



Biología Sintética: la Ingeniería de la Naturaleza

GUILLERMO NEVOT

“La Biología Sintética está llamada a ser una de las disciplinas con mayor perspectiva de crecimiento en los próximos años”.



“En el ADN está contenido el manual de instrucciones para construir cualquier ser vivo”.

ma humano. Aunque todavía faltaban muchas cosas por aprender, se comenzó a intentar escribir en este nuevo lenguaje. Pocos años después, en 2006, aparecieron las primeras bacterias “programadas” para atacar a células cancerígenas o para producir gasolina. Solo eran prototipos a escala de laboratorio, pero la Biología Sintética empezó a mostrar su potencial.

UN MUNDO LLENO DE POSIBILIDADES

La Biología Sintética no es nueva. Ya en 1912 Stéphane Leduc comenzó a hablar de este concepto. En su libro, *La biologie synthétique*, describía el primer intento de “fabricar” células. Con una mezcla de sales conseguía generar por ósmosis unas membranas que él consideró células artificiales. Por supuesto, sus membranas estaban lejos de ser organismos vivos, pero estableció una innovadora forma de pensar: crear biología para entenderla.

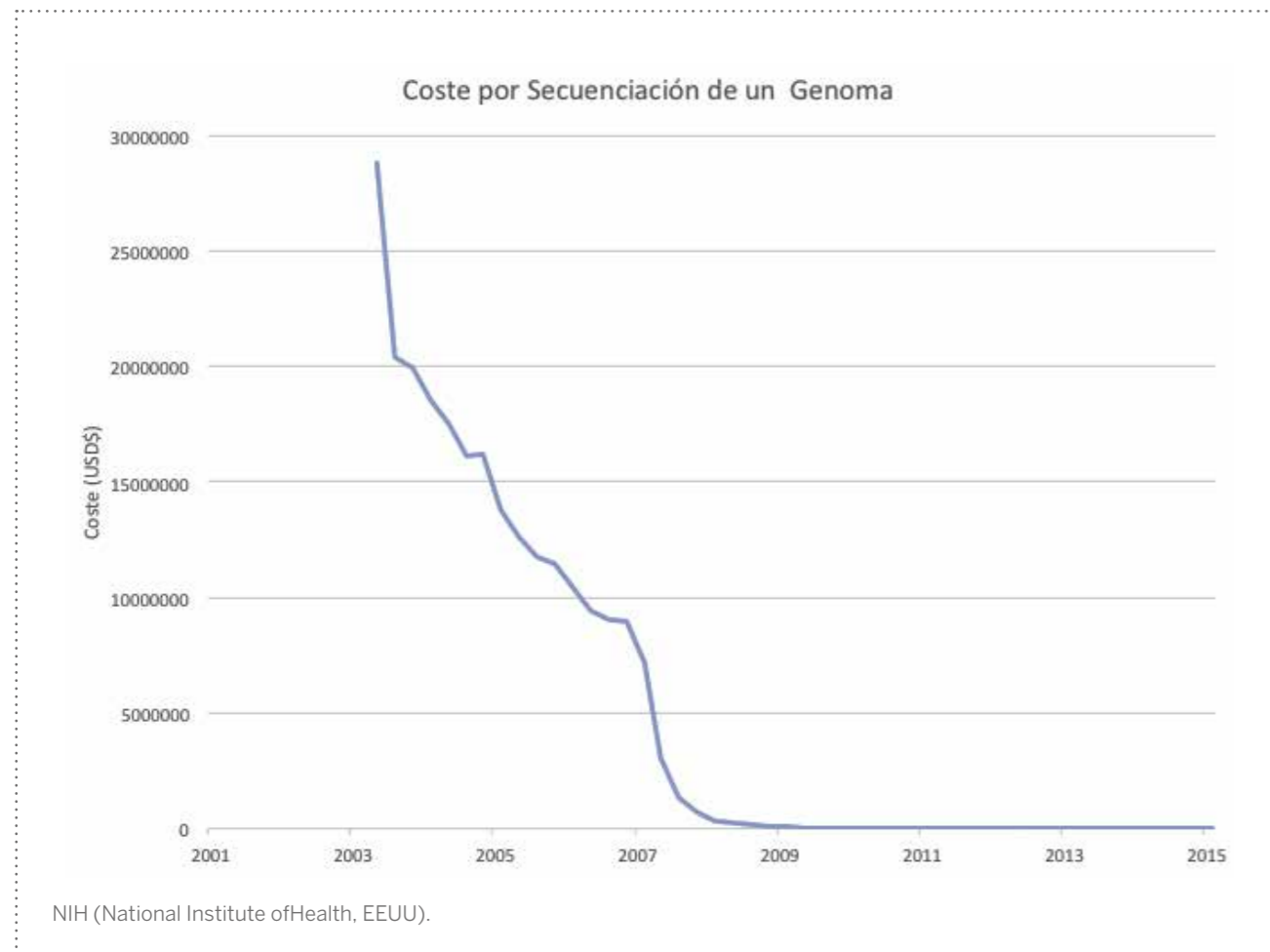
En la década de los setenta, surge la Ingeniería Genética. Con sus herramientas se convirtió en fácil lo que antes era imposible. Con organismos sencillos, como las bacterias, se consiguió copiar y pegar genes entre organismos diferentes. El genetista polaco Waclaw Szybalski, viendo estos avances, se atrevió en 1974 a dar la primera definición de Biología Sintética como “la capacidad de quitar o añadir genes a un organismo para otorgarle una nueva función”. Y no andaba desencaminado. Con simplemente copiar un gen de una proteína humana, y copiarla en bacterias, ya se podía producir proteínas a gran escala. En 1977 se produjo la primera hormona humana en bacterias, la somatostatina o inhibidor de la hormona del crecimiento y, en 1978, se aprobó la utilización de insulina humana producida en bacterias para uso terapéutico. La Biotecnología y la Biología Sintética daban sus primeros pasos sin tropezar.

Si en una habitación llena de científicos e ingenieros preguntáramos por la definición de Biología Sintética, recibiríamos tantas respuestas como personas presentes. A pesar de la controversia, todos coincidirían en cuál es el objetivo de esta disciplina: controlar la Naturaleza.

El concepto de Biología Sintética nace de una duda casi filosófica: ¿Es posible diseñar la vida como diseñaríamos una máquina? ¿Somos capaces de diseñar sistemas biológicos más útiles, más inteligentes o incluso “mejores” de lo que lo hizo la propia naturaleza? La Biología es arbitraria. No existen matemáticas que describan con precisión exacta el comportamiento de los seres vivos. De hecho, los microorganismos son capaces de multiplicarse cada vez que se dividen. Ante este panorama, solo se puede hacer una cosa: intentarlo.

La Biología podría ser una rama más de la Ingeniería. Igual que un coche se crea ensamblando sus piezas, habría que encontrar las piezas para formar un organismo. Por suerte, partimos con ventaja. Durante millones de años, la naturaleza se ha dedicado a perfeccionar mediante evolución millones de mecanismos. Los organismos ya han encontrado soluciones para problemas que el ser humano ni se ha planteado. Solo hace falta entender cómo funcionan esos sistemas para crear y programar nuevos organismos. Y la oportunidad de hacer esto apareció cuando se descubrió cómo leer y escribir con ADN.

En el ADN está contenido el manual de instrucciones para construir cualquier ser vivo. Durante la década de 1990, se consiguió descifrar el genoma completo de la bacteria modelo *E. coli*, de la levadura modelo *S.* y el año 2000 culminó con la lectura completa del geno-



▲
Representación del coste de secuenciación de un genoma a lo largo del tiempo.

Waclaw, junto con su definición de Biología Sintética, lanzó también una predicción: *“Hasta ahora en Biología Molecular solo hemos estado describiendo sistemas. El avance llegará cuando podamos controlar y modular los sistemas que describimos para modificar o generar nuevos genomas. Entonces, el campo tendrá tanto potencial que estoy seguro de que nunca nos quedaremos sin ideas innovadoras y originales”*. Esto lo dijo hace más de 40 años. Realmente, todavía no ha terminado la fase descriptiva. Seguimos descubriendo nuevos sistemas y nuevas funciones. Tan solo hemos realizado las primeras incursiones en el ámbito de la creación.

Uno de los principales obstáculos para empezar a crear es la falta de piezas. Es como un set de LEGO, cuantos más tipos de ladrillos hay, más increíbles son las construcciones posibles. Lo mismo ocurre en Bio-

logía Sintética. Actualmente, el reto está en conseguir caracterizar muchas piezas, ver si son capaces de conectar juntas y funcionar en cualquier organismo. La clave está en hacer todo tipo de medidas (duración del efecto, velocidad de actuación...) que nos permitan estandarizar y predecir el comportamiento, al igual que en su tiempo se hizo con tuberías y tuercas. El objetivo es conseguir tablas de datos que describan el comportamiento de las piezas, de la misma manera que existen tablas de datos sobre cómo la forma de un alerón afectará a la velocidad de un coche.

Por suerte, la tecnología del ADN continúa desarrollándose para solucionar este y otros obstáculos. Por ejemplo, secuenciar nos permite conocer, como su propio nombre indica, toda la secuencia de ADN del genoma de un organismo. Conociéndola, es más fácil decodificar los genes que contiene un organismo y

entrevver sus funciones, descubrir nuevas piezas. En el año 2001, cuando esta técnica estaba recién descubierta, secuenciar un genoma costaba 95 millones de dólares. En el año 2015, el precio por un genoma de la misma longitud era de 1.245 dólares. En solo 15 años, el coste se hizo 76 veces más barato. La tendencia es que el precio siga cayendo. Esto convierte la secuenciación en una herramienta poderosa y barata para seguir encontrando nuevas piezas con las que diseñar nuestras “máquinas” biológicas. Gracias a esto, cada vez se describen más elementos con nuevas funciones, como promotores sensibles a la luz o proteínas capaces de eliminar contaminantes.

Por otro lado, la edición genética, el conjunto de técnicas que nos permite fabricar el ADN de los organismos, también está evolucionando y mejorando su eficiencia. La cantidad de artículos científicos publica-

dos sobre "Edición Genética" en 2016 fueron más de 2000. Con la optimización y automatización de estos sistemas, el tiempo y el precio bajarán tanto como para permitir llevar a cabo cualquier idea o diseño que se conciba. Sobre todo, ambos factores juntos, secuenciación y edición genética, harán la investigación en Biología Sintética rentable. Sumando la poca inversión inicial necesaria y la posibilidad de grandes beneficios, la industria crecerá a pasos agigantados. Como ya está ocurriendo.

3900 millones de dólares. Ese es el valor del mercado de Biología Sintética en 2016 según la consultora americana *BCC research*. Las predicciones apuntan a que para 2021 el mercado alcance los 11400 millones de dólares. Con estas cifras, no son pocos los países que han decidido invertir gran parte de su presupuesto de investigación en Biología Sintética. Reino Unido considera esta disciplina como una de sus *Eight Great Technologies* (Ocho Grandes Tecnologías). Gracias a este programa de inversión del gobierno inglés, donde se incluyen otras tecnologías como la inteligencia artificial, se destinarán 90 millones de libras a la investigación en Biología Sintética. En inversión, Estados Unidos tampoco se queda atrás. El país ha invertido una media de 140 millones de dólares anualmente desde 2015. Con todos estos datos se puede ver claramente las esperanzas depositadas en la Biología Sintética para resolver problemas como la producción de biocombustibles o la alimentación de la creciente población mundial.

Por tanto, queda claro el potencial de la Biología Sintética y las esperanzas depositadas en ella. Pero una duda queda pendiente: ¿Cómo funciona realmente?

LOS CIRCUITOS GENÉTICOS

Un circuito genético consiste en diseñar la secuencia de un organismo, programándola para que cumpla una función que nos interese. Es la estrategia más habitual a la hora de hacer que un organismo sintético desempeñe la función para la que fue concebido.

Al igual que en electrónica, donde encontramos distintas partes como transistores, bombillas LED o interruptores, en los organismos también hay distintos elementos necesarios para que una proteína se fabrique. Los más básicos son dos: el promotor y el gen. Ambos son secuencias de ADN. El gen es donde se encuentra codificada la proteína, es decir, en el gen

se almacena la receta de cómo sintetizar dicha proteína en cuestión. El promotor es un sensor, cuando detecta una determinada situación da órdenes a la célula para que lea la receta y empiece a producir la proteína. Distintos genes contienen la receta de proteínas con distintas funciones y distintos promotores son sensibles a distintas señales.

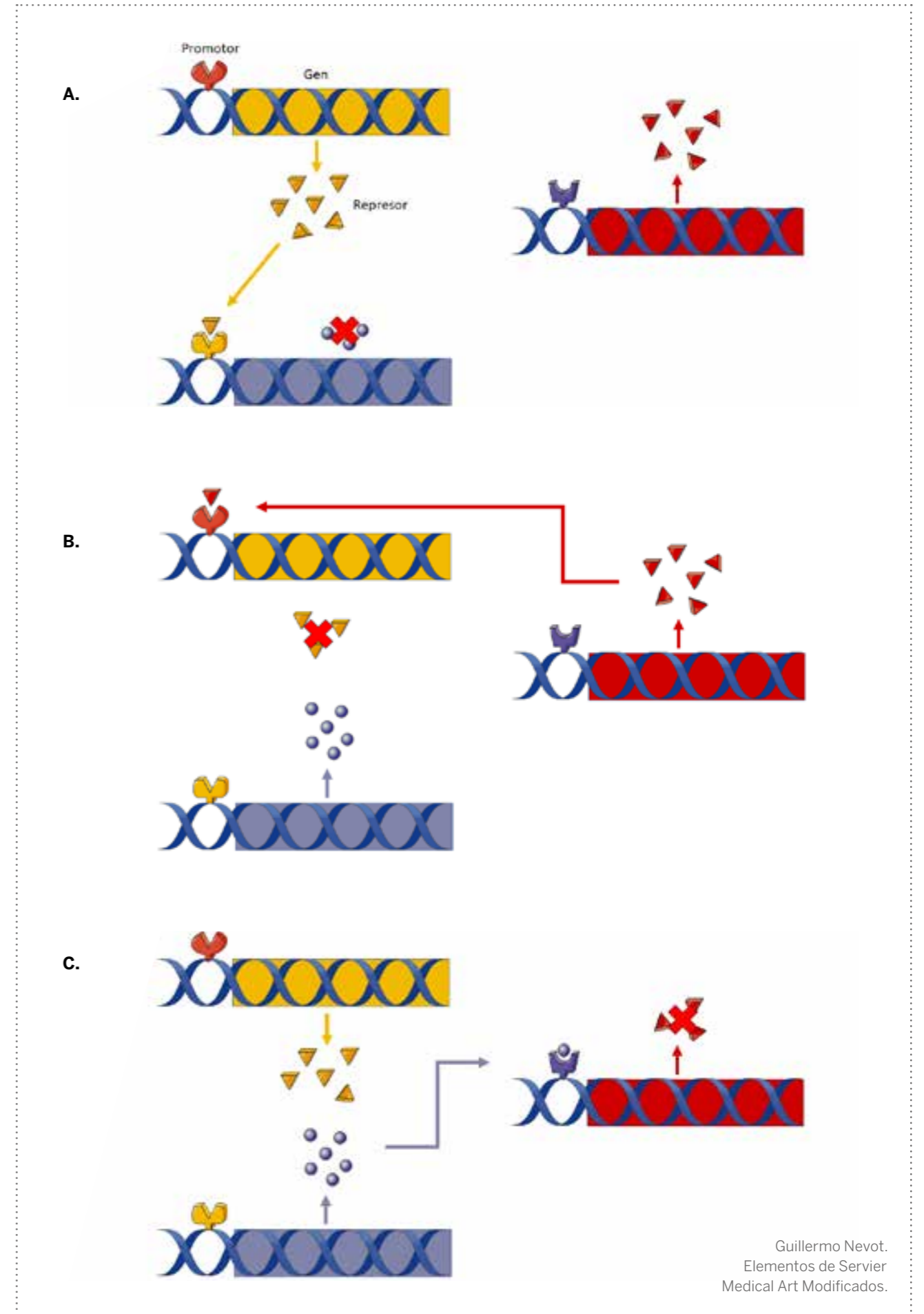
Solo estas dos piezas pueden crear circuitos muy complejos. Un ejemplo de ello es el *repressilator*, descrito en el año 2000. Este circuito se compone de tres módulos, cada uno de ellos compuesto por un promotor y un gen que codifica para una proteína represora. Las proteínas represoras, mediante su unión al promotor, impiden la expresión de los genes. Estos tres módulos se desactivan entre sí. Por tanto, cuando el primer módulo está activo, el segundo está desactivado. Como el segundo está desactivado, el tercero se activa expresando el represor. Este represor provoca que el primer módulo deje de funcionar. Entonces, cuando el primero se desactiva, el segundo módulo puede activarse y reprimir el funcionamiento del tercero, volviendo a iniciarse el ciclo de nuevo.

Esquema con las etapas de funcionamiento de un ciclo del sistema *repressilator*.

A.- El gen amarillo sintetiza represor amarillo. El represor amarillo se une al promotor del gen azul, inhibiendo la producción de represor azul. Como no hay represor azul, se produce represor rojo.

B.- El represor rojo se une al promotor del gen amarillo, dejando de producirse el represor amarillo. Sin represor amarillo, se produce el represor azul.

C.- El represor azul se une al promotor rojo, dejando de producirse el represor rojo y, por consecuencia, volviendo a producirse el represor amarillo, comenzando de nuevo el ciclo.



Guillermo Nevot.
Elementos de Servier
Medical Art Modificados.

El *repressilator* permite de esta manera generar un comportamiento cíclico, como el reloj interno de un ordenador. Su descubrimiento representó un gran avance para la Biología Sintética. Demostró que el diseño complejo de células vivas era posible. Con este sistema se podían generar células que parpadearan intermitentemente con luz verde. Si este tipo de control en función del tiempo era posible, ¿Qué más se podía crear?

LEVADURAS PARA FABRICAR MEDICINAS

La artemisinina es un fármaco contra la malaria. Actualmente es el tratamiento más efectivo contra una enfermedad que generó en 2015 más de 400.000 muertes, según la OMS. Su descubrimiento valió un premio Nobel a Youyou Tu, una científica china. Tu investigó acerca de remedios tradicionales chinos contra esta enfermedad y encontró una planta, *Artemisia annua*, de cuyo extracto se obtenía esta molécula. Tras años de pruebas, las ventajas de la artemisinina la han colocado en primera línea. Aparte de ser capaz de matar el parásito transmisor de la enfermedad con un 100% de efectividad, su gran ventaja es que no ge-

nera resistencias tan fácilmente. Con otros fármacos, el parásito desarrollaba defensas que hacían inservibles los tratamientos pasado un tiempo, cosa que no ocurre con la artemisinina de forma tan frecuente.

Al principio, la artemisinina se extraía de la propia planta siguiendo técnicas tradicionales chinas. Desgraciadamente, la planta tarda en cultivarse entre 12-18 meses. Por otro lado, la obtención de la molécula a partir de hojas secas no es muy eficiente, solo 5kg de artemisinina por cada 1000kg de hojas. Obviamente, esto no es suficiente para cubrir la demanda de 400 millones de tratamientos por año. A pesar de ser el fármaco correcto, la artemisinina era demasiado cara para suministrarse a unos enfermos que, en su mayoría, se encuentran en los países más pobres del planeta.

Había que solucionar este problema. Muchas organizaciones buscaron la forma de producir la artemisinina más barata. La síntesis química, la producción artificial de la molécula a partir de sus químicos precursores, no era económicamente rentable. Entonces, en 2003 se hizo la primera apuesta por la Bio-

“La artemisinina fue el ejemplo que abrió el camino e interés para diseñar cepas capaces de generar otros fármacos”.

logía Sintética. Un grupo de la Universidad de Berkeley (California) intentó utilizar las bacterias como su propia fábrica. La idea era sencilla: producir con la bacteria hasta obtener un precursor muy similar, el amorfadieno, y continuar por síntesis artificial los últimos pasos hasta artemisinina.

Aunque la cadena de producción principal ya existía en la bacteria, faltaban ciertos pasos que solo existen en la planta. Por otro lado, se encontraron con que la bacteria tampoco producía grandes cantidades por su propia ruta de síntesis. Por suerte, se descubrió que las levaduras, los mismos organismos que sirven para hacer pan o cerveza, tenían enzimas para la misma vía de producción y, sobre todo, más eficientes. Había que cambiar de estrategia. Diseñar racionalmente la bacteria. Copiaron los genes más eficientes de levadura y los genes de la planta *A. annua*, necesarios para completar el proceso dentro de la bacteria, *et voilà*. Consiguieron el amorfadieno y sintetizaron artemisinina semisintética.

Sin embargo, el sistema todavía permitía optimizarse. Si estaban usando genes de levadura, ¿Por qué

Simplificación del proceso de producción de artemisinina de 2003 a partir de bacterias E. coli diseñadas genéticamente.

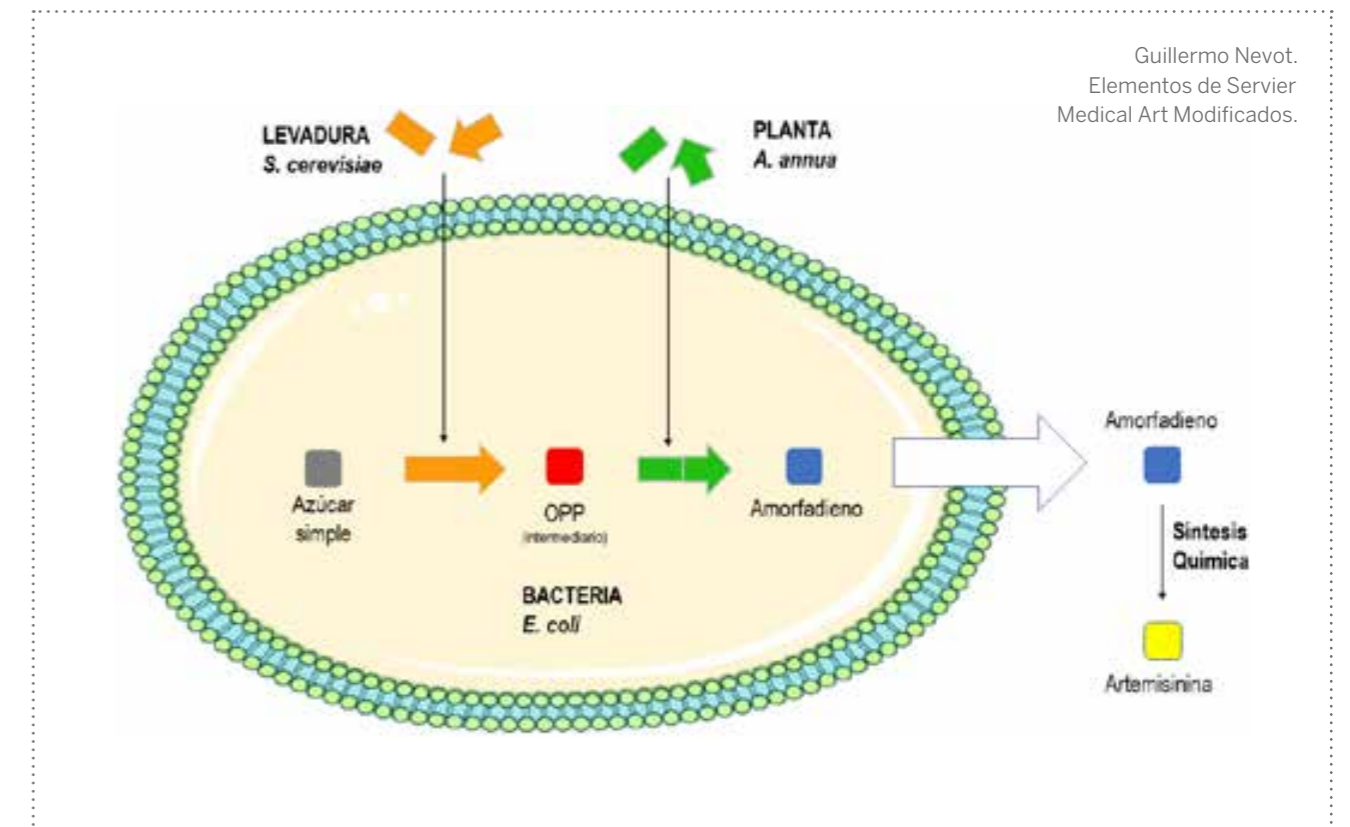




Foto de grupo de todos los participantes de la gran final del iGEM 2016 en Boston.

El número de participantes crece año tras año, a pesar de que cada equipo debe conseguir la financiación por sí mismo. Tienen que buscar patrocinadores dispuestos a sufragar el coste de la inscripción y el viaje a Boston para la feria final, por no hablar del dinero necesario para la investigación. Por nuestra parte, España ha contado con representantes en esta competición, consiguiendo puestos más que notables en la clasificación final y premios en algunas de las categorías. Todavía ninguno ha conseguido el gran premio, pero es solo cuestión de tiempo.

La ciudad de Valencia ha sido la que más equipos ha enviado desde tres universidades: la UV (Universidad de Valencia), la UPV (Universidad Politécnica de Valencia) y la UCV (Universidad Católica de Valencia). Ha presentado proyectos muy interesantes como crear una pantalla de LCD a partir de células fluorescentes, crear levaduras capaces de vivir en Marte o crear bacterias capaces de cabalgar gusanos. Entre los premios que han conseguido los distintos equipos está el tercer puesto en 2009 o el mejor *hardware* y el mejor *software* de 2016.

LAS PROMESAS DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

Si el siglo XX fue el siglo de la Física, está claro que el siglo XXI es el siglo de la Biología. Dentro de la misma, la Biología Sintética está llamada a ser una de las disciplinas con mayor perspectiva de crecimiento en los próximos años. Hasta ahora, los datos apuntan alto. La tendencia es que la Biología Sintética represente gran parte de un nuevo tejido industrial que pueda ayudar a resolver problemas actuales.

De momento, hay gran cantidad de expectativas respecto a este campo. Desde luego, las posibilidades que ofrece son tentadoras. Está por ver si se harán realidad.

Guillermo Nevot
Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular y Celular
Facultad de Ciencias
Universidad de Zaragoza

no usar directamente levaduras en vez de las bacterias? Las levaduras crecen rápido y están más adaptadas a sus propias proteínas. Con financiación de la fundación de Bill y Melinda Gates (42.6 millones de dólares), se estableció el Proyecto Artemisinina. En 2013, este proyecto consiguió su propósito: superar a las bacterias en producción de artemisinina. Consiguieron producir 25 miligramos por cada mililitro de bacterias de un precursor todavía más similar, el ácido artemisinínico. Esta cantidad es gigantesca para una molécula tan pequeña. Obtuvieron 250 veces más rendimiento que con sistemas anteriores. Era un gran éxito para la Biología Sintética, con una guinda final. La empresa liberó la patente y permitió su explotación gratuita, lo que ayudó aún más a reducir el precio del fármaco. Debido a esto, la artemisinina es ahora mucho más barata.

La artemisinina fue el ejemplo que abrió el camino e interés para diseñar cepas capaces de generar otros

fármacos. Hoy en día existen fármacos antitumorales o analgésicos como la morfina que se han conseguido producir mediante ingeniería de organismos de manera más eficiente, reduciendo su coste.

BIOLOGÍA SINTÉTICA LLEVADA POR ESTUDIANTES

A diferencia de otras áreas científicas, la Biología Sintética tiene la ventaja de ser democrática, la puede hacer cualquiera. No son necesarias grandes cantidades de dinero para empezar un proyecto. Incluso estudiantes universitarios podrían hacerlo. Esto mismo pensaron los fundadores de la Biología Sintética y crearon un concurso para demostrarlo.

La competición iGEM o *International Genetically Engineered Machine* es una competición internacional. Fue creada por profesores del MIT (*Massachusetts Institute of Technology*) como una asignatura opta-

tiva, y terminó convirtiéndose en un concurso de escala internacional. Sobre todo, es una herramienta de promoción. Quiere demostrar a los jóvenes que la investigación en Biología Sintética tiene un gran margen de crecimiento. Al mismo tiempo, pretende atraer al campo lo que Wacklaw llamó "ideas innovadoras y originales". Al fin y al cabo, los estudiantes serán los investigadores del futuro.

La dinámica del concurso se basa en una sola cosa: crear. Cada año, se entrega a cientos de participantes un kit con una serie de partes más o menos estandarizadas y cada equipo es responsable de crear y probar su propio organismo sintético. Al final de la competición, todos los equipos presentan sus creaciones en el MIT, en Boston, en una suerte de gran final, esperando llevarse el gran premio al mejor proyecto. De la competición han surgido proyectos muy imaginativos, como bacterias intestinales con olor a plátano o jugar al buscaminas con colonias de bacterias.