**Atención a la notificación “Submission of Information on Synthetic Biology” Ref.: SCBD/BS/CG/MPM/DA/84279**

1. **Opiniones sobre la relación entre la biología sintética y la diversidad biológica.**

|  |
| --- |
| La Real Sociedad del Reino Unido define a la Biología Sintética (BS) como “…un área emergente de la investigación que puede ser descrita en un sentido amplio como el diseño y construcción de nuevos y artificiales procesos biológicos, organismos o dispositivos o el rediseño de sistemas biológicos existentes”; el Grupo de expertos de alto nivel de la Comisión Europea señala que BS “es la ingeniería de la biología: La síntesis de sistemas complejos biológicamente basados (o inspirados), que despliegan funciones que no existen en la naturaleza. Esta perspectiva desde la ingeniería puede aplicar a todos los niveles de la jerarquía de estructuras biológicas – desde el nivel molecular hasta células completas, tejidos y organismos - . En esencia, la biología sintética permitirá el diseño de ‘sistemas biológicos’ en forma racional y sistemática”La mayor área de oportunidad para México en materia de biología sintética (BS) y biotecnología reside en el estudio y aprovechamiento de nuestra biodiversidad a través del uso y desarrollo de tecnologías modernas. Por lo que en el caso de México, la BS debe estar basada en el uso, aprovechamiento sustentable y conservación de la biodiversidad nacional.Los tres principales productos de la BS se pueden agrupar en las siguientes categorías: 1) Las sustancias o principios activos comerciales que antes de la BS se obtenían por medio de síntesis química o que se aislaban de fuentes naturales como los extractos de plantas o del cultivo de microorganismos. Ahora estos mismos productos son obtenidos de manera más eficiente por medio de la BS y generalmente incluyen el uso confinado de microorganismos modificados con circuitos genéticos sintéticos. El uso y comercialización de los productos resultantes, están en su mayoría, ya normados por instancias reguladoras del Gobierno dependiendo del sector que se trate, como por ejemplo la COFEPRIS para productos relacionados con el área de salud. Los microorganismos que sean cultivados y esterilizados de manera confinada tienen una probabilidad menor de representar un riesgo a la biodiversidad.2) El producto mismo es el organismo modificado con BS y cuya finalidad sea liberarlo al medio ambiente porque se requiere de su cultivo o crecimiento en grandes extensiones como las plantas, microalgas u organismos para fines de bioremediación *in-situ* o bioplaguicidas para el manejo de enfermedades del suelo***.*** Al construir organismos con las estrategias de la BS, se tiene la posibilidad de diseñar a estos organismos para que se minimicen algunos de los riesgos visualizados en los organismos genéticamente modificados (OGMs) actuales. Por ejemplo al hacer que las modificaciones sean de manera cis-génica (haciendo ingeniería con los mismos genes del organismo sin insertar material genético exógeno) o bien que los genes o secuencias insertadas sean modificados en comparación con su fuente natural y se hagan compatibles a la secuencia genética del organismo receptor. Aunque los riesgos ambientales podrían ser menores que en los OGMs actuales se sugiere que su regulación se analice caso por caso considerando el organismo modificado y el producto generado por BS. Estos organismos también podrían obtenerse por procesos de ingeniería genética convencional.3) Organismos rediseñados completamente desde la totalidad de su genoma. Este escenario se prevé como algo que va a suceder a futuro e inicialmente se incluirán solo a organismos unicelulares con fines científicos y cultivados en ambientes confinados. En este caso se sugiere una apertura y transparencia para que los investigadores e instituciones declaren sus proyectos y productos. Un comité de riesgos pudiera estar monitoreando este tipo de proyectos para analizar sus posibles implicaciones en el medio ambiente\*. Estas aplicaciones aún no existen.La BS comparada con la ingeniería genética convencional es un proceso más eficiente, potencialmente predictivo y robusto, cuya finalidad es:a) “obtención de organismos con sistemas biológicos naturales rediseñados (donde se incluyen la inserción de genes con nuevas secuencias), así como de compuestos químicos, productos o materiales que contribuyan al bienestar, seguridad, desarrollo y sostenibilidad de la sociedad ” b) “mejorar la eficiencia de procesos biotecnológicos”La generación de componentes (diseños de nuevas secuencias génicas, promotores, etc.) y productos de la BS debe tratarse en forma casuística, y en función de los nichos específicos de uso y aplicación.Como interacciones indirectas se debe reconocer que el uso de la BS potencialmente podría disminuir la presión sobre ciertas especies de vida silvestre, obteniendo de manera sintética productos que actualmente provienen de ejemplares de especies en riesgo.Ejemplos de áreas de oportunidad que podrían ser subsanadas con la BS incluyen:- Conservación de la biodiversidad: menor presión sobre las especies de interés- Restauración de ecosistemas y poblaciones de especies.Potenciales riesgos:- La introducción de organismos vivos diseñados bajo modelos biológicos pero diferentes de los existentes, puede representar una ventaja o una desventaja porque aunque se asegura la predictibilidad en estos nuevos productos, los sistemas biológicos conocidos no cumplen con leyes de predictibilidad, lo que genera incertidumbre, por lo tanto se pueden generar efectos no esperados sobre la biodiversidad. En conclusión: las técnicas de la BS sí pueden ser aplicadas para contribuir a la conservación de la biodiversidad, sin embargo esto puede generar también situaciones que podrían comprometer el uso sostenible de la biodiversidad y/o el equilibrio ecológico.Como ejemplo para ilustrar este tipo de situaciones puede referirse a tema de los biocombustibles. Se supone que la generación de biocombustibles por algas puede disminuir la presión sobre los (agro) ecosistemas, sin embargo, las elevadas demandas de biomasa podrían llegar a ser un problema para el mantenimiento de estos sistemas productivos en el mediano y largo plazo, aunque es claro que se disminuye la presión sobre los rezagos de combustibles fósiles existentes. |

1. **Similitudes y diferencias entre organismos vivos modificados (de acuerdo a la definición del Protocolo de Cartagena) y organismos, componentes, y productos de biología sintética;**

|  |
| --- |
|  |
| Los organismos vivos modificados (OVM) fueron inicialmente modificados a partir del material genético original de otras especies de organismos y en ocasiones insertando grandes regiones de ADN, las que además del material genético de interés, también podían incluir a otras regiones de ADN con funciones no caracterizadas. Los avances metodológicos han permitido el diseño y modificación del material genético a insertarse en un organismo. Dicho diseño podría incluir la mejora de las características de este material, por ejemplo, hacerlo compatible con el material genético del organismo receptor o bien modificar con precisión una sola base para que la proteína resultante solo sea diferente en un solo aminoácido y con esto se pierda o cambie su función. Es posible que muchos biotecnólogos que se han actualizado para hacer uso de las innovaciones tecnológicas y de bioinformática para hacer las modificaciones genéticas, sigan prefiriendo identificarse y decir que hacen ingeniería genética. Sin embargo la nueva generación de tecnólogos es más propensa a identificarse y a adoptar el término de BS. Estos tecnólogos modernos tienen claro que es posible modificar un organismo diseñando completamente su genoma desde cero. En resumen, las nuevas herramientas de la biotecnología moderna y genómica auxiliadas con bioinformática y con enfoques transdisciplinarios, han permitido el surgimiento de la BS y el cambio del término usado es más bien debido a un cambio generacional y al potenciamiento de la biotecnología moderna.El proceso de la BS, sus productos, componentes y el enfoque de su diseño incluyen una mayor eficiencia, precisión, composición, control de función y predictibilidad de desempeño en comparación con los procesos de biotecnología moderna para obtener OVM, lo que en consecuencia puede ***reducir la incertidumbre*** y permitir reaccionar con mayor eficacia ante los posibles efectos adversos en la conservación y utilización sostenible de la diversidad biológica en el probable medio receptor. Muchos de los diseños de organismos por BS incluyen elementos para evitar su adaptación fuera de las condiciones de cultivos deseados, por ejemplo; metabolizar solo un determinado sustrato o contener mecanismos de eliminación del (los) o los gene(s) cuando estos no sean necesarios para la función diseñada. Actualmente los organismos y componentes desarrollados mediante BS, pueden considerarse como OVMs ya que su desarrollo involucra herramientas perfeccionadas de la biotecnología moderna en el marco del Protocolo de Cartagena. |

1. **Adecuación de los instrumentos regulatorios nacionales, regionales y/o internacionales para regular a los organismos vivos modificados y organismos, componentes y productos derivados de la Biología Sintética;**

|  |
| --- |
|  |
| El marco normativo nacional vigente en materia de organismos vivos modificados puede utilizarse para los componentes de la BS. El aporte técnico de la BS radica en el elemento de diseño y modelaje que permite aumentar la predictibilidad y disminuir la incertidumbre que los desarrollos biotecnológicos podrían tener. El elemento de diseño, por ejemplo, puede incluso proveer de una estructura más adecuada para evaluar de mejor manera las implicaciones de la tecnología en cuestión. Legalmente los productos OGM y BS son equivalentes por su origen en técnicas de biotecnología moderna.En la actualidad existen los canales comerciales legales para el intercambio, distribución y comercialización de componentes genéticos (secuencias de DNA sintetizadas *in-vitro*) y organismos derivados de la BS. Estos canales son los mismos que se usan para distribuir oligonucleótidos, ADN sintético y organismos de repositorios certificados. Estos canales funcionan a nivel nacional o internacional (movimientos transfronterizos) de acuerdo a la regulación que rige la movilización de componentes y productos similares. El marco regulatorio de OGM-OVM puede incluir a BS en sentido amplio, aunque sus diferencias técnicas pueden establecer nuevos escenarios susceptibles de ser regulados.También existen ya instrumentos internacionales para tratar de vigilar y controlar usos no adecuados de los sistemas biológicos, independientemente de la manera de obtenerlos (ingeniería genética, cruzas convencionales, mutaciones, etc.), como es el caso de la *Convención sobre la prohibición del desarrollo, la producción y el almacenamiento de armas bacteriológicas (biológicas) y toxínicas y sobre su destrucción,* que bien pueden abarcar los casos que se generen por BS u otras estrategias. |

1. **Definición operativa de biología sintética incluyendo criterios de inclusión y de exclusión;**

|  |
| --- |
|  |
| * Todos los desarrollos de BS se establecen en un sistema vivo, que generará el producto deseado.
* Todo organismo generado por BS es producido con herramientas de la biotecnología moderna, sin embargo son utilizadas otras disciplinas para poder llegar a este fin (bioinformática, nanotecnología, física, sistemas microfluídicos, componentes robóticos artificiales, etc.)
* Se generan diseños a partir de modelos naturales ya existentes.
* Es un proceso en donde el diseño racional es fundamental.
* Incluye el uso de moléculas que no se asocian comúnmente a los sistemas biológicos pero que existen en la naturaleza y otras diseñadas artificialmente y que aún no sea han descrito en la naturaleza (xenobiología).
* La BS no debe considerase como una ciencia nueva, tampoco es una teoría biológica moderna. Se trata de una estrategia científica de desarrollo de organismos y productos.

La biología sintética es una estrategia científica que combina conocimientos de diversas disciplinas como la biología molecular, bioquímica, ingeniería de sistemas, genómica, diseño de proteínas, evolución dirigida, ingeniería genética, nanotecnología, matemáticas, física, cibernética, mecatrónica, biónica, etc., y el uso de metodologías modernas (incluyendo ingenierías y ciencias exactas), lo que integra, diseña y construye sistemas biológicos (organismos, moléculas, etc,) artificiales y rediseña sistemas biológicos ya existentes en la naturaleza. El objetivo de la BS es diseñar sistemas biológicos artificiales y rediseñar sistemas ya existentes en la naturaleza. Incluye, por ejemplo, el diseño y construcción de nuevas entidades biológicas, como enzimas, células y circuitos genéticos, de los cuales se tendrá un mayor control en el diseño, caracterización y construcción, llegando a lograr un sistema más predecible y controlado de sus funciones, incluyendo, por ejemplo, estrategias de contención para minimizar los posibles efectos adversos en la conservación y utilización sostenible de la diversidad biológica.  |

1. **Beneficios y riesgos potenciales de organismos, componentes y productos derivados de técnicas de biología sintética para la conservación y el uso sostenible de la biodiversidad y efectos relacionados con la salud humana y aspectos socioeconómicos, relevantes al mandato del Convenio y sus Protocolos.**

|  |
| --- |
|  |
| Los posibles beneficios y los posibles riesgos deben ser evaluados casuísticamente. Los organismos derivados de BS entran al marco regulatorio vigente aplicable a los OVM, desde su uso confinado hasta su eventual comercialización. Además se debe considerar el marco de acceso a recursos genéticos. ***Potenciales beneficios***Si México quiere ser competitivo en BS, deberá enfocarse en aprovechar el potencial biotecnológico de su herencia cultural y natural. En cada una de las especies endémicas de México existen numerosas biopartes útiles para la adaptación a climas y ambientes específicos. Estas biopartes pueden ser aplicadas en el desarrollo de tratamientos contra enfermedades infecciosas o crónicas, para la producción de químicos de importancia industrial, en procesos de biorremediación o para la obtención de variedades vegetales capaces de adaptarse a ciertas condiciones ambientales. * Los productos resultantes de la BS son más precisos que los obtenidos por síntesis química ya que las enzimas de los organismos involucran alta especificidad del producto, al grado de esteroisomería, eliminando con esto la obtención de subproductos que normalmente tienen efectos contrarios, adversos o indeseables en el organismo en caso de que se apliquen a la salud o alimentación.
* Los productos obtenidos por BS pueden ser compatibles con el ambiente ya que incluye un diseño de producción sustentable (ecológicamente) basado en bioprocesos que hacen uso de la biomasa para que los procesos productivos se inserten dentro de los ciclos naturales de los elementos como el carbono y nitrógeno.
* El uso de la BS traerá como beneficio una sustitución en la demanda de ciertos productos derivados de especies en peligro de extinción o podrá disminuir la presión y extinción de la biodiversidad por la extensión de monocultivos.
* Los componentes, partes, módulos y sistemas sintéticos no son capaces de funcionar de manera aislada o generalmente no están diseñados para ello y en cambio requieren ser insertados en un organismo para funcionar.
* Los organismos creados por BS por principio, concepto y diseño deben estar compuestos por sus mínimos componentes con lo que, además de los sistemas de control para limitar su existencia, deben ser menos capaces para competir con los organismos naturales ya que por su constitución mínima tienen menos capacidad adaptativa, competitiva y evolutiva.

Las áreas de oportunidad para México en BS se resumen en 4 grandes rubros: salud, energía, agricultura, medio ambiente e industria química:* A través de los organismos resultantes de la BS se pueden obtener compuestos químicos, productos o materiales de manera más amigable con el ambiente.
* Con los organismos resultantes de la BS la industria química puede trasladar parte de su operación a un concepto de “química verde”.
* Con los organismos resultantes de la BS se pueden adecuar bioprocesos para utilizar residuos que pueden ser reciclables.
* La obtención de compuestos naturales vía organismos resultantes de la BS puede generar insumos inocuos a la industria farmacéutica y alimenticia.

***Potenciales Riesgos***De forma complementaria a la identificación de los posibles beneficios es importante considerar los riesgos que pueden traer estas alternativas y por ello surge la necesidad de hacer evaluaciones de riesgo que permitan, entre otros aspectos, determinar con un buen nivel de certidumbre las ventajas y/o desventajas de cada uno de los desarrollos que se pretendan poner a disposición.Para ello, podría considerarse en un inicio aproximar los riesgos a partir de las cuatro áreas de investigación considerando por ejemplo propuestas como la de Dana y colaboradores (2012) para el caso de microorganismos: 1) estudiar las diferencia fisiológicas entre organismos naturales y sintéticos y como estas podrían afectar su interacción con el entorno; 2) considerar cómo microorganismos que pudieran sobrevivir en ambientes receptores pudieran alterar los hábitats, cadenas tróficas o la biodiversidad; 3) estudiar la tasa en la que un microrganismo sintético y su material genético pueden evolucionar y adaptarse para determinar si el organismo pudiera persistir en ambientes naturales; 4) estudiar las posibilidades de flujo génico, particularmente en microrganismo que tienen una gran habilidad de transferir material genético.Por otro lado, es importante tomar en cuenta que en el caso de aplicaciones dirigidas a la restauración de ecosistemas, poblaciones de especies de interés, o la producción de compuestos químicos basados en los existentes en la naturaleza, podrían generar cambios en la aplicación de políticas públicas existentes, en particular en temas de conservación y esto podría tener efectos a nivel socioeconómico, por lo que estos cambios y efectos deberían ser evaluados para la toma de decisiones.Al respecto también es importante considerar que dado que se trata de sistemas biológicos, éstos están también sujetos a la selección natural. Si los organismos producto de la BS son organismos mínimos, carecerán de la diversidad genética necesaria para adaptarse fuera de los sistemas controlados en los que se ha desarrollado y diseñado.*Bibliografía:*Dana GV, Kuiken T, Rejeski D, Snow AA. 2012. Four steps to avoid a synthetic-biology disaster. Nature, 483: 29 |

1. **Mejores prácticas sobre evaluación de riesgo y regímenes de monitoreo utilizados actualmente por las Partes del Convenio y otros Gobiernos, incluyendo movimientos transfronterizos, para informar a aquellas partes que no poseen mecanismos de evaluación nacional o regímenes de monitoreo o se encuentran en el proceso de revisión de sus regímenes actuales.**

|  |
| --- |
|  |
| * Respecto al desarrollo de procedimientos de análisis de riesgo (evaluación, gestión y comunicación del riesgo) específicos a productos derivados de la BS, se considera que los protocolos actuales de evaluación de riesgo para OVMs son aplicables en muchos casos a los productos derivados de la BS. Sin embargo, el principio de “caso por caso” debe ser seguido para afinar los procedimientos de desarrollos futuros derivados de la BS.
* Ya existen guías para la evaluación de riesgo ambiental de Organismos Genéticamente Modificados diseñadas para un contexto Latinoamericano (incluyendo por ejemplo: si el ambiente receptor es centro de origen). Estas guías están modificadas por un grupo de expertos en análisis de riesgo para evaluar productos derivados de la BS.
* Podría existir un proceso de auto regulación de los investigadores en uso confinado.
* Se debe fomentar el desarrollo de códigos de conducta.
* Desarrollar esquemas para el uso responsable de certificación de la tecnología.
* Responsabilidad social que permita generar una declaración de principios y trabajo.
* Valorar el proceso de honestidad de los promotores y desarrolladores de la tecnología, ya que modificaciones demasiado sutiles podrían no ser declaradas y difícilmente podrían ser evidenciadas.
* Se deben prever esquemas de buenas prácticas para proveedores del servicio de síntesis genómica.
* Se deben desarrollar esquemas de identificación y monitoreo.

Es fundamental que las evaluaciones de riesgo se realicen caso por caso. Se retoman a continuación algunas de las ideas sobre aspectos a considerar en relación a la evaluación de riesgos de desarrollos de la biología sintética. Muchas de ellas provienen casi textualmente o surgen de reflexiones derivadas de la información contenida en la opinión preliminar II en biología sintética sobre aspectos de metodologías de evaluación del riesgo y aspectos de seguridad (safety)” emitida por Comités Científicos Europeos (SCHER, SCENIHR y SCCS, 2014) a la Comisión Europea (para mayor detalle, referirse al citado documento):* Se sugiere que las metodologías de evaluación de riesgo para desarrollos de la BS sean revisados regularmente, debido a la rapidez en la que evoluciona dicha tecnología (SCHER, SCENIHR y SCCS, 2014).
* De inicio el marco de evaluación de riesgos para desarrollos de la BS puede ser abordado utilizando las metodologías existentes para la evaluación de riesgo de OGM, sin embargo hay casos en los que nuevas aproximaciones y metodologías serán necesarias, debido entre otros, a la complejidad y la posible existencia de propiedades emergentes de este tipo de sistemas. En muchos casos las evaluaciones de riesgo presentan un reto, debido a la falta de comparadores adecuados para estas evaluaciones. (SCHER, SCENIHR y SCCS, 2014)
* Dentro de los aspectos a considerar de las metodologías de evaluación de riesgo existentes propuestos por los Comités Científicos Europeos, para su aplicación en el contexto de desarrollos de la BS incluyen algunos puntos como (SCHER, SCENIHR y SCCS, 2014):
	1. Asegurar que los métodos de evaluación de riesgos avancen en paralelo con los avances en la BS.
	2. Estructurar, estandarizar y hacer más eficaces los mecanismos para someter datos sobre modificación genética y la información sobre partes genéticas para los evaluadores de riesgo.
	3. Apoyar que la información específica y relevante sobre partes, aparatos y sistemas se comparta con los evaluadores.
	4. Apoyar la caracterización de la función biológica de las partes y el desarrollo de herramientas computacionales que puedan predecir las propiedades emergentes de este tipo de organismos.
* Existen esfuerzos de caracterización y clasificación de las causas que pueden llevar a fallas en desarrollos de la biología sintética. Si bien estas aproximaciones van aparentemente dirigidas a poder realizar cada vez un diseño más minucioso de este tipo de organismos, y evitar efectos “funcionales secundarios” indeseados, este tipo de aproximaciones de caracterización de los distintos niveles de “contexto”, pueden ser útiles para el proceso de evaluación de riesgo (ver Cardinale y Arkin, 2012).
* Es muy importante asegurar la capacitación continua de los evaluadores.
* Es importante considerar que hasta hoy existen muchas experiencias en evaluación de riesgo de especies de tipo agrícola; la BS pone de manifiesto la necesidad y urgencia de destinar recursos (monetarios, de capacitación e investigación) en el desarrollo de metodologías de evaluación de riesgo o en la modificación de las ya existentes, para adecuarlas a los casos con microrganismos, que seguramente estarán entre los productos de BS disponibles más pronto.

*Bibliografía:*Cardinale S Arkin AP. 2012. Contextualizing context for synthetic biology – indentifying causes of failure of synthetic biological systems. Biotechnol. J, 7: 856-866.SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks), SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), Synthetic Biology II - Risk assessment methodologies and safety aspects, Opinion, December, 2014. |

**vii. El grado en que los arreglos institucionales constituyen un marco para regular la Biología Sintética.**

|  |
| --- |
|  |
| Como área estratégica de la biotecnología, la BS debe ser un motor de innovación y competitividad para la industria. Para esto, será indispensable la elaboración de políticas públicas que generen el ambiente adecuado para su desarrollo. La formulación de políticas públicas en temas científicos y tecnológicos debe ser establecida en el marco de una sociedad del conocimiento, donde los encargados de establecerlas consideren la opinión de grupos interdisciplinarios de expertos en concordancia con las realidades nacionales. Es necesario mejorar la comunicación entre científicos, empresarios, legisladores y miembros de la sociedad civil para alcanzar acuerdos que fortalezcan el desarrollo de la BS y de la biotecnología como factores indispensables para el desarrollo sustentable.Para efectos de Gobernanza relacionada con los productos BS, se deben ponderar dentro del universo de recursos genéticos (RG). Tal y como ocurre con otro tipo de RG, los RGS necesitan ser manejados con seguridad y con manejo de riesgos para la salud humana, y la biodiversidad. Existe también la necesidad de poner en operación medidas de trazabilidad en movimientos transfronterizos y establecer formas de propiedad que promuevan su acceso de los recursos y su conocimiento asociado y permitan la repartición de beneficios en el marco del Protocolo de Nagoya. |