impulsor genético o de su rasgo y provoquen que éste deje de “dirigir” la diseminación. Debido a esta resistencia, los impulsores genéticos son, en realidad, probablemente menos eficaces de lo que se afirma.

¿Cómo funciona un impulsor genético CRISPR?

Un impulsor genético estándar CRISPR, guiado por ARN, funciona copiando el propio sistema CRISPR directamente en el código genético. Una secuencia de ADN añadido genera las enzimas CRISPR y un ARN “guía” les ordena exactamente dónde cortar. Las enzimas CRISPR cortan el ADN en ambos alelos de los cromosomas del organismo y después insertan una copia de la cadena de ADN que codifica la maquinaria CRISPR, estableciendo así el impulsor genético en ambos alelos del organismo y asegurando que siempre sea transmitido. La secuencia deseada se reproduce después dentro de la secuencia para la maquinaria CRISPR, como un gen “de carga” que también se transmitirá a la siguiente generación. El gen de carga codifica el rasgo que se requiere sea transmitido a través de las generaciones. De este modo el impulsor genético y su gen de carga se transmiten de una generación a la siguiente.

Estado actual de la tecnología de impulsores genéticos

Han pasado más de tres años desde que los primeros impulsores genéticos sintéticos CRISPR funcionales, en levadura y moscas de la fruta, se dieron a conocer en la literatura científica.¹⁸ Desde entonces, los impulsores genéticos CRISPR se han incorporado con éxito (en el laboratorio) dentro de

otros insectos, especialmente mosquitos.¹⁹ Algunos equipos de investigación también están produciendo sistemas de impulsores genéticos para ratones,²⁰ ratas y gusanos nemátodos (*Caenorhabditis elegans*).²¹ Otros enfoques similares a los impulsores genéticos se están probando en peces,²² y hay equipos que trabajan en impulsores genéticos para plagas agrícolas.²³ Todo esto ocurre sin que se hayan desarrollado mecanismos de regulación.

Una característica importante de un sistema de impulsores genéticos exitoso es que sólo puede funcionar en organismos huésped de reproducción sexual y con un ciclo reproductivo rápido. Los seres humanos y otros mamíferos que sólo se reproducen después de aproximadamente 20 años tienen un ciclo reproductivo demasiado lento como para diseminar un impulsor genético en la población de manera práctica, aunque existen investigadores que podrían intentar emplear impulsores genéticos para “corregir” rasgos heredados. Hasta la fecha no se ha reportado ningún impulsor genético funcional en plantas, reptiles o mamíferos, aunque son teóricamente posibles.

Propuestas para utilizar los impulsores genéticos (aplicaciones)

El interés y financiamiento para los impulsores genéticos han sido hasta ahora, de carácter académico, filantrópico y militar, centrándose en aplicaciones dirigidas al combate de enfermedades

Otros tipos de impulsores genéticos sintéticos

Aunque los impulsores genéticos CRISPR-Cas9 son los más conocidos, no existe una sola tecnología de impulsores genéticos. A continuación se muestran algunos otros tipos de impulsores genéticos actualmente en desarrollo:

Subdominancia de diseño (engineered underdominance): se trata de un sistema de diseño en el que la descendencia homocigótica es más apta que la descendencia heterocigótica y, por ello, el rasgo genético que se desea impulsar se “monta” en la descendencia homocigótica para diseminarlo exitosamente entre la población.¹⁵

Impulsor meiótico: se trata de un proceso que interfiere con la meiosis (división celular) para asegurar que un cierto alelo esté sobrerrepresentado y, por tanto, tenga preferencia en la selección rebasando el procedimiento de la herencia mendeliana.¹⁶

Triturador-X: se trata de una modificación que inhabilita al cromosoma X durante la meiosis y, por tanto, asegura que sólo se produzca descendencia XY (masculina).¹⁷

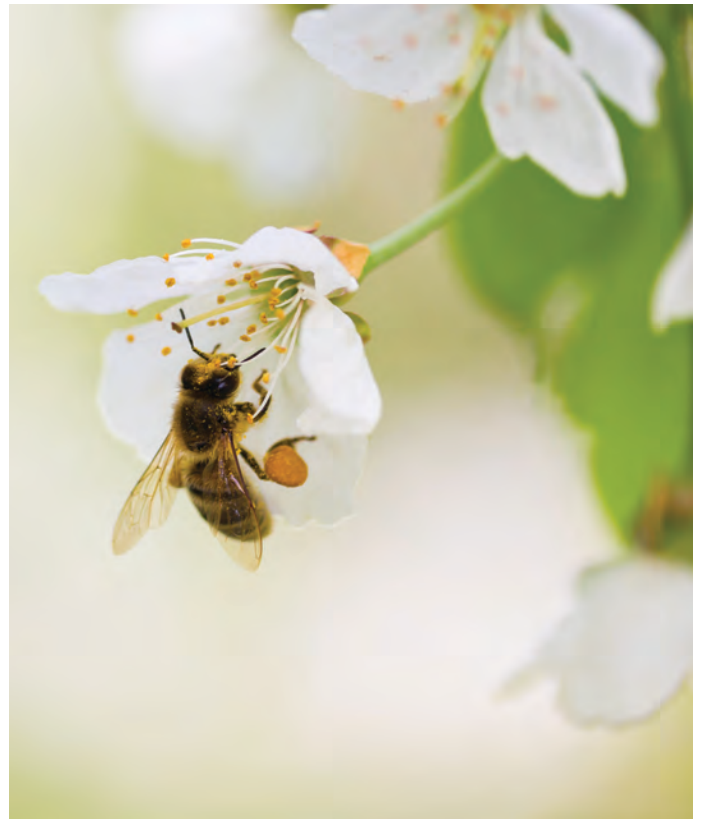
transmitidas por vectores y el desarrollo de supuestas herramientas de conservación. Sin embargo, se reconoce ampliamente que los impulsores genéticos son una tecnología para desplegarse en el ambiente, por lo que sus aplicaciones en el futuro próximo serán en el ámbito de la agricultura, pesca, silvicultura y otros sectores económicos que dependen del manejo del mundo natural.²⁴

Agricultura

La agricultura es el campo en que es más probable el uso de impulsores genéticos y, aunque las empresas de agronegocios no admiten públicamente financiar su desarrollo, están involucradas activamente en las discusiones sobre esta tecnología.²⁵ Los esfuerzos actuales para emplear impulsores genéticos en la agricultura se centran en la erradicación de plagas. El Cherry Board de California (consejo de la cereza) financia investigaciones de impulsores genéticos para eliminar la *Drosophila Suzukii* (mosca de alas manchadas), que ataca al fruto maduro y suave.²⁶ Equipos de investigación en la Universidad Texas A&M están desarrollando ratones con impulsores genéticos para evitar que preden los granos almacenados.²⁷ Otros equipos proponen utilizar impulsores genéticos para prevenir la formación de enjambres de langostas,²⁸ el daño a los granos ocasionado por los escarabajos rojos de la harina o el que genera la palomilla dorso de diamante a los cultivos de coliflor, col y repollo,²⁹ así como para aumentar la capacidad de polinización en las abejas.³⁰

Una patente clave de impulsores genéticos guiados por ARN³¹ describe con gran detalle el uso que pueden tener en la agricultura industrial de plantaciones: introducirlos en hierbas consideradas malezas para hacerlas más susceptibles a herbicidas comunes, en un intento por superar la extendida resistencia a herbicidas en los sistemas de monocultivo (como en el caso del amaranto Palmer, que está volviéndose resistente al glifosato de Monsanto —RoundUp— en toda América del Norte).³² Además,

- Los impulsores genéticos podrían usarse para introducir más rápidamente nuevos rasgos en



los cultivos. Por ejemplo, podrían diseñarse cultivos que crezcan en ambientes subóptimos, mediante la introducción rápida de genes “climáticamente inteligentes”, tolerantes a estrés o resistentes a virus.³³

- Teóricamente, especies de hierbas y plagas podrían hacerse susceptibles a sustancias menos tóxicas o biológicamente inertes que actuarían como futuros plaguicidas.
- Teóricamente, las plagas pueden ser “reprogramadas” para que no ataquen cultivos de consumo humano o, en el caso de los polinizadores, para ser atraídos a ciertos cultivos e incrementar sus servicios de polinización en los campos agrícolas.³⁴
- También se piensa usarlos para acelerar la crianza de animales, para añadirle nuevos rasgos a especies como el ganado de forma más veloz.³⁵
- Se ha afirmado que los impulsores genéticos podrían, usarse para erradicar la capacidad de los animales de sentir dolor, lo cual se promueve como la posibilidad de producción de carne libre de dolor y crueldad.³⁶

“En el futuro, los impulsores genéticos podrían convertirse en una técnica común para el manejo de los agronegocios, grandes o pequeños, para editar el genoma de los seres vivos que obstaculizan el incremento de la productividad. Dada la ausencia de una modelación confiable, podemos asumir que la normalización en el uso de impulsores genéticos basados en CRISPR podría conducir a una cacofonía ecológica: cada grupo de interés en la industria de los agronegocios estaría alterando el genoma de lo que denominan plagas, esparciendo múltiples mutaciones a través de impulsores genéticos y ocasionando efectos de largo plazo sobre la dinámica ecológica de los ecosistemas y sobre las poblaciones humanas que dependen de ellos”.³⁷

Enfermedades transmitidas por vectores

Las promesas de más alto perfil de los sistemas de impulsores genéticos sintéticos se refieren a las propuestas para suprimir o eliminar especies transmisoras de enfermedades humanas y animales. Enfermedades transmitidas por vectores como malaria, dengue, zika, el mal del sueño, la enfermedad de Lyme o la esquistosomiasis son, generalmente, transmitidas por insectos mordedores, ácaros o plagas animales (mosquitos, garrapatas y ratas). Algunos genetistas experimentan con impulsores genéticos que modificarán estos organismos huésped para alterar los ciclos de transmisión de las enfermedades. Algunos proyectos de impulsores genéticos, por ejemplo, aquellos realizados por Target Malaria del Imperial College, del Reino Unido, pretenden suprimir o erradicar las poblaciones naturales de mosquitos que transmiten la malaria.³⁸ Otros, como el doctor Anthony James de la Universidad

de California en Riverside, pretenden diseñar mosquitos para volverlos incapaces de transportar el parásito de la malaria.³⁹ Otros esperan producir insectos que sean repelidos por el hedor humano.⁴⁰ Los impulsores genéticos podrían utilizarse no sólo para combatir enfermedades en humanos transmitidas por vectores, sino también zoonosis que afectan animales silvestres o domesticados (por ejemplo, para intentar eliminar al gusano barrenador del ganado).⁴¹

Conservación

Algunas organizaciones conservacionistas promueven agresivamente los usos (especulativos) de los impulsores genéticos para fines de conservación. Afirman que los impulsores genéticos sintéticos podrían usarse para eliminar o suprimir poblaciones de especies invasivas, o podrían introducirse en especies al borde de la extinción para ayudarles a sobrevivir en condiciones de estrés ambiental o zoonótico. Un proyecto de alto perfil — GBIRd, Biocontrol Genético de Roedores Invasivos, por sus siglas en inglés— planea liberar, en ecosistemas isleños, ratones inoculados con un impulsor genético que les impediría procrear hijas, con el fin de colapsar las poblaciones invasivas de ratones que se alimentan de los huevos de los pájaros o cazan otras especies de fauna nativa.⁴² En Hawaii se realizan trabajos para evaluar el posible uso de impulsores genéticos contra los mosquitos culex, que transportan un parásito responsable de la gripe aviar, enfermedad que está arrasando con la población del pájaro mielero (honeycreeper, del género *cyanoerpes*), que es culturalmente importante y escaso.⁴³ Otros objetivos potenciales para la erradicación de poblaciones por medio de impulsores genéticos incluyen las serpientes arbóreas marrón, en la isla de Guam, la carpa asiática y otras especies invasivas de peces en Australia y en la región de los Grandes Lagos en Estados Unidos.⁴⁴

Tipos de impulsores genéticos

Los desarrolladores de los impulsores genéticos han imaginado distintas aplicaciones. Es importante advertir que casi todas ellas son aún de carácter teórico.⁴⁵

Impulsor global: continúa esparciéndose hasta que afecta a una especie en la escala global.

Impulsor local: sólo funciona por tiempo, su geografía o número de generaciones es limitado.

Impulsor de reversión: se libera en el ambiente para revertir los efectos de un impulsor genético previo.

Impulsor sensibilizador: vuelve a un organismo más sensible a un estrés externo o sustancia química.

Impulsor de supresión: reduce el número total de miembros de la población de una especie.

Impulsor de umbral: se vuelve efectivo cuando cierto número de organismos inoculados con impulsores genéticos se liberan dentro de una población.

Impulsor de precisión: está dirigido a poblaciones que exhiben una variación genética específica.

Impulsores para la limitación del sexo (“sin hijas”): hacen que la descendencia sea sólo de sexo masculino, con el fin de desestabilizar el equilibrio sexual de la población y ocasionar su colapso.

¿Quién guía y financia el desarrollo de los impulsores genéticos?

Una serie de correos electrónicos, recientemente publicados, entre investigadores de impulsores genéticos de las universidades Texas A&M y estatal de Carolina del Norte, en Estados Unidos, revelaron que dos grandes agentes dirigen y estructuran el campo del desarrollo de los impulsores genéticos: la Fundación Bill y Melinda Gates y la Agencia de Proyectos de Investigación

Avanzada de Defensa (DARPA), del ejército de Estados Unidos.⁴⁶ Adicionalmente, existen otros organismos filantrópicos que inciden en el desarrollo de impulsores genéticos, como The Tata Trusts,⁴⁷ The Open Philanthropy Project (originado por el cofundador de Facebook, Dustin Moskovitz) y la Fundación para los Institutos Nacionales de Salud (FNIH).⁴⁸ El cofundador de Microsoft, Paul Allen, también se encuentra entre los principales financiadores.⁴⁹ Los financiadores están principalmente concentrados en Estados Unidos, con excepción de Tata Trusts que, no obstante, invierte sus fondos en investigación realizada en ese país. El financiamiento para el desarrollo de impulsores genéticos actualmente rebasa los 250 mil millones de dólares.⁵⁰

Cuestiones espinosas que plantean los impulsores genéticos

Riesgos ecológicos y de bioseguridad: amenazas significativas a la biodiversidad

En virtud de que se trata de organismos modificados genéticamente con la intención expresa de ser liberados, los impulsores genéticos conllevan los mismos riesgos de bioseguridad que otros organismos de diseño genético (por su comportamiento, rasgos y efectos no anticipados). Quienes desarrollaron los primeros transgénicos afirmaban que sus novedosos organismos no persistirían ni se esparcirían más allá de su uso controlado, ni causarían un cambio significativo a los ecosistemas silvestres. En contraste, los impulsores genéticos sintéticos están expresamente diseñados para diseminarse y ocasionar cambios de gran escala en poblaciones silvestres e impactos intencionales en ecosistemas enteros. Un estudio realizado por el investigador Kevin Esvelt analizó los resultados de los proyectos existentes para desarrollar impulsores genéticos y concluyó que es probable que los organismos con impulsores genéticos se vuelvan invasivos en poblaciones silvestres: “la creación de un sistema de impulsores genéticos estándar, basados en CRISPR y que se autopropan, es equivalente a la creación de una especie nueva, altamente invasiva. La especie (y los impulsores genéticos) se esparcirá a cualquier

Tabla 1.
Financiamiento para la investigación de impulsores genéticos

Financiador	Receptor o proyecto	Monto (dólares de Estados Unidos)
DARPA	Varios proyectos, incluyendo “Genes seguros”	65-100 millones de dólares
Fundación Bill & Melinda Gates	Target Malaria	75 millones de dólares
Tata Trusts	Centro para la Genética Activa	70 millones de dólares
Proyecto de Filantropía Abierta	Target malaria	17.5 millones de dólares
Fundación Bill & Melinda Gates	Fundación para los Institutos Nacionales de Salud	9.43 millones de dólares
Fundación Bill & Melinda Gates	Corporación del Hospital General de Massachusetts	2.587 millones de dólares
Proyecto de Filantropía Abierta	NEPAD/Unión Africana	2.35 millones de dólares
Fundación Bill & Melinda Gates	Agricultura emergente	1.6 millones de dólares
Grupo Frontiers de Paul G Allen Frontiers Group	Centro para la Genética Activa	1.5 millones de dólares
Consejo de la Cereza de California	Universidad de California en Riverside	500,000 dólares hasta ahora (aproximadamente)
Maxmind	MIT y la Universidad George Washington (para esquistosomiasis)	100,000 dólares

ecosistema en el que sea viable, ocasionando posiblemente cambios ecológicos”.⁵¹

A diferencia de las semillas transgénicas, que el agricultor adquiere de un ciclo a otro, los organismos con impulsores genéticos se diseñan para persistir y transmitir sus modificaciones a varias generaciones de parientes silvestres, y pueden funcionar en ecosistemas sumamente diversos geográfica y ecológicamente, de los que se sabe muy poco. No es posible evaluar los impactos potenciales que los impulsores genéticos pueden tener sobre estos “ambientes receptores” diversos o prever cómo las mutaciones de los organismos podrían crear rasgos inesperados que siguieran diseminándose.

Debido a que los impulsores genéticos sintéticos utilizan el sistema CRISPR de edición genética, que ha tenido efectos “fuera de objetivo”, existen buenas razones para preocuparse por mutaciones no anticipadas. El riesgo de que aparezcan mutaciones se renovará con cada generación, pues el sistema CRISPR se reutilizará continuamente, no en un laboratorio, sino a campo abierto.⁵²

Muchos de los actuales proyectos de desarrollo de impulsores genéticos buscan erradicar especies. La supresión de una plaga puede sonar atractiva, pero incluso las plagas tienen su lugar

en la cadena alimentaria. Erradicar una especie podría abrir espacio para la expansión de otras especies transmisoras de enfermedades, afectar la polinización o amenazar la biodiversidad de otras maneras. Incluso, remover un vector de enfermedad (por ejemplo, una especie de mosquito) podría trasladar la enfermedad a otros organismos huéspedes con sus respectivas consecuencias de salud y ecológicas. Se conocen muchas lecciones ecológicas precautorias derivadas de experimentos previos de “biocontrol”. Los desarrolladores de impulsores genéticos han advertido que si un impulsor genético es demasiado exitoso en su diseminación, podría convertirse en un organismo invasivo por derecho propio.⁵³

Implicaciones para la seguridad alimentaria

Si no se supervisa la tecnología de impulsores genéticos sus promotores desarrollarán innumerables aplicaciones para los sistemas agrícolas, lo que pondrá en riesgo la nutrición y la seguridad alimentaria, los derechos sobre las tierras y la soberanía de los agricultores. Un organismo impulsor genético que entre en los campos de cultivo y se disemine (intencional o accidentalmente) podría afectar cosechas, polinizadores, cadenas tróficas, la diversidad

agrobiológica, o podría incluso ser intencionalmente diseñado para suprimir la producción de alimentos, provocando hambrunas, violaciones de derechos humanos e impedir la práctica de la agricultura ecológicamente sustentable. Los cambios introducidos en el tejido agroalimentario (incluyendo la remoción o la reorientación de los polinizadores) pueden también impactar la productividad agrícola. Existen indicadores de que grandes y pequeñas empresas de agronegocios (entre ellas Monsanto, Dow y Cibus) están mostrando mayor interés en esta tecnología,⁵⁴ lo mismo que los criadores de ganado.⁵⁵ Los impulsores genéticos podrían utilizarse para fortalecer los monopolios en el sector agrícola con efectos negativos para los agricultores medianos y los campesinos.

Falsas soluciones para la conservación y la salud

Las propuestas para utilizar impulsores genéticos, especialmente como instrumento de conservación (por ejemplo, para erradicar especies invasivas), forman parte de un movimiento más amplio a favor de composturas tecnológicas “de frontera” o de “fórmula mágica” para problemas que tienen sin embargo profundas raíces y causas sociales, culturales, legales y económicas mucho más complejas. Por ejemplo, la introducción de especies invasivas puede deberse a la aplicación de políticas comerciales, a la exclusión de los gestores comunitarios de sus tierras ancestrales o al uso no sustentable de la biodiversidad a manos de actores industriales. Las soluciones reales a los retos de la biodiversidad se encuentran muchas veces en los esfuerzos de conservación y desarrollo dirigidos por comunidades indígenas y campesinas que utilizan saberes tradicionales para generar resiliencia cultural y económica, al tiempo que restauran ecosistemas.⁵⁶ Los impulsores genéticos son un ejemplo de cómo sabotear los cambios sistémicos necesarios dejando intactos los desequilibrios de poder. Los impulsores genéticos no surgen de sistemas de saberes tradicionales ni del manejo ecológico, sino de sistemas de conocimiento respaldados por monopolios, como la biología sintética.

Uso dual: la militarización de los impulsores genéticos

En 2017, el grupo militar secreto JASON emprendió un estudio clasificado confidencial sobre impulsores genéticos, con el fin de comprender “las amenazas potenciales que esta tecnología podría representar en manos de un adversario”.⁵⁷ También la Convención Internacional sobre Armas Biológicas ha estado explorando las implicaciones del uso dual de esta tecnología.⁵⁸ Los posibles usos de los impulsores genéticos como armas biológicas van desde el ataque a las fuentes de alimentos hasta la transformación de insectos voladores en armas. Uno de los principales promotores del desarrollo de impulsores genéticos es la Agencia de Proyectos de Investigación Avanzada de Defensa (DARPA), del ejército estadounidense, que invierte entre 65 y 100 millones de dólares en financiar a algunos de los principales desarrolladores de impulsores genéticos, dentro de un proyecto denominado Safe Genes (genes seguros).⁵⁹ Aunque DARPA insiste que su proyecto de genes seguros tiene fines puramente defensivos (es decir, que busca desarrollar capacidades para identificar e inutilizar impulsores genéticos hostiles o terroristas), es preocupante que la tecnología se desarrolle y dirija desde un contexto militar. Es particularmente preocupante que existan propuestas para desarrollar “impulsores genéticos de precisión” que ataquen “alelos locales fijos” (mutaciones específicas) e “impulsores genéticos locales”, dado que estos podrían emplearse como armas para atacar a ciertas poblaciones, sistemas agrícolas o ecosistemas.⁶⁰



Impulsores genéticos y el tratado ENMOD

“El término ‘Técnicas de modificación ambiental’ se refiere a cualquier técnica diseñada para modificar la dinámica, composición o estructura de la Tierra, incluyendo su biota (mediante la manipulación deliberada de los procesos naturales)”. Convención sobre la prohibición de técnicas de modificación ambiental con fines militares u otros fines hostiles (1977) (ENMOD por sus siglas en inglés).⁶¹

Debido a su capacidad para modificar ecosistemas, el Convenio ENMOD de 1977 podría contemplar entre sus temas a los impulsores genéticos. Aunque el tratado sólo prohíbe el “uso hostil” de la modificación ambiental, no existen criterios claros sobre lo que constituye un uso hostil, por ejemplo no se sabe si califica como hostil la liberación de un impulsor genético sin consentimiento de la población y con impactos sociales, económicos, culturales o a la biodiversidad potencialmente adversos.

Derechos Humanos: territorios indígenas y soberanos

Los impulsores genéticos pueden representar una amenaza importante para los derechos de naciones, pueblos indígenas y comunidades locales sobre la determinación del uso de sus propios territorios y biodiversidad. Dado que los impulsores genéticos son diseñados para diseminarse en la naturaleza, no respetan las fronteras nacionales o u otras fronteras territoriales. El artículo 32.2 de la Declaración Universal de los Derechos de los Pueblos Indígenas, de la ONU, expresa:

*Los Estados celebrarán consultas y cooperarán de buena fe con los pueblos indígenas interesados, por conducto de sus propias instituciones representativas a fin de obtener su consentimiento libre e informado previamente a la aprobación de cualquier proyecto que afecte sus tierras, territorios y otros recursos.*⁶²

La liberación de un impulsor genético que pudiera esparcirse en los territorios indígenas y afectarlos requerirá, por tanto, el consentimiento libre, previo e informado de todos los pueblos cuyos territorios o derechos pudieran ser vulnerados.

¿Puede haber ética en el diseño de la evolución?

El caso de los impulsores genéticos genera importantes controversias sobre la equidad y la justicia entre grupos de personas y entre generaciones. Los impulsores genéticos son una tecnología de enorme potencia, por lo que una sola liberación intencional o accidental en un solo lugar, de un solo individuo o grupo, podría modificar los ecosistemas y la biología de muchas geografías o a lo largo del tiempo. Como tal, es un ejercicio de poder, y los desarrolladores de ecosistemas están reclamando para sí la autoridad de redirigir el desarrollo de la evolución. Si la supresión o alteración de una especie, provocada por un impulsor genético, tuviera un impacto ecológico o de otro tipo significativamente negativo después de varias generaciones, no habría forma de que los afectados reclamaran la reparación del daño y los responsables originales podrían estar más allá de la obligación legal.

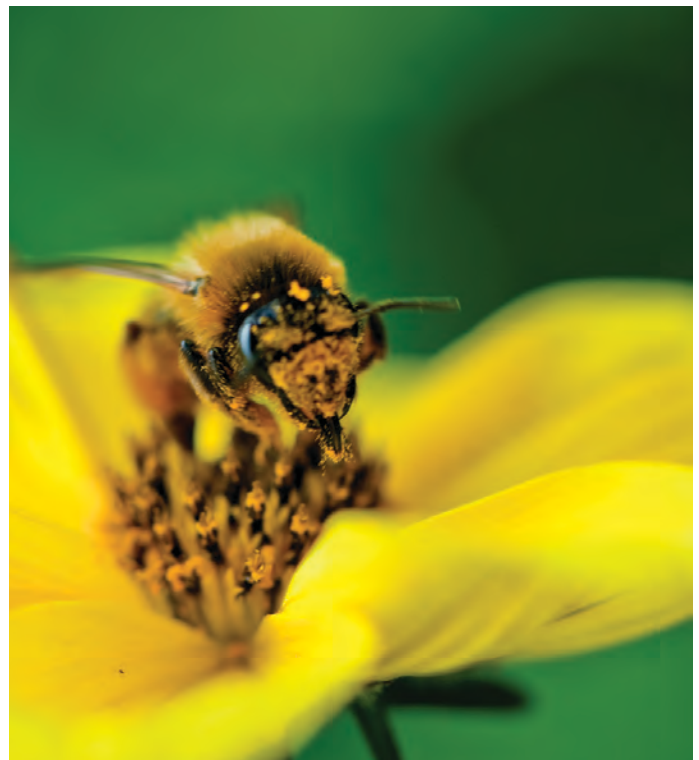
Una cuestión ética mucho más básica tiene que ver con si los seres humanos tenemos el derecho de intervenir deliberadamente en los procesos evolutivos. Muchas culturas y cosmovisiones, especialmente entre las sociedades tradicionales e indígenas, poseen fuertes tabúes contra la idea de jugar con la naturaleza y consideran como deber sagrado la protección de los equilibrios ecológicos.

Preguntas urgentes

El campo del desarrollo de los impulsores genéticos sintéticos es aún muy inmaduro e incluso muchas preguntas básicas sobre esta tecnología no se han respondido:

¿Pueden retirarse los impulsores genéticos o detenerse su acción una vez liberados?

Debido a que los impulsores genéticos sintéticos CRISPR pueden continuarse diseminando de generación en generación, una pregunta urgente es si los mecanismos de impulso genético pueden “apagarse” una vez que se les libera en el ambiente. En la actualidad, no existen métodos probados



para crear impulsores genéticos “locales” o controlables, ni para inhabilitarlos una vez liberados. Existen propuestas especulativas, entre las que se incluye el desarrollo de “impulsores de reversión”, para inhabilitar al primer impulsor liberado y que esté resultando “dañino” o cuya acción necesite detenerse (aunque esta propuesta ocasiona preocupación entre los investigadores).⁶³ Uno de los objetivos del proyecto “genes seguros” de DARPA es explorar si existen medios técnicos para limitar o inhabilitar impulsores genéticos, pero ese esfuerzo está en etapas muy tempranas.⁶⁴

¿Pueden los impulsores genéticos sintéticos probarse con seguridad en el campo?

Algunos promotores afirman que los organismos impulsores genéticos actualmente en desarrollo pueden probarse en campo mediante un “enfoque escalonado”, que consiste realizar pruebas con niveles de contención, y dejar de hacerlas en cualquier momento si emergen problemas.⁶⁵ Por desgracia, el enfoque escalonado puede verse seriamente cuestionado en el momento de la liberación en el ambiente, puesto que un organismo impulsor genético puede estar diseñado para



diseminarse en poblaciones haciendo inútiles las distinciones entre liberaciones de “pequeña” y “gran” escala. Es decir, una liberación pequeña puede convertirse en una liberación de gran escala.

¿Es posible la contención de los impulsores genéticos?

Actualmente, no existen protocolos internacionales para la contención de organismos impulsores genéticos, aunque algunas autoridades (Holanda,⁶⁶ Australia⁶⁷) han comenzado a especificar la necesidad de niveles de biocontención para tales organismos. Sin embargo, hay otras investigaciones de impulsores genéticos que podrían estar avanzando en condiciones de menores niveles de contención. La contención estricta puede requerir del aislamiento completo de un organismo impulsor genético individual para evitar que escape al ambiente y también debe asumir que no existe un “umbral” de escape seguro. Algunos defensores de los impulsores genéticos alegan que el aislamiento

geográfico es posible, por ejemplo, en islas o ecosistemas en los que no hay especies silvestres emparentadas que el impulsor genético pudiera inocular. Sin embargo, el aislamiento geográfico puede no ser seguro para muchas especies que hoy están bajo escrutinio. Por ejemplo, insectos como los mosquitos pueden viajar miles de kilómetros por las corrientes climáticas o el transporte humano, mientras que las ratas y los ratones se mueven rutinariamente entre islas (por ejemplo, dentro de las embarcaciones). De hecho, así fue como las especies invasivas arribaron a lugares “aislados”.

¿Pueden los impulsores genéticos transmitirse a otras especies?

Es posible que un impulsor genético se extienda a especies fuertemente emparentadas a través del flujo genético (por ejemplo, mediante el entrecruzamiento de especies vecinas),⁶⁸ de modo que, por ejemplo, un impulsor genético en un pez del tipo “carpa asiática” podría transmitirse a

otra variedad de carpa. Es menos claro que los impulsores genéticos puedan transmitirse entre especies por otros medios, como el flujo genético horizontal. Esto requeriría mayor investigación y podría ocurrir a una tasa tan baja que podría ser indetectable. Los efectos y el funcionamiento de los impulsores genéticos en especies no seleccionadas como objetivo es otra cuestión que requiere investigación ulterior.

¿Funcionarán los impulsores genéticos? ¿Generarán resistencia?

Los impulsores genéticos pueden no funcionar tan eficaz o precisamente como esperaban sus promotores. Al igual que ocurre con cualquier otro organismo en evolución, los organismos impulsores genéticos mutarán y cambiarán con el tiempo. Apenas un año después de la invención de los impulsores genéticos CRISPR, los investigadores que trabajan con mosquitos ya presenciaron el surgimiento de una resistencia a medida que la evolución selecciona mutaciones que inhabilitan o alteran el impulsor genético.⁶⁹ Una reseña temprana publicada en *Genetics* concluyó que “la resistencia al enfoque de impulsor genético CRISPR estándar debería evolucionar casi inevitablemente en la mayoría de las poblaciones naturales” a menos que se diseñen estrategias específicas para superar las resistencias.⁷⁰ Los investigadores están diseñando medios para superar la resistencia y volver mucho más potentes e invasivos a los impulsores genéticos.⁷¹ Las mutaciones de los impulsores genéticos podrían también modificar la naturaleza del rasgo impulsado en una población.

Gobernanza de los impulsores genéticos sintéticos: una acelerada controversia

Dado el significativo impacto que pueden tener los impulsores genéticos sintéticos sobre la biodiversidad, la seguridad alimentaria y la paz, no extraña que la reciente invención de esta tecnología esté acompañada de un feroz debate político. En menos de tres años desde los primeros experimentos, el tema de la gobernanza de los impulsores genéticos ha pasado rápidamente al centro de las negociaciones internacionales

sobre biodiversidad, con llamados de más de 170 organizaciones a establecer una moratoria sobre la experimentación y liberación de los impulsores genéticos.⁷² Correos electrónicos revelados bajo las leyes de libertad de información (En Estados Unidos) muestran que los financiadores clave están gastando millones de dólares en agresivo cabildeo y relaciones públicas para evitar una moratoria.⁷³ Se sabe que se han otorgado \$2.35 millones de dólares más a la NEPAD de la Unión Africana para “promover el uso de impulsos genéticos”.⁷⁴

Lagunas en la gobernanza: el caso para una moratoria

Organizaciones internacionales de la sociedad civil recomiendan que el Convenio sobre Diversidad Biológica de Naciones Unidas imponga una moratoria inmediata a la investigación aplicada, desarrollo y liberación de impulsores genéticos (incluyendo los ensayos de campo).⁷⁵ Argumentan que deben abordarse algunas graves lagunas en la gobernanza:

Incapacidad para regular el movimiento transfronterizo

No existe un proceso acordado internacionalmente para la gobernanza efectiva de los efectos transfronterizos derivados de la liberación de impulsores genéticos. Dado que es probable que los impulsores genéticos se extiendan más allá de las fronteras políticas, ésta es una grave laguna en la gobernanza.⁷⁶ El CDB ha reconocido previamente los riesgos ambientales, culturales y para la salud humana que representan los organismos vivos genéticamente modificados (OVMs). Mediante el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología,⁷⁷ se ha establecido el principio del consentimiento libre, previo e informado con respecto al movimiento transfronterizo de OVMs liberados en el medio ambiente. Esto obliga legalmente a los exportadores de OVMs a solicitar el consentimiento previo e informado del país de destino. Los procedimientos están diseñados para cubrir el movimiento previsto al otro lado de la frontera de una nación y son claramente inadecuados para el flujo irrestricto de impulsores

genéticos, que está diseñado para propagarse en la naturaleza sin respetar fronteras. Como el impulsor genético apunta deliberadamente a cambiar o eliminar especies, y las especies se extienden a través de las fronteras políticas, es probable que surjan efectos transfronterizos en varios países. Si se propuso liberar un impulsor genético en un país, se deduce que todos los países potencialmente afectados tendrían que llevar a cabo un proceso de consideración conjunta previa, pero el acuerdo para esos procedimientos aún no existe.

Contención

Los impulsores genéticos están diseñados para persistir y propagarse. Si bien los desarrolladores de impulsores genéticos afirman que en el futuro puede haber medios técnicos y geográficos para contenerlos de manera efectiva, estas afirmaciones y suposiciones hipotéticas deben examinarse y probarse rigurosamente.⁷⁸ Estrictas reglas de contención y manejo de laboratorio para toda investigación de impulsores genéticos deben acordarse internacionalmente y ponerse en práctica antes de que continúen las investigaciones, incluso en el laboratorio.

Monitoreo, evaluación y responsabilidad

Lo fundamental para considerar cualquier propuesta de liberación de impulsores genéticos sería el desarrollo de procedimientos internacionalmente aceptados no sólo para monitorear y evaluar los impactos, sino también para rastrear la propagación de organismos impulsores genéticos en la naturaleza. Esto implicaría desarrollar medios prácticos para detectarlos en poblaciones silvestres, obtener acuerdos sobre el alcance de los efectos que deberían monitorearse y las metodologías que se utilizarán. También deberían existir medios verificados para eliminar y revertir los impulsores genéticos en la naturaleza. Sin una investigación detallada de estos temas, no es práctico comenzar a enmarcar acuerdos. Es necesario investigar cómo se debe distribuir la responsabilidad por los costos de monitoreo y cómo se enmarcarán las reglas de responsabilidad, incluyendo la responsabilidad de eliminación, y la verificación de la eliminación de los impulsores genéticos.

Consentimiento libre, previo e informado

Además de las disposiciones del Protocolo de Cartagena que requieren que las partes obtengan consentimiento previo e informado antes del movimiento transfronterizo de un organismo vivo modificado liberado en la naturaleza, se imponen deberes adicionales a los Estados que podrían invadir con impulsores genéticos los territorios de pueblos indígenas y comunidades locales. El concepto de consentimiento libre, previo e informado (CLPI) es uno de los aspectos fundamentales consagrados en la Declaración de las Naciones Unidas sobre los derechos de los pueblos indígenas (ver arriba).

Esta necesidad de obtener CLPI para proyectos de impulsores genéticos fue señalada explícitamente por el reciente AHTEG sobre biología sintética:

Dadas las incertidumbres actuales con respecto a los impulsores genéticos diseñados, se justifica un enfoque de precaución y cooperación con todos los países y partes interesadas que pudieran verse afectadas con el desarrollo y liberación de organismos que contienen impulsores genéticos diseñados, incluyendo las liberaciones experimentales, a fin de evitar potenciales efectos adversos, significativos e irreversibles en la diversidad biológica, en el marco del consentimiento libre, previo e informado de los pueblos indígenas y las comunidades locales. (Párrafo 25)⁷⁹

Línea de tiempo de las políticas de impulsores genéticos:

Julio de 2014	El artículo de Oye et al. sobre “Regulación de impulsores genéticos” en la revista <i>Science</i> plantea desafíos políticos medio año antes de que se desarrollaran los primeros impulsores genéticos. ⁸⁰
Marzo de 2015	Gantz y Bier publican el primer artículo que demuestra el funcionamiento del impulsor genético CRISPR. ⁸¹
Marzo de 2015	La Serie Técnica N° 82 del CDB de Naciones Unidas sobre biología sintética advierte que “potenciales consecuencias no deseadas podrían derivarse del uso de sistemas de ‘impulsores genéticos’”. ⁸²
Julio de 2015	La Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina de Estados Unidos (NASEM, por sus siglas en inglés) anuncia su estudio de investigación sobre activación impulsores genéticos en organismos no humanos.
Septiembre de 2015	El Grupo Ad Hoc de Expertos Técnicos del CDB (AHTEG, por sus siglas en inglés) sobre Biología Sintética considera que los impulsores genéticos pueden ser tanto riesgosos como benéficos para la biodiversidad. ⁸³
Febrero de 2016	La Agencia RIVM, autoridad holandesa de transgénicos, publica un informe de políticas sobre impulsores genéticos, señalando una evaluación de riesgos insuficiente, la necesidad de un enfoque internacional en la gobernanza y en la nueva legislación para prevenir impulsores genéticos accidentales. ⁸⁴
Junio de 2016	Se publica el informe de la NASEM, “Impulsores genéticos en el horizonte”, que concluye que los impulsores genéticos no están listos para ser liberados en el ambiente y establece una serie de recomendaciones de políticas. ⁸⁵
Septiembre de 2016	30 destacados ecologistas y ambientalistas emiten una declaración demandando “ningún impulsor genético en el ambiente”. ⁸⁶
Septiembre de 2016	La Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (UICN) aprueba una resolución que pide explorar las implicaciones de los impulsores genéticos y abstenerse de apoyar o respaldar la investigación, incluidos los ensayos de campo, hasta que la evaluación se haya llevado a cabo. ⁸⁷
Diciembre de 2016	170 organizaciones de la sociedad civil hacen un llamado a una moratoria de la liberación de los impulsores genéticos. ⁸⁸
Diciembre de 2016	La decisión del CDB en COP13 sobre biología sintética incluye un lenguaje precautorio que afirma que las decisiones sobre biología sintética aplican a los organismos impulsores genéticos. ⁸⁹
Febrero de 2017	El Consejo Asesor de Biotecnología de Noruega recomienda una moratoria del uso de impulsores genéticos hasta que se establezcan regulaciones internacionales para el manejo y la evaluación de riesgos. La junta se divide sobre si son adecuadas las pruebas de campo, pero acuerda la necesidad de una supervisión internacional formal. ⁹⁰
Mayo de 2017	La Academia Australiana de Ciencias publica el documento de discusión “Impulsores genéticos en Australia: implicaciones de las tecnologías emergentes”, que enfatiza la necesidad de “múltiples y estrictas medidas de contención” para la investigación de impulsores genéticos. ⁹¹
Diciembre de 2017	La red Gene Drive Funders publica los principios propuestos para la investigación de impulsores genéticos en la revista <i>Science</i> . ⁹²
Diciembre de 2017	El AHTEG del CDB sobre biología sintética emite informes con un lenguaje altamente precautorio sobre impulsores genéticos. Señala que se necesita investigación y orientación adicional antes de que pueda considerarse la liberación al medio ambiente de impulsores genéticos modificados, incluyendo en tierras y territorios de pueblos indígenas y comunidades locales. También enfatiza la necesidad de precaución, consentimiento libre, previo e informado, consulta, pautas de contención y otros aspectos. ⁹³

Notas y referencias

- 1 Valentino M. Gantz y Ethan Bier, "The Mutagenic Chain Reaction: A Method for Converting Heterozygous to Homozygous Mutations". *Science*, v. 348, n. 6233, 24 de abril de 2015, pp. 442-444. [sciencemag.org/content/348/6233/442](http://science.sciencemag.org/content/348/6233/442).
- 2 Grupo ETC, "170 Organizaciones de todo el mundo llaman a una moratoria sobre la nueva tecnología de "extinción genética" en reunión de la ONU", Comunicado de prensa, 5 de diciembre de 2016, <http://www.etcgroup.org/es/content/160-global-groups-call-moratorium-new-genetic-extinction-technology-un-convention>
- 3 DARPA, "Safe Genes", <https://www.darpa.mil/program/safe-genes>
- 4 Christopher Curtis, "Possible use of translocations to fix desirable genes in insect populations", *Nature*, V. 218, N. 5129, 1968, pp. 368-369.
- 5 Austin Burt, "Site-Specific Selfish Genes as Tools for the Control and Genetic Engineering of Natural Populations". *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 270, n. 1518, 7 de mayo de 2003, pp. 921-928.
- 6 Valentino M Gantz, Nijole Jasinskiene, Olga Tatarenkova, Aniko Fazeakas, Vanessa M. Macias, Ethan Bier, and Anthony A. James, "Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*" *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 49 n. 112, 8 de diciembre de 2015, <http://www.pnas.org/content/112/49/E6736>.
- 7 John Bohannon, "'Chain reaction' spreads gene through insects", *Science*, 19 de marzo de 2015, <http://www.sciencemag.org/news/2015/03/chain-reaction-spreads-gene-through-insects>
- 8 Valentino M. Gantz and Ethan Bier, "The Mutagenic Chain Reaction: A Method for Converting Heterozygous to Homozygous Mutations". *Science*, v. 348, n. 6233, 24 de abril de 2015, pp. 442-444., science.sciencemag.org/content/348/6233/442
- 9 Esvelt et al., "Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations", *eLife*, Vol 3, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117217/>
- 10 Grupo ETC, "170 Organizaciones de todo el mundo llaman a una moratoria sobre la nueva tecnología de "extinción genética" en reunión de la ONU", Comunicado de prensa, 5 de diciembre de 2016, <http://www.etcgroup.org/es/content/160-global-groups-call-moratorium-new-genetic-extinction-technology-un-convention>
- 11 Véase: <http://www.geneticbiocontrol.org/>
- 12 Kevin Esvelt, "Daisy Drives", *Sculpting Evolution*, <http://www.sculptingevolution.org/daisydrives>.
- 13 Kevin Esvelt, "Gene Drive FAQ", *Sculpting Evolution*, <http://www.sculptingevolution.org/genedrives/genedrivesfaq>.
- 14 Tina Seay, "Resistance to CRISPR gene drives may arise easily", *Science News*, 20 de julio de 2017, <https://www.sciencenews.org/article/resistance-crispr-gene-drives-may-arise-easily>.
- 15 R. Guy Reeves, Bryk J, Altrock PM, Denton JA, Reed FA, "First Steps towards Underdominant Genetic Transformation of Insect Populations", *PLOS ONE*, v. 9, n. 5, 20 de mayo de 2014, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097557>.
- 16 John M. Marshall, Anna Buchman, Héctor M. Sánchez C. and Omar S. Akbari, "Overcoming evolved resistance to population-suppressing homing-based gene drives" *Scientific Reports*, v. 7, n. 3776, 2017, <https://www.nature.com/articles/s41598-017-02744-7>.
- 17 Jackson Champer, Anna Buchman and Omar S. Akbari, "Cheating evolution: engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations" *Nature Reviews*, 2016, <https://www.gene-drives.com/cheating-evolution.pdf>.
- 18 Valentino M. Gantz and Ethan Bier, "The Mutagenic Chain Reaction: A Method for Converting Heterozygous to Homozygous Mutations". *Science*, v. 348, n. 6233, 24 de abril de 2015, pp. 442-444., science.sciencemag.org/content/348/6233/442
- 19 Heidi Ledford and Ewen Callaway, "Gene drive, mosquitoes engineered to fight malaria", *Nature*, 23 de noviembre de 2015, <https://www.nature.com/news/gene-drive-mosquitoes-engineered-to-fight-malaria-1.18858>
- 20 Véase: <http://www.geneticbiocontrol.org/>
- 21 Kevin M Esvelt, "Gene Drive Systems in Nematode Worms", *Sculpting Evolution*, <http://www.sculptingevolution.org/genedrives/current/nematodes>
- 22 PestSmart, "Daughterless Carp" https://www.pestsmart.org.au/wp-content/uploads/2013/03/CPFS2_daughterless.pdf
- 23 Raul F. Medina, "Gene drives and the management of agricultural pests", *Journal of Responsible Innovation*, v. 5, n. 1, 2017, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23299460.2017.1407913>
- 24 Virginie Courtier-Orgogozo, Baptiste Morizot, and Christophe Boëte, "Agricultural pest control with CRISPR-based gene drive: time for public debate", *Science and Society*, junio de 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5452019/>.
- 25 Grupo ETC, Los archivos de los impulsores genéticos, <http://www.etcgroup.org/es/content/los-archivos-de-los-impulsores-geneticos>.
- 26 Antonio Regalado, "Farmers Seek to Deploy Powerful Gene Drive", *MIT Review*, diciembre de 2017, <https://www.technologyreview.com/s/609619/farmers-seek-to-deploy-powerful-gene-drive/>.
- 27 Caroline M. Leitschuh, Dona Kanavy, Gregory A. Backus, Rene X. Valdez, Megan Serr, Elizabeth A. Pitts, David Threadgill y John Godwin, "Developing gene drive technologies to eradicate invasive rodents from islands", *Journal of Responsible Innovation*, v. 5, sup. 1, 2017, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23299460.2017.1365232?scroll=top&needAccess=true>.
- 28 Ed Ryder, "Knocking out odour receptor genes in locusts to prevent swarming", *Gene Editing*, 6 de noviembre de 2016, <https://www.gene-editing.org/single-post/2016/11/05/Knocking-out-odor-receptor-genes-in-locusts-to-prevent-swarming>.
- 29 Kate Kelland, "Genetically modified diamondback moth offers pest control hope", *Reuters*, 15 de junio de 2015, <https://www.reuters.com/article/us-science-moths-gmo/genetically-modified-diamondback-moth-offers-pest-control-hope-idUSKCN0PQ00120150716>.
- 30 Plan Bee, <https://genedrive.wordpress.com/author/genedrivesbees/>.
- 31 Justia Patents, <https://patents.justia.com/patent/20160333376>.
- 32 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, "Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values", 2016, <http://nas-sites.org/gene-drives/>
- 33 Grupo ETC, "Pasándose de listos con la naturaleza: Biología sintética y agricultura climáticamente inteligente", Comunicado n. 114, 26 de noviembre de 2015, <http://www.etcgroup.org/es/content/pasandose-de-listos-con-la-naturaleza>
- 34 Plan Bee, <https://genedrive.wordpress.com/author/genedrivesbees/>
- 35 Serap Gonen, Janez Jenko, Gregor Gorjanc, Alan J. Mileham, C. Bruce A. Whitelaw y John M. Hickey, "Potential of gene drives with genome editing to increase genetic gain in livestock breeding programs", *Genetics Selection Evolution*, 2017, <https://gsejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12711-016-0280-3>
- 36 David Pearce, <https://www.gene-drives.com/>
- 37 Virginie Courtier-Orgogozo, Baptiste Morizot, and Christophe Boëte, "Agricultural pest control with CRISPR-based gene drive: time for public debate", *Science and Society*, junio de 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5452019/>.
- 38 Véase: <https://targetmalaria.org/>.
- 39 J.D Warren, "UC Riverside-led Team Wins \$14.9 Million to Battle Disease-carrying Mosquitoes", *UCR Today*, junio de 2017, <https://crtoday.ucr.edu/48303>.
- 40 Phys.org, "Genetic engineering alters mosquitoes' sense of smell" <https://phys.org/news/2013-05-genetic-mosquitoes.html>.

- 41 John Min, Andrea L. Smidler, Devora Najjar & Kevin M. Esvelt, "Harnessing gene drive", *Journal of Responsible Innovation*, diciembre de 2017.
- 42 véase: <http://www.geneticbiocontrol.org/>.
- 43 Antonio Regalado, "The Plan to Rescue Hawaii, Aids Birds with Genetic Engineering", *MIT Review*, mayo de 2016, <https://www.technologyreview.com/s/601383/the-plan-to-rescue-hawaiis-birds-with-genetic-engineering/>.
- 44 Revive and Restore, <http://reviverestore.org/>.
- 45 Kevin Esvelt, Gene Drive Q&A, <http://www.sculptingevolution.org/genedrives/genedrivesfaq>.
- 46 Grupo ETC, Los archivos de los impulsores genéticos, <http://www.etcgroup.org/es/content/los-archivos-de-los-impulsores-geneticos>.
- 47 Garby Robbins and Bradley J. Kijes, "India's Tata gives UCSD \$70M in hot area of genetics", *San Diego Union Tribune*, octubre de 2016, <http://www.sandiegouniontribune.com/news/science/sd-me-tata-gift-20161018-story.html>.
- 48 "Foundation for the National Institutes of Health Working Group on Malaria Gene Drive Testing Path", junio de 2016.
- 49 Sharon Begely, "Billionaire Paul Allen bets \$100 million on risky scientific research", marzo de 2016, <https://www.statnews.com/2016/03/23/paul-allen-scientific-research/>.
- 50 Grupo ETC, Op. Cit.
- 51 Kevin M. Esvelt, Neil J. Gemmell, "Conservation demands safe gene drive", *PLOS Biology*, noviembre de 2017, <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003850>.
- 52 Red Europea de Científicos para la Responsabilidad Social y Ambiental, "ENSSER Statement on New Genetic Modification Techniques: products of new genetic modification techniques should be strictly regulated as GMOs", 27 de septiembre de 2017, <https://ensser.org/topics/increasing-public-information/ngmt-statement/>.
- 53 Kevin M. Esvelt, Neil J. Gemmell, "Conservation demands safe gene drive", *PLOS Biology*, noviembre de 2017, <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003850>.
- 54 Grupo ETC, Los archivos de los impulsores genéticos, <http://www.etcgroup.org/es/content/los-archivos-de-los-impulsores-geneticos>.
- 55 Amy Harmon, "Open Season is seen in Gene Editing of Animals", *New York Times*, <https://www.nytimes.com/2015/11/27/us/2015-11-27-us-animal-gene-editing.html>.
- 56 Grupo ETC, "¿Quién nos alimentará?", octubre de 2017, http://www.etcgroup.org/es/quien_alimentara.
- 57 "DARPA Safe Genes Press Release", *The Gene Drive Files*, <http://genedrivesfiles.synbiowatch.org/>.
- 58 Kenneth A. Oye, "On Regulating Gene Drives: A New Technology for Engineering Populations in the Wild", Presentation to UN Biological Weapons Convention Meeting of Experts Session 4 : Science and Technology Developments, agosto de 2014, [https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/\(httpAssets\)/AF55C5956B5C771DC1257D-2C00554383/\\$file/BWC+MX+2014+-+Presentation+-+Regulating+Gene+Drives.pdf](https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/(httpAssets)/AF55C5956B5C771DC1257D-2C00554383/$file/BWC+MX+2014+-+Presentation+-+Regulating+Gene+Drives.pdf).
- 59 DARPA, "Safe Genes", <https://www.darpa.mil/program/safe-genes>.
- 60 Grupo ETC, Grupo ETC, Los archivos de los impulsores genéticos, <http://www.etcgroup.org/es/content/los-archivos-de-los-impulsores-geneticos>.
- 61 "Convention on the Prohibition of Military or Any Other Hostile Use of Environmental Modification Techniques" <http://www.un-documents.net/enmod.htm>.
- 62 Declaración de las Naciones Unidas sobre los Derechos de los Pueblos Indígenas, p. 12, http://www.un.org/esa/socdev/unpfii/documents/DRIPS_es.pdf.
- 63 Michael Vella et al., "Evaluating Strategies for reversing CRISPR-Cas9 gene drives", *Scientific Reports*, v. 7, n. 11038, 2017, <https://www.nature.com/articles/s41598-017-10633-2>.
- 64 DARPA, "Building the Safe Genes Toolkit", Página electrónica, julio de 2017, <https://www.darpa.mil/news-events/2017-07-19>.
- 65 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, "Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values", 2016, <http://nas-sites.org/gene-drives/>.
- 66 J. Westra et al., "Gene Drives: Policy Report", RIVM Letter report 2016-0023, National Institute for Public Health and the Environment, 2016, <https://rivm.openrepository.com/rivm/bitstream/10029/596002/3/2016-0023.pdf>.
- 67 Australian Academy of Science, "Synthetic Gene Drives in Australia: Implications of Emerging Technologies", Documento para discusión, mayo de 2017, <https://www.science.org.au/files/userfiles/support/documents/gene-drives-discussion-paper-june2017.pdf>.
- 68 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, "Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values", 2016, <http://nas-sites.org/gene-drives/>.
- 69 Ewen Callaway, "Gene drives thwarted by emergence of resistance organisms", *Nature News*, 31 de enero de 2017, <https://www.nature.com/news/gene-drives-thwarted-by-emergence-of-resistant-organisms-1.21397>.
- 70 RL Unckless et al., "Evolution of Resistance Against CRISPR/Cas9 Gene Drive", *Genetics*, V. 205, N. 2, febrero de 2017, pp. 827-841. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27941126/>
- 71 John M. Marshall et al., "Overcoming evolved resistance to population-suppressing homing-based gene drives", *Scientific Reports*, v. 7, 19 de junio de 2017, <https://www.nature.com/articles/s41598-017-02744-7>.
- 72 Grupo ETC, "170 Organizaciones de todo el mundo llaman a una moratoria sobre la nueva tecnología de "extinción genética" en reunión de la ONU", Comunicado de prensa, 5 de diciembre de 2016, <http://www.etcgroup.org/es/content/160-global-groups-call-moratorium-new-genetic-extinction-technology-un-convention>
- 73 Grupo ETC, Grupo ETC, Los archivos de los impulsores genéticos, <http://www.etcgroup.org/es/content/los-archivos-de-los-impulsores-geneticos>
- 74 "Towards Zero Malaria by 2030: Biological control of mosquitoes," NEPAD, mayo de 2017, <http://www.nepad.org/content/towards-zero-malaria-2030-biological-control-mosquitoes>
- 75 Grupo ETC, "170 Organizaciones de todo el mundo llaman a una moratoria sobre la nueva tecnología de "extinción genética" en reunión de la ONU", Comunicado de prensa, 5 de diciembre de 2016, <http://www.etcgroup.org/es/content/160-global-groups-call-moratorium-new-genetic-extinction-technology-un-convention>
- 76 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, "Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values," 2016, <http://nas-sites.org/gene-drives/>
- 77 Ver: <https://bch.cbd.int/protocol>
- 78 Kevin Esvelt, "Daisy Drives," *Sculpting Evolution*
- 79 Report of The Ad Hoc Technical Expert Group On Synthetic Biology, Montreal, Canadá, 5-8 diciembre de 2017, p. 5, <https://www.cbd.int/doc/c/aa10/9160/6c3fedf265dbee686715016/synbio-ahteg-2017-01-03-en.pdf>
- 80 Oye et al, "Regulating Gene Drives," *Science*, julio de 2014, <http://science.sciencemag.org/content/early/2014/07/16/science.1254287/tab-pdf>
- 81 Valentino M. Gantz and Ethan Bier, "The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations." *Science*, Vol. 348, No. 6233, diciembre de 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687737/>
- 82 Secretariado del Convenio sobre Diversidad Biológica Serie Técnica No. 82, 2015, <https://www.cbd.int/doc/publications/cbd-ts-82-en.pdf>

- 83 Ad Hoc Technical Expert Group on Synthetic Biology, "Report of the AHTEG," Montreal, Canada, 21-25 septiembre de 2015, <https://www.cbd.int/doc/meetings/synbio/synbioahteg-2015-01/official/synbioahteg-2015-01-03-en.pdf>
- 84 J. Westra et al, "Gene Drives: Policy Report," RIVM Letter report 2016-0023, National Institute for Public Health and the Environment, 2016, <https://rivm.openrepositary.com/rivm/bitstream/10029/596002/3/2016-0023.pdf>
- 85 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, "Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values," 2016, <http://nas-sites.org/gene-drives/>
- 86 "Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values," 2016, <http://nas-sites.org/gene-drives/>
- 87 ETC Group, "30 líderes ambientales dicen ¡NO! A impulsores genéticos" <http://www.etcgroup.org/es/content/30-lideres-ambientales-dicen-no-al-uso-de-los-impulsores-geneticos-en-la-conservacion>
- 88 Grupo ETC, "170 Organizaciones de todo el mundo llaman a una moratoria sobre la nueva tecnología de "extinción genética" en reunión de la ONU", Comunicado de prensa, 5 de diciembre de 2016, <http://www.etcgroup.org/es/content/160-global-groups-call-moratorium-new-genetic-extinction-technology-un-convention>
- 89 Grupo ETC, "Cuatro pasos adelante y uno hacia atrás en la gobernanza de la biología sintética" boletín de prensa, diciembre de 2016 <http://www.etcgroup.org/es/content/cuatro-pasos-adelante-y-uno-atras-hacia-atras-en-la-regulacion-global-de-la-biologia>
- 90 The Norwegian Biotechnology Advisory Board, "Statement on Gene Drives," 14 de febrero de 2017, <http://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2017/02/Statement-on-gene-drives.pdf>
- 91 Australian Academy of Science, "Synthetic Gene Drives in Australia: Implications of Emerging Technologies," Discussion Paper, mayo de 2017, <https://www.science.org.au/files/userfiles/support/documents/gene-drives-discussion-paper-june2017.pdf>
- 92 Claudia Emerson et al, "Principles for Gene Drive Research," Science, Vol. 358, No. 6367, 1 de diciembre de 2017, <http://science.sciencemag.org/content/358/6367/1135>
- 93 El reporte del AHTEG sobre Biología Sintética está disponible aquí: <https://www.cbd.int/doc/c/aa10/9160/6c3fcedf265dbee686715016/synbio-ahteg-2017-01-03-en.pdf?download>