

**B-DEBATE**

International Center  
for Scientific Debate  
BARCELONA



# SYNTHETIC BIOLOGY

## ENGINEERING LIFE FOR THE MEDICINE OF THE FUTURE

June 13<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup>, 2019

COSMOCAIXA BARCELONA. ISAAC NEWTON, 26. BARCELONA

[www.bdebate.org](http://www.bdebate.org)

CO-ORGANIZED BY:



COLLABORATORS:



---

# BIOLOGIA SINTÈTICA: DISSENYANT LA VIDA PER A LA MEDICINA DEL FUTUR

---

Si cal triar una definició per a la biologia sintètica podria ser aquesta: l'enginyeria racional de sistemes biològics per a desenvolupar aplicacions. Sota aquest concepte s'engloben avanços tan importants i radicals com la modificació del genoma humà, les teràpies gèniques o les més modernes tècniques d'immunoteràpia contra el càncer. També inclou la modificació de bacteris i microorganismes, canvis que els porten a adquirir noves propietats i que poden utilitzar-se en la medicina, en el reciclatge o en la lluita contra la crisi climàtica.

Tot aquest món de possibilitats fa que ja es pensi en la biologia sintètica com un component bàsic, juntament amb la intel·ligència artificial, de la quarta revolució industrial. Però també que es generin nombrosos debats al voltant: tant sobre les maneres d'impulsar-la i desenvolupar-la com dels conflictes ètics que comporta al seu voltant.

Per a discutir els últims avanços i debats sobre la biologia sintètica, experts internacionals es van reunir en un nou B-Debat, una iniciativa de Biocat i l'Obra Social "la Caixa" per a promoure el debat científic juntament amb el Centre de Regulació Genòmica (CRG) de Barcelona

## CONCLUSIONS

---

- La biologia sintètica uneix un món de possibilitats que la converteixen en **element clau de la nova revolució industrial.**
- El genoma és ara un objectiu de tractament. Ho és en gran part gràcies a **CRISPR**, la nova tècnica d'edició genètica, encara que cal un major grau d'enteniment i millora perquè s'estenguin les seves aplicacions.
- Bona part de la biologia sintètica es centra en la modificació de bacteris, que poden aplicar-se en camps tan diversos com **les vacunes, les teràpies contra el càncer, el reciclatge de plàstics o la lluita contra el canvi climàtic.**

- El pas de la recerca més bàsica a la seva aplicació en la vida real és encara un camp de debat, així com l'enorme ventall de **qüestions ètiques** que desperten algunes d'aquestes eines.

## 1. LA BIOLOGIA SINTÈTICA EN LA MEDICINA: LA GENÈTICA COM A DIANA

---

**“El genoma és ara un objectiu de tractament”**, va resumir Prashant Mali, professor en la Universitat de Califòrnia Sant Diego. Ho és, en gran part, gràcies a [CRISPR](#), la nova tècnica d'edició genètica que permet modificar l'ADN (o l'ARN) de forma molt més versàtil i senzilla que les tècniques anteriors. Això fa d'ella una eina fabulosa per a la recerca en els laboratoris, però també per al disseny de teràpies.

**CRISPR és una de les grans esperances per al tractament de malalties genètiques provocades per l'alteració d'un sol gen** (monogèniques) —fins i tot per a altres en què són molts els gens responsables—, però encara compta amb limitacions a tenir molt en compte. Per exemple, a vegades l'eina talla l'ADN en llocs no desitjats (efectes on-target) i encara no es controlen bé els mecanismes de reparació de la pròpia cèl·lula, per la qual cosa poden aparèixer mutacions no desitjades en el lloc d'acció (efectes on-target). Fins i tot poden provocar reaccions immunitàries, en considerar-la l'organisme com un element estrany. El grup de Mali treballa buscant algunes [alternatives més segures](#), per exemple usant enzims que tallen l'ARN, el missatger de l'ADN, i que no provocarien reaccions de rebuig.

Una altra de les dificultats de CRISPR és **com fer que l'eina arribi en quantitats suficients a les cèl·lules que es volen modificar**. En aquesta línia treballa el grup de Matthew Porteus, professor de pediatria a Stanford. Allà han desenvolupat [un mètode que combina dos elements](#): d'una banda s'introdueix la proteïna que efectua el tall juntament amb els ARNs que li serveixen de guia en forma de ribonucleoproteïnes. Per un altre, mitjançant un tipus particular de virus, es transporten els motlles d'ADN per a afavorir la reparació correcta. El mètode sembla ser més eficient i provocar menys rebuig, ja s'ha provat en malalties com l'anèmia de cèl·lules falciformes i sembla estar avançant en forma d'assajos clínics incipients.

Porteus es va mostrar esperançat amb les possibilitats de l'eina, però també preocupat per alguns aspectes que comporta. Tant ètics en alguns casos, com de seguretat i equitat. **En el cas d'aplicar-se a embrions, advoca per “una moratòria funcional”**

**mentre avança la recerca, a més de per el seu ús per a aconseguir “nens més sans, no nens de disseny”.** Quant a les teràpies en adults, considera que “serà un èxit fins i tot si curem a un sol pacient amb anèmia falciforme, però **com aconseguirem un impacte global si en molts llocs del món no hi ha hospitals especialitzats per a poder desenvolupar-lo?**”

Una altra malaltia per la qual s'espera que s'iniciïn aviat assajos clínics és **l'anèmia hemolítica per deficiència de piruvat cinasa**, una malaltia causada per l'alteració d'un sol gen i que pot arribar a ser molt greu, a causa d'una destrucció massiva dels glòbuls vermells. El grup de José Carlos Segòvia —cap de divisió en el Centre de Recerques Energètiques, Mediambientals i Tecnològiques a Madrid (CIEMAT)— ha presentat la proposta d'assaig a la FDA americana i a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, i s'espera que s'iniciï en els pròxims mesos. Està basat en la inserció del gen correcte mitjançant un tipus especial de virus, però també treballen a fer-lo mitjançant la tècnica del grup de Porteus, la combinació de ribonucleoproteïnes i virus que no arriben a integrar-se en el genoma.

Més enllà de la teràpia gènica com a tal, en les quals corregeix l'ADN permanentment, estan les noves formes d'immunoteràpia contra el càncer, les anomenades **CAR-T**. Consisteixen a extreure cèl·lules de defensa del propi pacient, modificar-les en el laboratori i reintroduir-les en la sang perquè ataquin al tumor. La modificació sol consistir en una obra de “enginyeria” en la qual s'afegeix un receptor “artificial”, particularment potent i específic, i generalment contra alguna mena de cèl·lules del sistema immunitari. Per aquest motiu ja s'està usant contra certs tipus de leucèmies i limfomes i que **hi hagi més de 200 assajos clínics en marxa**. [Un d'ells s'està duent a terme a l'hospital Clínic de Barcelona](#) i “involucra a més de 150 professionals”, va explicar Manel Juan, cap de la secció d'Immunologia en el propi Hospital i un dels responsables de l'assaig.

Una altra forma de lluita contra el càncer és la que estan estudiant en el grup de Luis Ángel Fernández, investigador principal en el Centre Nacional de Biotecnologia, a Madrid (CNB-CSIC). [Consisteix a modificar bacteris per a dirigir-les contra tumors](#) i que puguin lluitar contra ells. Ho estan fent amb una variant inofensiva d'*Escherichia coli* a la qual se li afegeix informació perquè produeixin *adhesinas*, proteïnes específiques que les portin fins al tumor. Fins i tot se'ls ha afegit la informació perquè produeixin “*inyectisomas*”, uns filaments que funcionen com a xeringues moleculars i que són propis de variants perilloses. En aquest cas es busca que [injectin en les cèl·lules tumorals molècules terapèutiques](#).

Els bacteris són, en realitat, un dels camps més atractius i plens de possibilitats de la biologia sintètica, amb aplicacions que inclouen però excedeixen a la medicina.

## 2. ELS BACTERIS COM A ELEMENT CLAU DE LA BIOLOGIA SINTÈTICA

---

**“Els bacteris són els organismes perfectes per desenvolupar la biologia sintètica, bàsicament a causa de la seva simplicitat”**, va explicar Jordi García Ojalvo, professor en la Universitat Pompeu Fabra de Barcelona. Per a això cal tenir en compte també que convivim amb elles en els nostres propis organismes i que formen tot un ecosistema divers, per aquest motiu sigui “important saber com conviuen, es comuniquen i interactuen”. Per exemple, “se sap molt sobre l'acció dels antibiòtics”, va comentar Ojalvo, “però generalment sobre espècies aïllades, no en comunitat, **i la resposta a un bacteri pot ser diferent dependent d'aquelles amb les quals conviu**”. El grup de Ojalvo treballa tractant de predir aquest tipus de comunicacions en bacteris “sintètics”.

**La “enginyeria” de bacteris pot usar-se per a lluitar pròpiament contra altres bacteris.** És en el que treballa el grup de María Lluch-Senar, en el CRG de Barcelona, que han utilitzat el bacteri *Mycoplasma pneumoniae* per a obtenir un “xassís” inofensiu sobre el que afegir elements terapèutics que ataquin a bacteris perillosos i resistents, com les que provoquen l'anomenada pneumònia associada a ventilació mecànica. O pot usar-se també per a desenvolupar **vacunes**, dissenyant bacteris “a la carta” que optimitzin la resposta immunitària sense perill d'infecció, com estan investigant en el grup de Carole Lartigue, en el French National Institute for Agricultural Research.

Però les seves aplicacions van més enllà de la medicina pròpiament dita.

**“El nostre planeta està malalt, principalment a causa de l'acció humana”**, va recordar Víctor de Lorenzo, professor de recerca en el Consell Superior de Recerques Científiques, a Madrid (CSIC). Ho està en part perquè el metabolisme biològic és diferent a l'industrial: mentre que el primer segueix un cicle més o menys circular, el segon produeix una gran quantitat de residus no reciclables. “Algunes de les mesures per a combatre-ho són reactives (disminuint la producció), però podem ser proactius?”, es va

preguntar. Alguns camins poden venir a través de la biologia sintètica. **El seu grup treballa reprogramant el bacteri *Pseudomonas putida*, que pot ser molt interessant per a tractar de convertir plàstics industrials en productes biodegradables.**

“Els models més pessimistes sobre el canvi climàtic s'han confirmat”, va lamentar Ricard Solé, professor ICREA en la Universitat Pompeu Fabra de Barcelona. Per a tractar de combatre-ho, el seu grup ha introduït el concepte de “[terraformació](#)”, no referit a recrear les condicions de la vida en la Terra en altres planetes, sinó en la mateixa Terra ara amenaçada. La seva proposta d'estudi i actuació consisteix a usar la biologia sintètica per revertir les situacions creades per exemple en zones especialment àrides. Aquesta aproximació no està exempta de problemes i riscos, però “en tot congrés ha d'haver-hi una xerrada controvertida”, va afegir Solé. “Ara mateix hi ha poc interès per part de la indústria, més preocupada en general per guanyar diners que per salvar el planeta, però creiem que podria funcionar”, va concloure.

## TAULA RODONA 1: LA BIOLOGIA SINTÈTICA EN EL SEU CAMÍ CAP AL TRASLACIONAL

---

“**Hi ha un moment en què la tecnologia passa de ser *interessant* a una cosa *invertible*, i crec que la biologia sintètica està en aquest moment**”, va afirmar Lluís Pareras, fundador de Invivo Capital, a Barcelona. Com passar de la recerca a la inversió i l'aplicació real dels avanços va ser el tema de la primera de les dues taules rodones que es van celebrar durant el B-Debat. Pareras va reconèixer alguna cosa que planeja en l'ambient de la biologia sintètica, i és que “resulta difícil entendre la definició exacta de biologia sintètica: implica una veritable enginyeria o és també l'evolució de les tècniques tradicionals? En qualsevol cas ja està aquí i està a la clínica, la qual cosa com a inversor em fa estar gairebé paranoic”.

Una evolució clara d'aquestes tècniques és la que ofereix CRISPR, la propietat intel·lectual de la qual és un tema encara no resolt, amb lluites legals obertes. “**El problema de les patents és alguna cosa que està sent dolorós per a totes les parts i que, com a inversor, em posa nerviós**”, va reconèixer Sylvain Sachot, director d'inversions en Asabys Partners.

Pareras va oferir **alguns consells a l'hora de desenvolupar un producte d'aquesta naturalesa**: aclarir la propietat intel·lectual, tenir en compte que la ciència sol avançar més ràpid que la seva regulació, enviar un missatge clar a la societat, envoltar-se d'un bon equip, centrar-se en àrees on hi ha una necessitat clínica real i basar-se en aquells productes que tinguin dades sòlides en relació a la recerca amb animals i en els models preclínic.

En el debat va sorgir la pregunta de **com millorar la relació entre l'acadèmia —la recerca més clàssica— i les companyies**, més centrades en el desenvolupament de productes i el seu mercat. Per a John L. Collins, director comercial i d'operacions en SynbiCITE, a Londres, ha de potenciar-se una comunicació concreta sobre recursos i solucions, no acontentar-se únicament amb la *voluntat* de col·laborar. Segons Pareras, l'acadèmia és un gran lloc per pensar, però no tant per fer. I “si ets genuí i tens bones idees, les companyies t'escoltaran”, va assegurar Laia Crespo, responsable a Europa de Sanofi Ventures.

### **Com fer llavors per, des de l'acadèmia, aconseguir la utilitat del mercat?**

“Probablement una bona idea és començar una startup”, va assegurar Parera, “encara que cada experiència pot tenir i requerir una sortida diferent”. Així pensa també Crespo, que per ell el camí “depèn de la tecnologia. El primer seria parlar amb l'oficina de transferència tecnològica de la pròpia institució”. Segons Collins, no caldria anar als Estats Units: “el 80% de les startup allà fracassen, és gairebé l'oposat a Europa. **Mira primer a Europa, aquí fem les coses de forma més intel·ligent**”, va assegurar provocador. I dins d'Europa, “**Barcelona té la capacitat de ser un gran lloc per a donar aquest impuls**”.

## TAULA RODONA 2: SOBRE L'ÈTICA, LA FILOSOFIA I LA RESPONSABILITAT CIENTÍFICA

---

En la pel·lícula **Gattaca**, de 1997, els pares poden triar caràcters genètics dels seus fills, donant lloc a individus potencialment “superiors”, amb tot el debat ètic que porta darrere. Estem ja en aquesta situació?

“Ja no és una pel·lícula, **ja està succeint en alguns llocs del món**”, va afirmar Lluís Montoliu, investigador en el Centre Nacional de Biotecnologia, a Madrid, i un dels majors

experts sobre CRISPR a Espanya. Montoliu es referia al naixement de dues nenes editades genèticament a la Xina i a l'anunci en aquests mateixos dies que una cosa similar podria succeir a Rússia (i que va motivar [una reacció de rebuig de diverses associacions](#)). Després va deixar clar que estava sent provocador, perquè en realitat encara **“no estem en aquesta situació. Només per al color dels ulls hem de considerar múltiples gens”**. Encara no estem en disposició d'aquesta mena de “dissenys”, però el que sembla clar és que “aquí és difícil combinar l'emocional i el pragmàtic”, va assegurar Marc Güell investigador en la universitat Pompeu Fabra i un dels líders del B-Debat.

**“La qüestió principal que haurem de resoldre és què volem”**, va assegurar Sonja Erikainen, investigadora en el centre for Health, Technologies and Social Practice en la Universitat de Leeds. Perquè **“moltes vegades és difícil distingir entre un tractament i una millora. La prevenció d'una malaltia, per exemple: és una millora o un tractament?”**. Per a Montoliu és una pregunta tan complicada que, probablement, haurem d'anar estudiant-la cas per cas, però té clar que “quan parlem de millora, generalment és una forma eufemística de dir eugenèsia”. La qual cosa no impedeix pensar que els temps canvien, les fronteres es tornen difuses en alguns exemples i segurament algun dia haguem de considerar algunes d'aquestes possibilitats.

Montoliu va alertar de diversos **perills no ben resolts avui dia**. Per exemple, que ningú està controlant qui compra les eines CRISPR. També sobre la seguretat: els anomenats efectes **off-target** (els talls en llocs no desitjats de l'ADN) poden ser més o menys continguts, però quasi no es parla dels efectes **on-target**, mutacions en el lloc de tall perquè encara no controlem bé els mecanismes de reparació. “Això té menys importància en el laboratori. Si fem l'experiment amb 20 ratolins, podem triar aquell en què surt correctament, però això no podem fer-ho amb embrions en la vida real”.

Pere Estupinyá, el moderador de la taula, va llançar la pregunta: **Llavors, quan arribarà el moment?** Aquesta pregunta és àmplia, i va des de la modificació d'embrions a diferents tipus de teràpies en adults. Algunes d'elles ja estan en fase d'assajos clínics, però generalment en zones molt localitzades com els ulls o modificant cèl·lules en el laboratori, no directament *in vivo*. Montoliu ho té clar: **“quan sigui segur”**. Però aquí també pot haver-hi un debat. Per a Erikainen **cal considerar el dret del pacient a tractar-se quan no hi ha una altra solució**, la qual cosa també podria afectar la viabilitat dels assajos clínics, on per a establir l'eficàcia d'una teràpia es necessita un grup de pacients als quals no se'ls administra. **“Jo no tinc les respostes, però sí que crec que cal preguntar-se per aquests dubtes ètics”**, va reconèixer.



I també està **l'assumpte dels preus**, en molts casos astronòmics avui dia, amb teràpies que poden rondar el mig milió d'euros per pacient. “Ara estem en el període de focs artificials, però estic convençut que baixaran de manera dramàtica”, va assegurar Montoliu. “És una qüestió de negociació, i els governs han de participar en ella”.