

La Biología Sintética; reto biotecnológico y bioético en las Ciencias de la Vida

Ignacio Ventura González^c, Isaias Sanmartin Santos^a, Ana Lloret Alcañiz^b, Francisco Revert Ros^a, Jesús Prieto Ruiz^c

a. Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Veterinaria y Ciencias Experimentales. Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.

b. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

c. Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.

Abstract

Synthetic biology represents a scientific and bioethical challenge for the future, both at the environmental level, as well as in the human and other species improvement. Therefore, the work will mainly address two aspects. The synthesis in the laboratory of artificial cells for the manufacture of a pharmaceutical active principle and, on the other hand, the bioethical reflection on the potential of these techniques, noting the difference in the limits of the synthesis of life and creation of life. Currently, there are an estimated 1.7 million known species out of the estimated 14 million in the wild. In the last 10 years, more than 3,000 patents have been generated for genetically modified organisms. We have advanced in the fields of bioengineering for the improvement of beer-producing species, bakeries, etc. provide to the advancement of molecular biology.

Keywords: *Synthetic Biology, Bioethics, Transhumanism, biobricks, Synbio, Xenobiology, CAR T cells, personalism, utilitarianism.*

Resumen

La Biología Sintética supone un reto científico y bioético de futuro, tanto a nivel medioambiental, como también en el mejoramiento humano y de otras especies. Por ello, el trabajo abordará dos aspectos principalmente. La síntesis en el laboratorio de células artificiales para la fabricación de un principio activo farmacéutico y por otra parte la reflexión bioética acerca de la potencialidad de dichas técnicas, advirtiendo la diferencia en los límites de la síntesis de vida y creación de vida. Actualmente, se calcula que hay 1.7 millones de especies conocidas de las 14 millones que se estima en la naturaleza. En los últimos 10 años se han generado más de 3000 patentes de organismos genéticamente modificados. Hemos avanzado en los campos de la Bioingeniería para la mejora de especies productoras de cerveza, panificadoras etc. gracias al avance de la Biología Molecular.

Palabras clave: *Biología Sintética, Bioética, Transhumanismo, biobricks, Synbio, Xenobiología, Células CAR T, personalismo, utilitarismo.*

Introducción

Se han desarrollado cientos de medicamentos mediante ingeniería genética que han permitido el ahorro de costes económicos y por tanto, la accesibilidad a casi toda la población mundial. Anteriormente, la síntesis química obligaba a complejos procedimientos industriales muy caros y relativamente lentos. Ahora somos capaces de someter a la naturaleza a nuestro servicio para la síntesis de compuestos químicos necesarios en los ámbitos farmacéutico, médico, biotecnológico, etc. Surge, por tanto, *SynBio* (Newson AJ, 2011). Es decir, el diseño y construcción de moléculas biológicas y re-diseño de otras existentes en la naturaleza con fines industriales. (Schmidt M, 2016) Surge un nuevo paradigma donde fabricamos máquinas biológicas que están al servicio de los Seres Humanos (Gómez-Tatay L, *et al.* 2016). La Biología Sintética ofrece la oportunidad de aplicar conocimientos biológicos y de ingeniería en beneficio de la sociedad en formas que no tienen precedente, lo que ha permitido la obtención de fuentes limpias de energía, vacunas y medicamentos personalizados, nuevas herramientas diagnósticas, cultivos más resistentes, etc. (Peccoud J, & Isalan M. 2012) Se derivan conocimientos como la bioingeniería, la genómica sintética, la síntesis de protocélulas, la Biología Molecular artificial, etc. (Isabella VM, 2019). La Bioingeniería utiliza los llamados biobricks, es decir, utiliza fragmentos de proteínas conocidas para construir otras más eficientes o mejorando la funcionalidad o incluso generando actividades biológicas antes no descritas (Gómez-Tatay L, 2019) o las metodologías de transferencia de orgánulos como las mitocondrias para poder curar enfermedades mitocondriales mediante la técnica de los tres padres (Gómez-Tatay L, *et al.* 2017). El principio de la Synbio es concebir, diseñar, construir y probar. Para ello se necesita la automatización de los procesos biológicos, estandarización y rediseño constante.

En primer lugar, un ejemplo de células artificiales es las llamadas células CARs (CAR T cells). Dichas células han demostrado un potencial en el tratamiento del cáncer ya que son capaces de detectar mediante sensores biosintéticos, activarse o inhibirse, y atacar selectivamente a las células tumorales. Todo ello con células modificadas en el laboratorio y sintetizadas para un fin concreto. (Chandran SS, & Klebanoff CA. T, 2019)

En segundo lugar, la Genómica Sintética desde el 2010, en el que C. Venter propuso la secuenciación masiva y la síntesis química de pequeños péptidos con funciones biológicas, hasta en 2014, cuando el científico S. Chandrasegaran sintetizó el primer cromosoma sintético en solamente 4 años. Posteriormente, se generó la primera mosca sintética *D. melanogaster* o un cromosoma de levadura completo de síntesis.

En tercer lugar, hemos de hablar de las protocélulas, es decir, la síntesis de células nuevas a partir de sus componentes. En cuarto lugar, hablaríamos de la Biología Molecular artificial, es decir, de la generación de formas de vida con nuevos códigos genéticos basados en ácidos nucleicos modificados, o quizá romper el paradigma de la transmisión de la información genética, hablaríamos por tanto de la Xenobiología. (Zhang Y, Ptacin JL, Fischer EC, *et al.*, 2017).

Después de tratar estos temas y demostrar de forma evidente que cualquier persona con cierta formación en ciencias de la salud o biotecnología con recursos limitados nos podríamos replantearnos el significado del fenómeno vital con nuestros alumnos. ¿Qué es la vida?, hablamos de creación, de ¿síntesis? ¿producción? El dilema entre el avance del conocimiento que esta disciplina supone para poder desentrañar los mecanismos biológicos y la necesidad de conocerlos para poder avanzar de forma segura en la investigación se someterá a debate en clase.

Las Ciencias Básicas en los primeros cursos de los grados de Ciencias de la Salud han de cubrir un amplio número de bloques de contenidos teóricos y prácticos que en muchos casos no dejan tiempo a la reflexión acerca de la implicación bioética de las técnicas y conocimientos que se imparten. Para ello, después de realizar las prácticas de laboratorio relativamente sencillas se sugiere una mesa redonda con expertos en Biología Sintética y el visionado de dos películas: GATACA (Gattaca, 1997) y Medidas extraordinarias (Extraordinary Measures, 2010). En este cine fórum se presentará una lista de chequeo donde se evaluarán las actitudes científicas y se valorará si todo lo tecnológicamente posible en el campo de la biología molecular sería éticamente aceptable en el ámbito biotecnológico y médico. La democratización del acceso a las técnicas de Biología Molecular sintética podría plantear serios riesgos de bioseguridad y la aparición de bioterrorismo. Generación de súper bacterias sintetizadas con fines bélicos. En definitiva, el alumno ha de saber valorar los riesgos derivados del reduccionismo como el intento del mejoramiento de la especie humana (transhumanismo) a través de la manipulación genética poniendo límites al derecho a la vida, la dignidad, la identidad humana (Porter A, 2017). La posibilidad de la combinación de genes de humanos con otros genes ya sean naturales o sintéticos evocarían irremediabilmente al intento del control del proceso evolutivo del Ser Humano cuyas consecuencias podrían ser imprevisibles (McNamee MJ & Edwards SD, 2006). Este tipo de actividades donde visualizamos las implicaciones éticas del producto de la biología sintética invitan a la reflexión y perseguimos los siguientes objetivos para mejorar la experiencia de aprendizaje de los aspectos éticos de las ciencias biológicas. (Koch T, 2010).

Objetivos

Los objetivos que se persiguen en la propuesta de trabajo que presentamos fundamentalmente se basan en tres objetivos generales que persiguen en definitiva generar pensamiento crítico acerca de la potencialidad de la Bioquímica y Biología Molecular y de las repercusiones bioéticas que conlleva.

1. Acercamiento del alumno a las implicaciones bioéticas de la asignatura de Biología Molecular, mediante el aporte del conocimiento práctico de laboratorio de la manipulación genética, y reflexión posterior a través del cine y mesa redonda con expertos en los campos de la bioética y la biología molecular.
2. Introducir aspectos bioéticos en las ciencias básicas médicas para generar criterios éticos sobre aspectos científicos en los alumnos. No todo lo técnicamente posible es aceptable éticamente.

Por tanto, se trata de un proyecto de innovación docente que pretende aportar una visión bioética a las ciencias de la vida desde los primeros cursos de ciencias básicas. En general, los alumnos llegan con la convicción de que todo aquello que técnicamente es posible es éticamente incuestionable. Esa pendiente resbaladiza puede llevar al alumno a conflictos éticos posteriores. Por tanto, proporcionar argumentos éticos basados en cuestiones científicas es una tarea imprescindible para el profesorado de ciencias básicas en los primeros cursos de grados del ámbito biosanitario y biotecnológico.

Desarrollo de la innovación

Los profesores que formamos parte de la presente propuesta de trabajo somos expertos en las técnicas y métodos que integran el proyecto. Tenemos la capacidad técnica necesaria para desarrollarlo en su totalidad, y de discernir cuáles son los aspectos claves que debieran desarrollar independientemente nuestros alumnos, y aquellos otros en los cuáles deben ser apoyados (tanto en cuanto a asesoramiento técnico como a suministro de materiales parciales para la construcción del vector y a aspectos bioéticos). Todos los reactivos e instrumental necesario se encuentran disponibles en los laboratorios de la Facultad

de Medicina y Ciencias de la Salud situada en la sede de San Carlos de la Universidad Católica de Valencia, donde se realizará el proyecto. Este proyecto se realizaría durante el primer cuatrimestre del 1er curso del Grado de Odontología y Dentistry¹, en las prácticas de laboratorio de la asignatura “Biología” (Biology en el grado de Dentistry), así como en la asignatura de Bioquímica y Biología Molecular del grado de Nutrición Humana y Dietética, y en la asignatura de Bioquímica del grado de Medicina. Por tanto, está dirigido a los primeros cursos de titulaciones de ciencias de la salud y a un total de 200 alumnos aproximadamente. Por otra parte, los ciclos de conferencias y visionado de películas se realizarán durante el segundo cuatrimestre en el horario interdisciplinar². A continuación, se presenta la Tabla 1 donde se muestran las acciones clave del proyecto y sus indicadores tanto iniciales como finales, con las métricas concretas que debemos aplicar para el éxito del mismo.

Tabla 1. En la tabla se muestran los objetivos y las fases del proyecto que contempla un curso académico completo donde el primer cuatrimestre se presentarán las cuestiones técnicas y en el segundo periodo del curso académico la reflexión acerca de las cuestiones bioéticas a través de mesas redondas con especialistas y video-forum.

Acciones clave del proyecto	Indicadores y valores iniciales	Indicadores y valores finales
Objetivo 1: Conocer las técnicas de laboratorio utilizadas en biología sintética y valorar su potencialidad a nivel social, industrial, ecológico y médico.		
Acción 1.1 Extracción de la maquinaria de síntesis de proteínas de <i>E.coli</i> . en el laboratorio.	Cuestionario inicial sobre ideas previas en biología sintética. El resultado esperable >50% de los alumnos encuestados conozcan las posibilidades biológicas de la manipulación de enzimas para beneficio del Ser Humano.	Cuestionario de conocimientos prácticos sobre la obtención y manipulación de enzimas en el laboratorio. El valor deseable de conocimientos debería responder a una curva normal con media de 6,5.
Acción 1.2 Construcción de un vector de expresión con un gen codificante para una proteína quimérica con un gen <i>reporter</i> (GFP). Realizar ensayos con la proteína sintetizada.	Cuestionario tras la explicación acerca de la comprensión de la técnica de laboratorio e implicación industrial de la misma.	Cuestionario de laboratorio sobre la dificultad técnica de la práctica de laboratorio y resultados. El porcentaje de alumnos que superase la práctica sería deseable que fuese superior al 75%.
Objetivo 2: Discusión sobre las repercusiones bioéticas de la biología sintética en los campos médicos (Transhumanismo)		
Acción 2.1: Cineforum Visionado de las películas en el horario interdisciplinar y seguimiento a través de UCVnet	Cuestionario estandarizado previo sobre pensamiento crítico “Critical Thinking Basic Concepts & Understandings” adaptado al campo de la Biología Sintética y Bioética.	Cuestionario de valoración de la actividad. 1. Cuestionario sobre contenidos bioéticos de la película. 2. Cuestionario de valoración/participación en la charla coloquio. Se espera un valor positivo de participación y un aumento de ideas claras sobre la manipulación biológica y su implicación médica y social.
Acción 2.2: Mesa redonda interdisciplinar con expertos en Bioética y Biología Molecular.	Participación de los alumnos en la mesa redonda con aportaciones preparadas en el aula previamente.	Tras la charla/comentario del profesional de Bioética y Biología sintética: 1. Se vuelve a pasar Critical Thinking Basic Concepts & Understandings” adaptado al campo de la biología sintética y Bioética. 2. Cuestionario sobre conceptos básicos de Biología Sintética. 3. Cuestionario sobre Bioética. Se espera una incremento significativamente

¹ Grupo de 1º de Odontología donde se imparte la docencia en Inglés.

² Horario que disponen los alumnos de todas las titulaciones de Ciencias de la salud para hacer actividades en la facultad y no hay docencia. En el caso de la facultad de medicina son los miércoles a las 19:00h.

Acciones clave del proyecto	Indicadores y valores iniciales	Indicadores y valores finales
		estadístico de los resultados de las encuestas iniciales de conocimientos y aumento del juicio crítico en el campo de la bioética y biología sintética.
Acción 2.3 Publicación del decálogo de buenas prácticas en biología sintética.	Compendio de aportaciones de los alumnos y profesores sobre Biología Sintética y Bioética durante las sesiones de video y mesa redonda.	Presentación al Observatorio de Bioética para su evaluación y difusión en la página web. El resultado de aprendizaje del proyecto de innovación docente en el campo de la Bioética y Biología Sintética podría ser incluido como materia transversal en todas las asignaturas de ciencias básicas en el currículo universitario.

Resultados

Los resultados preliminares de nuestra propuesta muestran que los estudiantes de Ciencias de la Salud de las titulaciones de Medicina, Odontología y Nutrición en el primer cuatrimestre han obtenido los conocimientos técnicos³ sobre Biología Molecular y Bioquímica y parten con un nivel suficiente⁴ para entender la fase siguiente. Durante el segundo cuatrimestre, las preguntas sobre cuestiones bioéticas se realizarán en dos fases correspondientes al objetivo 2 de la tabla 1 del desarrollo de la innovación docente.

En primer lugar, realizaremos un cuestionario de ideas previas; posteriormente un profesor especialista en Bioética realizará una sesión introductoria de 10'; seguidamente pasaremos al visionado de la película GATTACA, tras lo que se pasará el segundo cuestionario para evaluar la interpretación bioética de los alumnos.

Tras el visionado de la película y realización del segundo test se relizará una mesa redonda donde los alumnos deberán participar junto a un especialista en el campo de la Biología Sintética, con una serie de preguntas dirigidas. Finalmente realizaremos un cuestionario para conocer el grado de satisfacción de la actividad. Todos los cuestionarios se realizarán mediante el recurso Moodle® de la Universidad alojado en la web, denominado UCVnet.

Este procedimiento se repetirá con la segunda película "Medidas Extraordinarias". Finalmente, se pasará el cuestionario final adaptado del *Critical Thinking Basic Concepts & Understandings*® (Stedman, N., & Adams, B. 2012) para conocer la concienciación de nuestros estudiantes acerca de las cuestiones bioéticas del Transhumanismo (Porter A, 2017) y de sus repercusiones en el ámbito biomédico.

Por último, sería deseable después de realizar el proyecto de innovación docente que se generase un cuestionario validado para evaluar si nuestros alumnos han sido capaces de mejorar su pensamiento crítico y si han desarrollado la capacidad de valorar desde un punto de vista bioético las potencialidades de las técnicas de Biología Molecular y Bioquímica.

³ Se invitará a todos los alumnos a participar en los ciclos de conferencias del segundo semestre pero para el cálculo estadístico posterior de la segunda fase del proyecto, solamente se tendrán en cuenta los alumnos que han superado la asignatura.

⁴ Los contenidos evaluados son los correspondientes a los publicados en la guías docentes alojadas en la web de la Universidad en cada uno de los títulos.

Conclusiones

Los alumnos de Ciencias de la Salud deben adquirir una conciencia crítica de las potencialidades de las Biociencias y de su aplicabilidad directa en la sociedad y, por tanto, implícitamente deben reconocer las repercusiones bioéticas de las decisiones en el campo biomédico.

Nuestros alumnos conocerán no solo los aspectos técnicos de las ciencias biomédicas sino que además, verán ampliada su visión sobre sus implicaciones bioéticas y tendrán juicio crítico acerca de las mismas.

“La mejora tecnológica del ser humano parece inevitable, pero apresurarse ciegamente a un nuevo mundo posthumano valiente seguramente no lo es, y si no deseamos ingresar a este futuro a ciegas, estamos preparados para sorprendernos con resultados inesperados y posiblemente incluso distópicos, sino que deseamos ir Adelante armado por la previsión y la reflexión crítica, ahora es el momento de participar en ese proceso”(Porter A. Bioethics and Transhumanism. *J Med Philos.*)

Referencias

- Chandran SS, Klebanoff CA. T cell receptor-based cancer immunotherapy: Emerging efficacy and pathways of resistance. *Immunol Rev.* 2019;290(1):127–147. doi:10.1111/imr.12772
- Gattaca (Gattaca. Andrew Niccol). Danny DeVito 1997
- Gómez-Tatay L, Hernández-Andreu JM, Aznar J. A Personalist Ontological Approach to Synthetic Biology. *Bioethics.* 2016;30(6):397–406. doi:10.1111/bioe.12230
- Gómez-Tatay L, Hernández-Andreu JM, Aznar J. Mitochondrial Modification Techniques and Ethical Issues. *J Clin Med.* 2017;6(3):25. Published 2017 Feb 24. doi:10.3390/jcm6030025
- Gómez-Tatay L, Hernández-Andreu JM, Aznar J. The Conception of Synthetic Entities from a Personalist Perspective. *Sci Eng Ethics.* 2019;25(1):97–111. doi:10.1007/s11948-017-9994-z
- Isabella VM, Ha BN, Castillo MJ, et al. Development of a synthetic live bacterial therapeutic for the human metabolic disease phenylketonuria. *Nat Biotechnol.* 2018;36(9):857–864. doi:10.1038/nbt.4222
- Koch T. Enhancing who? Enhancing what? Ethics, bioethics, and transhumanism. *J Med Philos.* 2010;35(6):685–699. doi:10.1093/jmp/jhq051
- McNamee MJ, Edwards SD. Transhumanism, medical technology and slippery slopes. *J Med Ethics.* 2006;32(9):513–518. doi:10.1136/jme.2005.013789
- Medidas extraordinarias (Extraordinary Measures. Tom Vaughan). CBS, 2010.
- Newson AJ. Current ethical issues in synthetic biology: where should we go from here?. *Account Res.* 2011;18(3):181–193. doi:10.1080/08989621.2011.575035
- Peccoud J, Isalan M. The PLOS ONE synthetic biology collection: six years and counting. *PLoS One.* 2012;7(8):e43231. doi:10.1371/journal.pone.0043231
- Porter A. Bioethics and Transhumanism. *J Med Philos.* 2017;42(3):237–260. doi:10.1093/jmp/jhx001
- Porter A. Bioethics and Transhumanism. *J Med Philos.* 2017;42(3):237–260. doi:10.1093/jmp/jhx001
- Schmidt M, de Lorenzo V. Synthetic bugs on the loose: containment options for deeply engineered (micro)organisms. *Curr Opin Biotechnol.* 2016;38:90–96. doi:10.1016/j.copbio.2016.01.006
- Stedman, N., & Adams, B. (2012). Identifying Faculty's Knowledge of Critical Thinking Concepts and Perceptions of Critical Thinking Instruction in Higher Education. *NACTA Journal*,56(2), 9-14. Retrieved March 22, 2020, from www.jstor.org/stable/nactajournal.56.2.9
- Zhang Y, Ptacin JL, Fischer EC, et al. A semi-synthetic organism that stores and retrieves increased genetic information. *Nature.* 2017;551(7682):644–647. doi:10.1038/nature24659