

IMPACTOS DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA EN EL SUSTENTO DE LAS COMUNIDADES Y EL USO SOSTENIBLE DE LA BIODIVERSIDAD ¿CAMINO A LA DISLOCACIÓN?

ASUNTO: Debido a las dificultades para escalar la producción, algunas compañías de biología sintética están cambiando de foco, alejándose de los biocombustibles y hacia productos de alto valor pero volumen bajo, especialmente compuestos encontrados en plantas: aceites esenciales, saborizantes, fragancias, colorantes y fármacos, que tradicionalmente se extraen de cultivos que mantienen las comunidades en el Sur global. Las empresas de biología sintética están diseñando “rutas metabólicas” en microbios, para que éstos se desempeñen como fábricas biológicas, produciendo los compuestos deseados. Según el nivel actual de conocimiento científico, ocho rutas clave podrían dar cuenta de casi los 200 mil compuestos naturales de plantas que se conocen. Los biólogos sintéticos están decodificando rápidamente, reconstruyendo y patentando esas rutas metabólicas. En palabras de uno de ellos, “debemos ser capaces de reproducir, dentro de un microbio, cualquier compuesto derivado de una planta.”¹



IMPACTO: Si se vuelven viables comercialmente, los organismos patentados de la biología sintética tendrán el potencial para desestabilizar los mercados de productos naturales, distorsionar el comercio y eliminar empleos. Los nuevos sustitutos bioproducidos, apodados “equivalentes” de los productos naturales podrían tener impactos de largo alcance sobre las economías agrícolas, especialmente para los productores que no están informados o no tienen los recursos para responder a los cambios súbitos en las cadenas de suministros de productos naturales. Esfuerzos anteriores de uso de nuevas tecnologías, (como el cultivo de células vegetales y los transgénicos) para fabricar productos naturales de alto valor rindieron muy pocos frutos. Es muy pronto para saber con certeza cuáles compuestos producidos mediante biología sintética competirán en el Mercado con los productos derivados directamente de plantas; igualmente es difícil predecir cuáles productos naturales o cuáles economías serán más afectados y qué tan rápidamente (ver tabla).

ACTORES: El valor del mercado global de compuestos derivados de plantas se calcula en 65 mil millones de dólares.² El Mercado de saborizantes y fragancias, únicamente, tiene un valor de más de 20 mil millones de dólares por año.³ Se calcula de manera conservadora que al menos el 50% de los fármacos que hay en el Mercado derivan de plantas, animales y microorganismos. Las corporaciones más grandes del mundo están comenzando a acudir a la biología sintética para obtener suministros más baratos y más accesibles de compuestos de alto valor tradicionalmente extraídos de plantas.

PRODUCTOS AFECTADOS: Algunos compuestos biosintetizados ya están en el mercado y muchos otros se encuentran por salir. A corto plazo hay planes para:

- Isopreno de hule: podría afectar la cadena de suministro tanto del hule o caucho sintético como natural. El sustento de unos 20 millones de familias de agricultores en pequeña escala, principalmente en Asia, depende del caucho natural. (El Mercado de isopreno tiene un valor de 2 mil millones de dólares por año).

- Artemisia: Actualmente extraída por campesinos de Asia y África, (con un mercado de ~\$90 millones de dólares p/a).
- Azafrán: Irán produce aproximadamente el 90% del azafrán del mundo, exporta a mercados en 40 países. (Valor anual de Mercado de 660 millones de dólares).
- Vainilla: Se calcula que 200 mil personas en el mundo trabajan en el cultivo de frijol de vainilla, (\$240 millones de dólares p/a).
- Aceite de vetiver: Sólo en Haití, 60 mil personas dependen de la producción de vetiver (Mercado de \$10 millones de dólares p/a).

¿QUÉ ES LA BIOLOGÍA SINTÉTICA?

- El diseño y construcción de nuevas partes biológicas, dispositivos y sistemas que no existen en el mundo natural y también el re-diseño de los sistemas biológicos existentes para que desempeñen tareas específicas.
- Algunas veces llamada “ingeniería genética extrema”, la biología sintética busca la convergencia de la biología molecular, la informática y la ingeniería.

EL PLAN B DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA:

Los últimos cinco años, los entusiastas de la biología sintética han intentado llamar la atención de los inversionistas públicos y privados con la promesa de que los organismos industriales de diseñador terminarán con la dependencia de los combustibles fósiles. En 2010, el fundador de Synthetic Genomics, Inc., Craig Venter, dijo a *The New York Times*: “diseñar y construir células sintéticas será la base de una nueva revolución industrial... La meta es remplazar toda la industria petroquímica.”⁴ Con el foco inicial en los biocombustibles, la biología sintética atrajo miles de millones de dólares en financiamientos públicos y privados, incluyendo inversiones de las firmas químicas y de energía más grandes del mundo (BP, Royal Dutch Shell, Chevron, ExxonMobil, Total, Valero, DuPont, etc.).

Pero el plan de negocios de la biología sintética ha cambiado reciente y súbitamente. Sin abandonar la tecnología, empresas como Amyris Inc. reconocen que no pueden producir biocombustibles en volúmenes que compitan con los combustibles fósiles.⁵ Las ganancias vendrán pronto, ellos piensan, de la biosíntesis de compuestos de plantas naturales usando la ingeniería de rutas metabólicas.

No hay nada nuevo en la búsqueda de la industria por encontrar suministros más accesibles y abundantes de materias primas de alto valor que se originan en los trópicos y subtropicos. En los últimos 25 años los suministros de muchos compuestos derivados de las plantas pueden ser escasos o inestables debido a las eventualidades del clima, de la política local, de los problemas laborales o la dificultad de extracción, lejos de las instalaciones industriales para su procesamiento. Las compañías se han enfocado en los mismos objetivos usando otras tecnologías... con éxitos muy limitados.⁶

¿QUÉ ES LA INGENIERÍA DE RUTAS METABÓLICAS?

Una ruta metabólica describe una serie de reacciones químicas que ocurren dentro de una célula y que resulta en un compuesto químico. Un primer “compuesto base” producido en la célula se altera químicamente por la producción de diferentes enzimas (proteínas de las plantas) en una secuencia particular y que conduce a la producción final de un compuesto conocido como “metabolito secundario.” En cada paso del proceso, diferentes genes o juegos de genes son responsables de la producción de enzimas específicas que regulan la química interna de la célula. El conjunto completo de estas instrucciones genéticas es descrito como “ruta metabólica”.

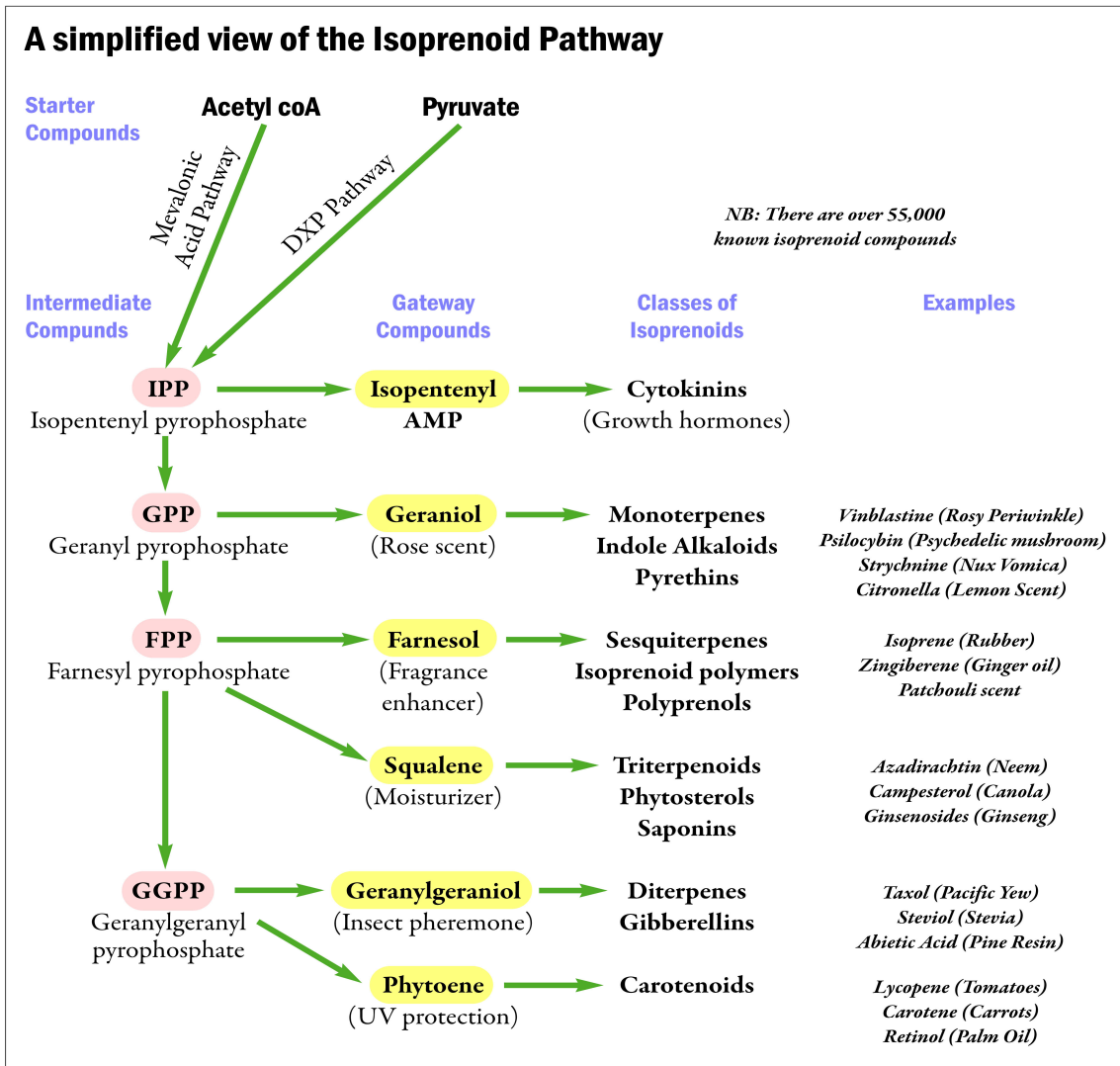
Los biólogos sintéticos buscan diseñar esas rutas con el fin de regular o cambiar los metabolitos que se producen. Nuevas rutas metabólicas se construyen de la nada usando AND sintetizado en


laboratorio y son “optimizados” para incrementar la producción de metabolitos de alto valor. Insertados en huéspedes microbianos, las nuevas rutas cambian la forma en que los huéspedes metabolizan los azúcares de las plantas, de modo que los tanques de fermentación pueden convertirse en instalaciones de producción para compuestos de alto valor.

Con base en el conocimiento actual, solamente ocho rutas metabólicas pueden conducir a casi todos los compuestos vegetales conocidos, que suman aproximadamente 200 mil. En plantas, cada uno de esos principales caminos metabólicos comienza con uno de los 12 precursores moleculares que se producen tanto en células microbiales como vegetales.⁷ Las compañías de biología sintética trabajan actualmente de manera sistemática para construir esas rutas metabólicas en microbios para la fermentación de productos comerciales.

PRODUCCIÓN BIOSINTÉTICA DE ISOPRENOIDES: ¿MONOPOLIZANDO 55 MIL COMPUESTOS?

De las ocho rutas dos son las posibles rutas para la producción biosintética de los 55 mil compuestos de isoprenoides (la del mevalonato y la de DXP). Los productos de isoprenoides con valor comercial van del isopreno (caucho) a la citronela (fragancia de limón), al psilocybe (uno de los ingredientes activos en los hongos alucinógenos) al taxol (un anticancerígeno derivado de los árboles de tejo), los ginsenosidos (compuestos estimulantes en ginseng), la azadiractina (compuesto antibacterial en el neem), el zingibereno (el sabor del gengibre) y mucho más.





Las rutas metabólicas del isopreno se han reproducido exitosamente en levadura y *E. coli*. Diseñar la ruta del isopreno para conquistar mercados de productos naturales es el nuevo plan de negocios para un puñado de compañías de biología sintética —notablemente Amyris (Estados Unidos), Allylix (Estados Unidos) y Evolva (Suiza).

Finalmente, las regulaciones de los gobiernos para los productos comerciales biosintetizados dependerá de como se comercializan los compuestos —por ejemplo, como saborizantes, ingredientes para los alimentos, compuestos farmacéuticos o insecticidas. Si las compañías de biología sintética son capaces de convencer a los reguladores de que sus productos biosintetizados son “naturales” o “sustancialmente equivalentes” a la contraparte derivada de la botánica, les dará una mayor ventaja a los productos producidos en “fábricas celulares” mediante la fermentación. Si la biosíntesis de productos naturales puede reproducirse en gran escala, la comida, los cosméticos y las industrias farmacéuticas podrán encontrar en suministros en las fábricas celulares microbianas en vez de acudir a los agricultores en Asia, África y América Latina.

**LA CUESTIÓN NUEVA Y EMERGENTE DE LA BIOLOGÍA
SINTÉTICA
REQUIERE ATENCIÓN URGENTE DE SBSTTA**

Ningún organismo intergubernamental está debatiendo los impactos potenciales disruptivos de la biología sintética en las economías en desarrollo, la biodiversidad y las formas de sustento. El Convenio sobre Diversidad Biológica es el foro apropiado para tratar esta cuestión nueva y emergente.


RECOMENDAMOS QUE SBSTTA BRINDE EL SIGUIENTE CONSEJO A LA COP11:

Las Partes del Convenio sobre Diversidad Biológica, en concordancia con el Principio de Precaución, debe asegurar que las partes genéticas sintéticas y los organismos vivos modificados producidos mediante biología sintética no sean liberados al ambiente o aprobados para uso comercial hasta que exista una adecuada base científica sobre la cual justificar tales actividades y hasta que se dé la debida consideración a los riesgos asociados para la diversidad biológica, incluyendo los riesgos socioeconómicos y los riesgos para el ambiente, la salud humana, los sustentos, la cultura y el conocimiento tradicionales, las prácticas y las innovaciones.

BIOSÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES VEGETALES EN MICROBIOS DISEÑADOS

Compuesto natural	Institución/ firma desarrollando la producción con biología sintética	Estado de desarrollo	Fuente del producto natural	Tamaño del mercado (aprox.)	Reclamos de propiedad intelectual
PRODUCTOS COMERCIALES					
Anís estrella (ácido shikímico material prima clave en el fármaco oseltamivir o Tamiflu)	Contratos de Roche Sanofi-aventis (Francia) y otros para la producción microbial de ácido shikímico vía fermentación	La mayoría del ácido shikímico usado por Roche para Tamiflu proviene de la fermentación microbina	China	Ventas mundiales de Tamiflu fluctuant: en 2009, US \$2,954 millones; en 2011 US \$406 millones	US8080397 (familia de 14 patentes y solicitudes) US7790431 US20120052547A1
Nootkatona, (fragancia de las toronjas) and valenceno (fragancia de las naranjas)	Allylix, Inc. (USA)	En producción comercial via fermentación microbiana desde 2010	Cáscaras naturales de toronja y naranja	Mercado potencial de sabores y fragancias para terpenos y derivados US~\$650 millones	Allylix reclama su plataforma de 57 patentes
Esqualeno (suavizante natural)	Amyris, Inc.	Su producción comercial mediante levadura diseñada comenzó en 2010	Antes obtenido de los hígados de los tiburones de aguas profundas, pero también puede extraerse eficientemente del aceite de oliva y otras plantas	El comercio global de escualeno es de entre 1,000-2,000 toneladas por año	US7691792 WO2010115097A2 WO2010042208A2
COMERCIALIZACIÓN A CORTO PLAZO					
Artemisinina (<i>Artemisia annua</i>)	Amyris / Sanofi-aventis; Riken Institute	Batches de prueba podrían estar disponibles de Sanofi-aventis para fin de 2012	China, Vietnam, Camerún, Etiopía, Kenya, Mozambique, Tanzania, Uganda y Zambia	la demanda global de artemisinina en 2012 es ~185 MT; Precio: US\$650/kg en octubre de 2011	US8101399 US7622282 US7192751 US7172886
Isopreno de caucho natural (<i>Hevea brasiliensis</i>)	Amyris/Michelin ; Genencor/Dupont (USA) Goodyear Tire & Rubber Co.; GlycosBio/ Bio-XCell Sdn Bhd (Malaysia)	BioIsopreno se comercializará en 2013 (Genencor/ Goodyear) o 2014 (GlycosBio)	Tailandia, Malasia, Indonesia, India, Vietnam, China, Sri Lanka, Camboya, Papua Nueva Guinea, Filipinas	8.9 millones MT (demanda de isopreno <i>per annum</i>)	US7803985 EP2281890A1 WO2010148150 A1 WO2011079314 A2 WO2010031062 A1 WO2009042070 A2
Azafrán (<i>Crocus sativus, L.</i>)	Evolva, Inc. (Switzerland)	I&D comenzó en 2010 – posible producto listo para 2015 o 2016.	>90% from Irán; España India, Marrueco, Grecia, Turquía, Kashmir, Afganistán	US\$660 millones <i>per annum</i> . Precio: >\$ 2,000 per k.	EP1472349B1 EP1364005B1 WO2011146833 A1

Aceite de vetiver (<i>Chrysopogon zizanioides</i>)	Allylix, Inc. (USA)	Producto comercial se lanzará en 2012	Nativa de India; productores comerciales son Reunión, Haití, Indonesia, China	US\$10 millones solo en Haití	US8124811 US7622614 WO2008116056 A2
Compuesto natural	Institución/ firma desarrollando la producción con biología sintética	Estado de desarrollo	Fuente del producto natural	Tamaño del mercado (aprox.)	Reclamos de propiedad intelectual
I&D A LARGO PLAZO SOBRE BIOSÍNTESIS DE PRODUCTOS VEGETALES NATURALES					
Regaliz (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	RIKEN Institute, Tokiwa Phytochemical Co. (Japón)	Pruebas de principio	India, España, Irak, Irán, Turquía, Rusia, China, Mongolia, Kazajistán	Mercado de regaliz valuado en US~\$42 millones (2007)	N/A
Berberina (<i>Berberis vulgaris</i>) Especia y planta medicinal	Instituto Californiano de Tecnología	Pruebas de principio	Irán es el principal productor mundial	N/A	N/A
Amapola de Opio (<i>Papaver somniferum</i>)	PhytoMetaSyn (Canada); GlaxoSmithKline (UK)	Identificación de genes y enzimas que hacen que la amapola fabrique codeína y morfina	Tasmania	N/A	WO2011058446 A2 WO2012010872 A2
Pyrethrum (<i>Tanacetum cinerariaefolium</i>)	Wageningen University (Netherlands); Dainihon Jochugiku Co., Ltd., Yamaguchi University, Kinki University (Japan)	La actual I&D busca sintetizar genes para mejoramiento de cultivares de <i>cinerariifolium</i> con producción mejorada de pyrethrin	Kenya, Australia, Tanzania, Ruanda, China	África del Este es el productor más grande de pyrethrum: ~200,000 Agricultores de Kenya cultivan valuado a USD\$135 millones	N/A
Prostratina (<i>Homalanthus nutans</i>) Fuente de compuestos antivirales	Lawrence Berkeley National Laboratory (EU)	El lab de Jay Keasling financia pequeños programas en 2008 de prostratina producida via química sintética	Samoa	No aprobado para uso farmacéutico	N/A
Resveratrol (derivado de varias plantas, valuado por sus beneficios medicinales)	Científicos asociados con Riken (Japón); Danforth Center (EU); Academia China de ciencias y otros	Pruebas de principio; ingeniería metabólica de Resveratrol logrado en plantas, microbios y animales	Knot weed japonesa, (<i>Polygonum capsidatum</i>), medicina tradicional; las Fuentes incluyen la uva, cacahuete y variedades de moras	N/A	SI



Compuesto natural	Institución/ firma desarrollando la producción con biología sintética	Estado de desarrollo	Fuente del producto natural	Tamaño del mercado (aprox.)	Reclamos de propiedad intelectual
Stevia (<i>Stevia rebaudiana</i>)	Evolva, Inc. (Suiza), Vineland Research (Canada)	Pre-comercial, I&D; 2015, fecha programada para lanzamiento	Paraguay, Brasil, Argentina Uruguay, Israel, China, Tailandia, Estados Unidos	Por ventas mundiales se extraen 3,500 tons (2010); Mercado para los edulcorantes de alta intensidad: US\$1.2 billion	WO2011153378 A1 US8062878
Taxol (<i>Taxus brevifolia</i>) árbol pacífico de tejo, fuente de compuesto anticáncer	MIT y Tufts University (EU); Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie; Forckenbeckstrae Institut für Organische Chemie und Biochemie, Technische Universität (Alemania)	Precursor comercial de taxol producido en <i>E. coli</i> . El taxol ya es manufacturado por a Bristol Myers Squibb mediante cultivo de células vegetales	EU/Canada	Las ventas mundiales de paclitaxel (Taxol generico) US\$459 millones en 2010. Ventas de los 5 fármacos que contienen paclitaxel: US\$3,200 millones in 2011	US20110189717 A1
(<i>Catharanthus Roseus</i>) Fuente de ~70 alkaloides, incluyendo anti-cancer vinblastine y vincristine.	MIT (EU); John Innes Center (Reino Unido) (Nota: la planta periwinkle se usa como el organismo productor en vez de los microbios)	I&D	Madagascar, China, India, Israel	~1000 toneladas exportadas de Madagascar <i>per annum</i> (FAO, 2003)	N/A

FUENTE: GRUPO ETC

PARA MAYOR INFORMACIÓN

El Grupo ETC ha publicado varios documentos explicando y analizando el impacto de la biología sintética en la biodiversidad y los medios de sustento: *Ingeniería genética extrema – Introducción a la biología sintética*, *Los nuevos amos de la biomasa - Biología sintética y el próximo asalto a la biodiversidad* y *The Principles for the Oversight of Synthetic Biology* todos disponibles en www.etcgroup.org/en/syn

The Potential Impacts of Synthetic Biology on the Conservation & Sustainable Use of Biodiversity: A Submission to the Convention on Biological Diversity's Subsidiary Body on Scientific, Technical & Technological Advice (A Submission from Civil Society); pronto en castellano, (Los impactos potenciales de la biología sintética sobre la conservación y uso de la biodiversidad: contribución al Órgano Subsidiario de Asesoramiento Científico, Técnico y Tecnológico)

<http://www.etcgroup.org/en/node/5291>

REFERENCIAS

¹ Specter, M. "A Life of Its Own: Where Will Synthetic Biology Lead Us?" en *New Yorker*, 28 de septiembre de 2009. El autor cita a Jay Keasling, biólogo de la University of California-Berkeley

² Un cálculo de 2006: http://www.irgltd.com/Resources/Discussion_Forum/DF27%20Natural%20Products%20-%20web.pdf.

³ Hansen, E.H., B. L. Møller, G. R. Kock, C. M. Bünner, C. Kristensen, O. R. Jensen, F. T. Okkels, C.E. Olsen, M. S. Motawia, y J. Hansen, "De novo biosynthesis of Vanillin in Fission yeast (*Schizosaccharomyces pombe*) y Baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*)," en *Applied and Environmental Microbiology* 75, 2009, pp. 2765-2774.

⁴ Andrew Pollack, "His Corporate Strategy: The Scientific Method," en *New York Times*, 4 de septiembre de 2010.

⁵ <http://www.technologyreview.com/blog/energy/27570/>

⁶ En 1987 ETC Group (then as RAFI) advirtió por vez primera de los posibles impactos del cultivo de células vegetales para vainilla y crisantemo, por ejemplo. Las compañías no tuvieron éxito comercial. Sin embargo, Bristol Myers Squibb está produciendo el anticancerígeno Taxol mediante el cultivo de células vegetales. Ver <http://www.etcgroup.org/upload/publication/556/02/raficom25vanillaupdate.pdf>.

⁷ Nielsen, J., "It is all about metabolic fluxes," en *J Bacteriol* 185, 2003, pp. 7031–7035.

