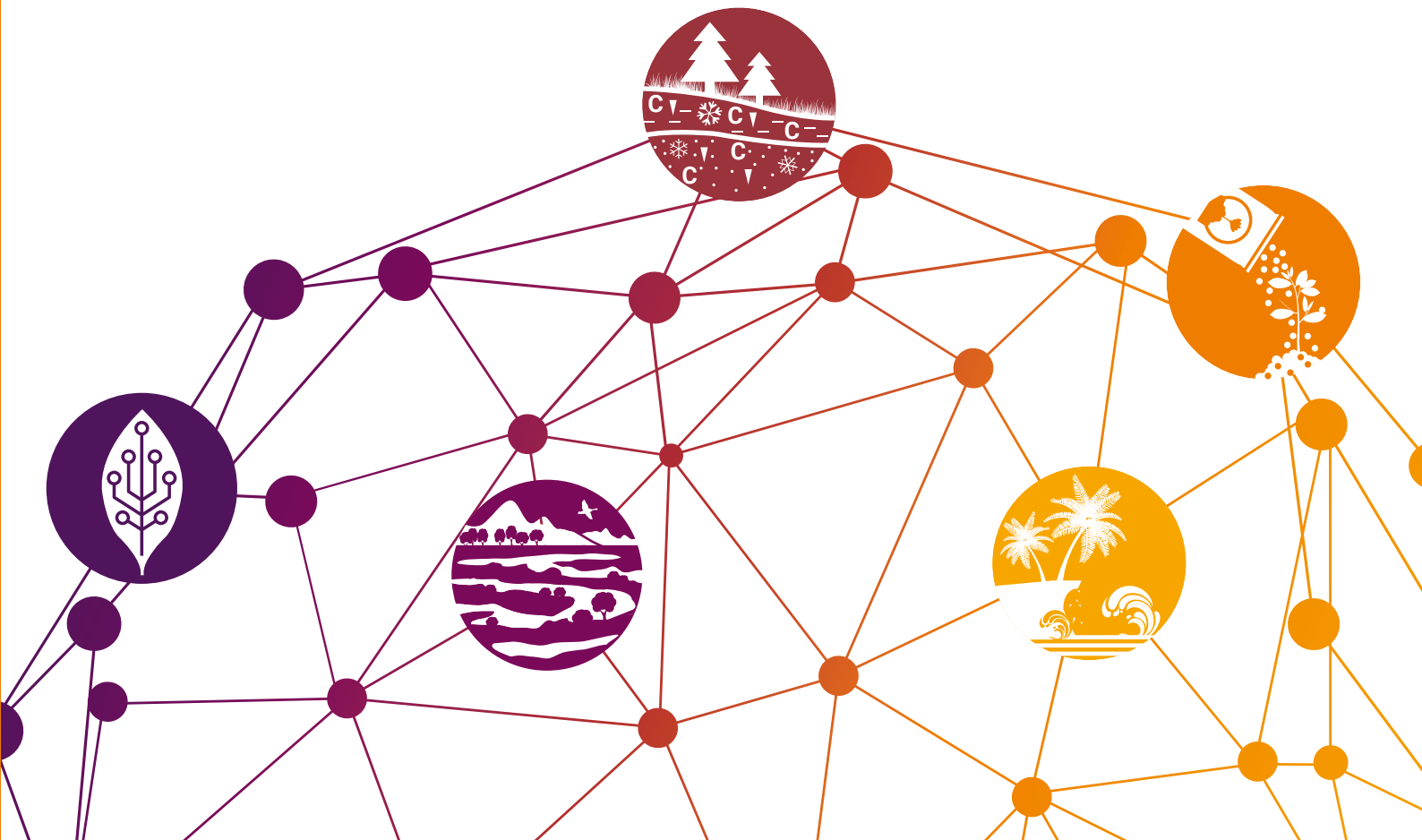


# FRONTERAS 2018/19

Nuevos temas de interés ambiental



© 2019 Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente  
ISBN: 978-92-807-3740-0  
Núm. de trabajo: DEW/2224/NA

### **Descargo de responsabilidad**

La presente publicación puede reproducirse íntegra o parcialmente y en cualquier formato con fines educativos o sin ánimo de lucro sin el permiso específico del titular de los derechos de autor, siempre y cuando se cite la fuente. ONU Medio Ambiente agradecería recibir una copia de cualquier publicación que emplee este documento como fuente.

No se podrá utilizar la presente publicación para la reventa o con cualquier otro fin comercial sin la obtención previa de un permiso por escrito de ONU Medio Ambiente. Las solicitudes de autorización, acompañadas de una declaración del propósito y la extensión de la reproducción, deben dirigirse a: Director de la División de Comunicaciones de ONU Medio Ambiente, P. O. Box 30552, Nairobi, 00100, Kenya.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no suponen juicio alguno de ONU Medio Ambiente sobre la condición jurídica de ninguno de los países, territorios o ciudades mencionados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras. Para obtener indicaciones generales sobre el uso de los mapas contenidos en las publicaciones, visite <https://www.un.org/Depts/Cartographic/english/htmain.htm>.

La mención de una empresa o producto comercial en este documento no implica aprobación por parte de ONU Medio Ambiente. No está permitido el uso de la información de este documento relativa a productos patentados con fines publicitarios.

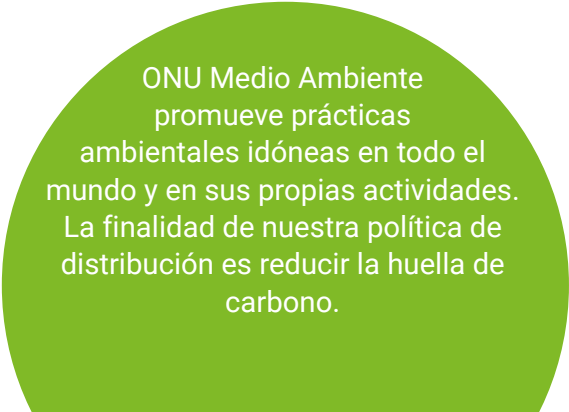
© Mapas, fotografías e ilustraciones según se especifica.

### **Referencia bibliográfica recomendada**

PNUMA (2019). Fronteras 2018/19. Nuevos temas de interés ambiental. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, Nairobi.

### **Producción**

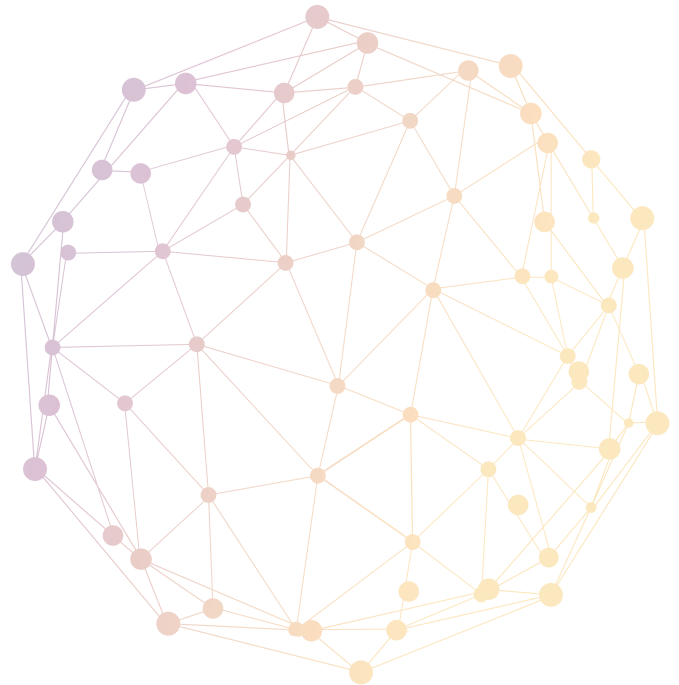
División de Ciencias  
ONU Medio Ambiente  
P. O. Box 30552  
Nairobi, 00100, Kenya  
Tel.: (+254) 20 7621234  
Correo electrónico: [publications@unenvironment.org](mailto:publications@unenvironment.org)  
Sitio web: [www.unenvironment.org/es](http://www.unenvironment.org/es)



ONU Medio Ambiente  
promueve prácticas  
ambientales idóneas en todo el  
mundo y en sus propias actividades.  
La finalidad de nuestra política de  
distribución es reducir la huella de  
carbono.

# FRONTERAS 2018/19

Nuevos temas de interés ambiental





# Índice

|   |  |           |
|---|--|-----------|
|   | Prólogo  | 7         |
|   | Agradecimientos  | 8         |
|    | <b>Biología sintética: rediseñar el medio ambiente</b>   | <b>10</b> |
|   | Oportunidades y retos  | 10        |
|   | Reescribir el código de la vida  | 12        |
|   | Redefinición de aplicaciones: del laboratorio al ecosistema  | 16        |
|   | Innovar con sensatez   | 18        |
|   | Bibliografía   | 20        |
|    | <b>Conectividad ecológica: un puente para preservar la biodiversidad</b>   | <b>24</b> |
|   | Reconexión de ecosistemas fragmentados   | 24        |
|   | Las fuerzas de fragmentación   | 26        |
|   | Promoción de soluciones de conectividad  | 30        |
|   | Fijar metas para la conectividad del futuro  | 32        |
|   | Bibliografía   | 34        |
|    | <b>Turberas del permafrost: pérdida de terreno en un mundo cada vez más cálido</b>                                   | <b>38</b> |
|   | Aceleración del cambio en el Ártico  | 38        |
|   | Deshielo del permafrost, descomposición de las turberas e interacciones complejas                                    | 40        |
|   | Creciente sensibilización acerca de las turberas del permafrost  | 44        |
|   | Prioridades de conocimiento y ampliación de redes  | 46        |
|   | Bibliografía   | 48        |
|  | <b>La fijación de nitrógeno: de la contaminación por el ciclo del nitrógeno a la economía circular del nitrógeno</b> | <b>52</b> |
|   | El reto mundial del nitrógeno  | 52        |
|   | Qué sabemos y qué sabemos que desconocemos del nitrógeno   | 54        |
|   | Fragmentación de las políticas y soluciones de la economía circular  | 58        |
|   | De cara a un enfoque internacional holístico del nitrógeno   | 60        |
|   | Bibliografía   | 62        |
|  | <b>Inadaptación al cambio climático: evitar las trampas de la senda evolutiva</b>                                    | <b>66</b> |
|   | Definición de la adaptación y la inadaptación al contexto del cambio climático                                       | 66        |
|   | La inadaptación a escala   | 68        |
|   | Evitar la inadaptación en un futuro limitado por los 1,5 °C  | 73        |
|   | Bibliografía   | 74        |



# Prólogo



En la primera década del siglo xx, los químicos alemanes Fritz Haber y Carl Bosch desarrollaron un método para producir nitrógeno sintético barato a mayor escala. Su invento estimuló la producción masiva de fertilizantes nitrogenados, que transformó la agricultura mundial y también marcó el inicio de nuestra prolongada intromisión en el balance de nitrógeno de la Tierra. Se calcula que todos los años se pierden en el medio ambiente unos 200.000 millones de dólares de los Estados Unidos de nitrógeno reactivo, el cual degrada nuestros suelos, contamina nuestro aire y provoca la propagación de «zonas muertas» y floraciones tóxicas de algas en nuestros cursos de agua.

No resulta sorprendente que muchos científicos sostengan que la era geológica actual debería denominarse oficialmente «el Antropoceno». En tan solo unos decenios, la humanidad ha provocado que las temperaturas mundiales aumenten a un ritmo 170 veces superior al natural. También hemos modificado deliberadamente más del 75% de la superficie terrestre del planeta y alterado de forma permanente el caudal de más del 93% de los ríos del mundo. No solo estamos causando cambios radicales en la biosfera; ahora también somos capaces de reescribir —e incluso crear de la nada— nada menos que los componentes fundamentales de la vida.

Año tras año, una red de científicos, expertos e instituciones de todo el mundo colaboran con ONU Medio Ambiente en el descubrimiento y el análisis de nuevos temas que tendrán efectos profundos en la sociedad, la economía y el medio ambiente. Algunas de esas cuestiones están relacionadas con tecnologías novedosas que tienen aplicaciones asombrosas y riesgos inciertos, mientras que otras son perennes, como la fragmentación de los paisajes silvestres y el deshielo de suelos que llevan mucho tiempo congelados. Otro de esos temas —la contaminación por nitrógeno— es la consecuencia imprevista de decenios de actividad humana en la biosfera. En el último de los temas analizados, la inadaptación al cambio climático, se destaca que no hemos sabido adaptarnos de manera apropiada al mundo cambiante en el que vivimos.

También hay buenas noticias. Como podrá apreciar en las páginas siguientes, está comenzando a surgir un enfoque holístico para hacer frente al reto mundial de la gestión del nitrógeno. En China, la India y la Unión Europea se observan nuevas iniciativas prometedoras dirigidas a reducir las pérdidas y mejorar la eficiencia de los abonos nitrogenados. En última instancia, la recuperación y el reciclaje del nitrógeno y de otros nutrientes y materiales valiosos pueden ayudarnos a cultivar de forma limpia y sostenible, sello distintivo de una economía verdaderamente circular.

Las cuestiones analizadas en *Fronteras* deberían servir para recordarnos que, cada vez que interferimos con la naturaleza —ya sea a escala mundial o a nivel molecular—, nos arriesgamos a generar efectos de larga duración en nuestro hogar: el planeta. No obstante, si actuamos con previsión y trabajamos juntos, podemos anticiparnos a estas cuestiones y concebir soluciones útiles para todos, incluidas las generaciones posteriores.

Joyce Msuya  
Directora Ejecutiva Interina  
Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente

# Agradecimientos

## Biología sintética: rediseñar el medio ambiente

### Autores principales

Bartłomiej Kolodziejczyk, H2SG Energy Pte. Ltd. Singapur  
Natalie Kofler, Instituto Yale de Estudios Biosféricos, Connecticut (Estados Unidos)

### Colaboradores y revisores

Marianela Araya, Convenio sobre la Diversidad Biológica, Montreal (Canadá)  
James Bull, Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad de Texas en Austin, Texas (Estados Unidos)  
Jackson Chamber, Departamento de Estadística Biológica y Biología Computacional de la Universidad de Cornell, Nueva York (Estados Unidos)  
Chen Liu, Departamento de Estadística Biológica y Biología Computacional de la Universidad de Cornell, Nueva York (Estados Unidos)  
Yongyuth Yuthavong, Organismo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico de Tailandia, Pathumthani (Tailandia)

## Conectividad ecológica: un puente para preservar la biodiversidad

### Autor principal

Gary Tabor, Centro de Conservación del Paisaje a Gran Escala, Montana (Estados Unidos)

### Colaboradores y revisores

Maya Bankova-Todorova, Fondo Mohamed bin Zayed para la Conservación de las Especies, Abu Dabi (Emiratos Árabes Unidos)  
Camilo Andrés Correa Ayram, Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt, Bogotá (Colombia)  
Letícia Couto Garcia, Universidad Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (Brasil)  
Valerie Kapos, Centro Mundial de Vigilancia de la Conservación de ONU Medio Ambiente, Cambridge (Reino Unido)  
Andrew Olds, Escuela de Ciencia e Ingeniería de la Universidad de Sunshine Coast, Maroochydore (Australia)  
Ileana Stupariu, Facultad de Geografía de la Universidad de Bucarest (Rumania)

## Turberas del permafrost: pérdida de terreno en un mundo cada vez más cálido

### Autor principal

Hans Joosten, Universidad de Greifswald/Greifswald Mire Centre, Greifswald (Alemania)

### Colaboradores y revisores

Dianna Kopansky, ONU Medio Ambiente, Nairobi (Kenya)  
David Olefeldt, Facultad de Ciencias Agrícolas, Biológicas y Ambientales, Universidad de Alberta, Edmonton (Canadá)  
Dmitry Streletskiy, Departamento de Geografía de la Universidad George Washington, Washington D. C. (Estados Unidos)

## La fijación de nitrógeno: de la contaminación por el ciclo del nitrógeno a la economía circular del nitrógeno

### Autores principales

Mark Sutton, Centro de Ecología e Hidrología, Edimburgo (Reino Unido)  
Nandula Raghuram, Universidad Guru Gobind Singh Indraprastha, Nueva Delhi (India)  
Tapan Kumar Adhya, Instituto Kalinga de Tecnología Industrial, Bhubaneswar, Odisha (India)

### Colaboradores y revisores

Jill Baron, Servicio Geológico de los Estados Unidos, Colorado (Estados Unidos)  
Christopher Cox, ONU Medio Ambiente, Nairobi (Kenya)  
Wim de Vries, Universidad y Centro de Investigación de Wageningen, Wageningen (Países Bajos)  
Kevin Hicks, Instituto del Medio Ambiente de Estocolmo, York (Reino Unido)  
Clare Howard, Centro de Ecología e Hidrología, Edimburgo (Reino Unido)  
Xiaotang Ju, Facultad de Recursos Agrícolas y Ciencias Ambientales de la Universidad Agrícola de China, Beijing (China)  
David Kanter, Facultad de Arte y Ciencia de la Universidad de Nueva York, Nueva York (Estados Unidos)  
Cargele Masso, Instituto Internacional de Agricultura Tropical, Ibadan (Nigeria)



**Jean Pierre Ometto**, Instituto Nacional de Investigaciones Espaciales, São José dos Campos (Brasil)  
**Ramesh Ramachandran**, Centro Nacional para la Gestión Sostenible de las Zonas Costeras, Ministerio de Medio Ambiente, Silvicultura y Cambio Climático, Chennai (India)  
**Hans Van Grinsven**, Agencia de Evaluación del Medio Ambiente de los Países Bajos (PBL), La Haya (Países Bajos)  
**Wilfried Winiwarter**, Instituto Internacional de Análisis Aplicados de Sistemas, Laxenburg (Austria)

## **Inadaptación al cambio climático: evitar las trampas de la senda evolutiva**

### **Autor principal**

**Catherine McMullen**, Instituto del Medio Ambiente de Estocolmo, Bangkok (Tailandia)

### **Colaboradores y revisores**

**Thomas Downing**, Alianza Mundial de Adaptación al Clima, Oxford (Reino Unido)  
**Anthony Patt**, Instituto de Decisiones Ambientales, Instituto Federal Suizo de Tecnología, Zúrich (Suiza)  
**Bernadette Resurrección**, Instituto del Medio Ambiente de Estocolmo, Bangkok (Tailandia)  
**Jessica Troni**, ONU Medio Ambiente, Nairobi (Kenya)

### **También deseamos transmitir nuestro profundo agradecimiento a:**

Alexandra Barthelmes y Cosima Tegetmeyer, Instituto de Botánica y Ecología del Paisaje, Greifswald (Alemania); Marin Klinger, Centro Nacional de Datos sobre Nieve y Hielos, Colorado (Estados Unidos); Judith Akoth, Salome Chamanje, David Cole, Nicolien Delange, Angeline Djampou, Philip Drost, Virginia Gitari, Jian Liu, Ariana Magini, Nada Matta, Pauline Mugo, Susan Mutebi-Richards, Shari Nijman, Andreas Obrecht, Samuel Opiyo, Moses Osani, Rajinder Sian, Roxanna Samii, Nandita Surendran y Josephine Wambua, ONU Medio Ambiente.

### **Asesores de producción**

Maarten Kappelle y Edoardo Zandri, ONU Medio Ambiente, Nairobi (Kenya)

### **Equipo de producción**

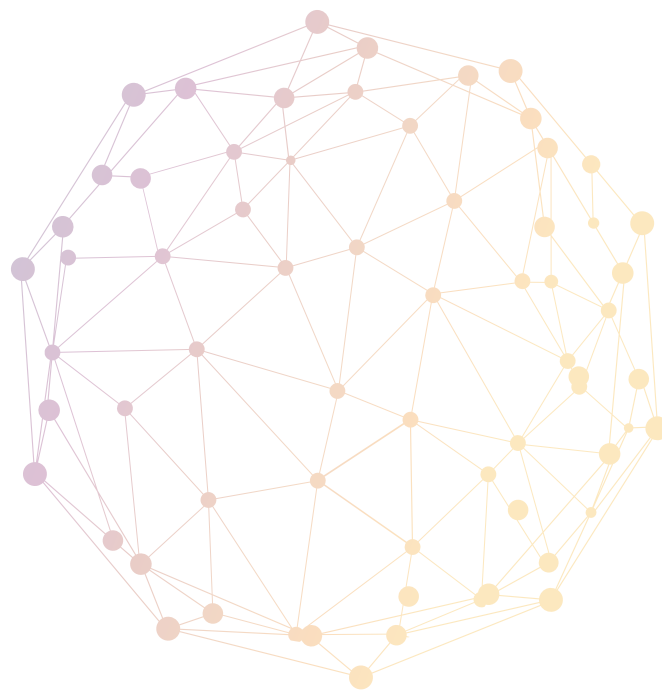
Redactora jefa: Pinya Sarasas, ONU Medio Ambiente  
Asistencia técnica: Allan Lelei, ONU Medio Ambiente  
Correctora: Alexandra Horton, Reino Unido

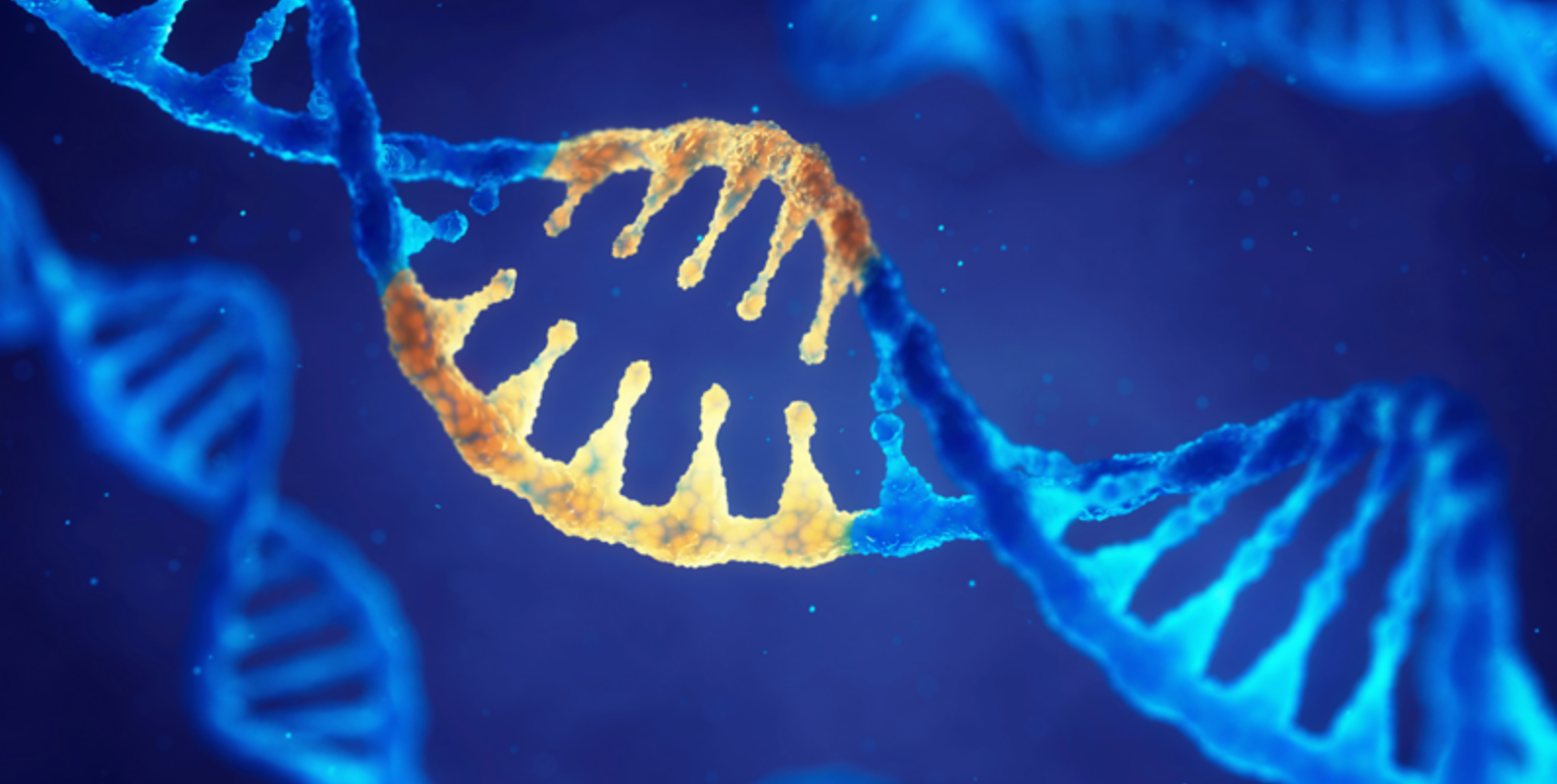
### **Gráficos, diseño y maquetación**

Diseño gráfico: Audrey Ringler, ONU Medio Ambiente  
Cartografía: Jane Muriithi, ONU Medio Ambiente

### **Impresión**

ONUN, Departamento de Servicios de Publicación, Nairobi, con certificación ISO 14001:2004





Fotografía: nobeastsofierce/Shutterstock.com

## Biología sintética: rediseñar el medio ambiente

### Oportunidades y retos

El mundo se enfrenta a retos sin precedentes de cara a un futuro sano y sostenible. La destrucción del hábitat, las especies invasoras y la sobreexplotación están contribuyendo a una pérdida enorme de biodiversidad<sup>1</sup>. Las prácticas insostenibles de la industria extractiva conllevan una carga mayor para el medio ambiente y, por ende, para el bienestar humano. Las enfermedades infecciosas transmitidas por vectores suponen una grave amenaza para la salud mundial<sup>2</sup>. Es probable que el rápido cambio climático provoque la ampliación del alcance geográfico de las enfermedades tropicales y acarree una mayor presión sobre especies y ecosistemas ya debilitados<sup>3</sup>.

Varios de los enfoques concebidos para abordar esos retos —algunos en fase de propuesta, otros ya implementados— comparten una misma estrategia: dependen de la manipulación genética de organismos vivos con vistas a adquirir funciones

que de otro modo no se encuentran en la naturaleza con ánimo de cubrir necesidades del ser humano. Los científicos pueden modificar microorganismos como el *Escherichia coli* mediante la reescritura de su código genético a fin de convertirlos en diminutas fábricas vivas de biocombustible<sup>4</sup>. Tanto la levadura de panadería como el *Escherichia coli* pueden modificarse para producir ácido adípico —una sustancia química derivada del petróleo clave en la fabricación de *nylon*—, con lo que se obtiene una alternativa a la producción dependiente del petróleo<sup>5,6</sup>. La levadura de panadería también puede reprogramarse para obtener un medicamento antipalúdico denominado «artemisinina», cuyo origen suele encontrarse en la planta del ajeno dulce<sup>7</sup>. Se trata de ejemplos de productos que es posible obtener gracias a la tecnología de ingeniería genética avanzada que conocemos como biología sintética.

La mayoría de los productos de biología sintética disponibles en el mercado se han desarrollado como alternativas a productos



El ácido succínico es un producto químico de gran valor que se usa en las industrias alimentaria, farmacéutica y química. El *Basfia succiniciproducens*, en la imagen, es un ácido succínico natural que produce las bacterias que se encuentran en el rumen bovino. Para producirlo a escala industrial se modifica genéticamente con ánimo de aumentar la productividad.

Fotografía: BASF

básicos de gran valor, sobre todo a los que dependen de la cadena de suministro del petróleo o de recursos no renovables<sup>9</sup>. También están ganando terreno en el ámbito de la investigación y en los espacios comerciales las alternativas sintéticas y los sustitutos de sustancias que suelen proceder de la naturaleza<sup>9-12</sup>. Modern Meadow, empresa responsable de la invención de una levadura productora de colágeno, se propone producir una alternativa sostenible al cuero con una textura y propiedades semejantes a las del cuero de origen animal<sup>11</sup>. Asimismo, la biología sintética ha abierto nuevas perspectivas acerca de materiales avanzados con funcionalidades y desempeños novedosos, tales como los materiales con capacidad para autoensamblarse o autorrepararse<sup>13</sup>.

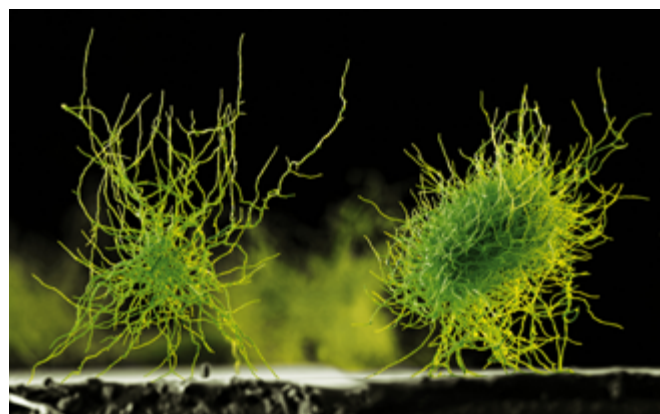
La aparición reciente de las CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas) como herramienta de edición génica ha posibilitado métodos todavía más precisos y asequibles para modificar organismos individuales, sistemas biológicos y genomas completos<sup>14,15</sup>. Las aplicaciones de la biología sintética están progresando de la manipulación de microbios en el laboratorio al diseño de la propagación de especies fuera de entornos controlados con fines específicos. Se han propuesto estrategias consistentes en liberar en el medio ambiente organismos modificados genéticamente con ánimo de alterar de forma permanente la población de determinadas especies y, de ese modo, erradicar vectores de enfermedades, eliminar especies invasoras y dotar de resiliencia a determinadas plantas y animales en peligro<sup>16</sup>.



En el Convenio sobre la Diversidad Biológica se considera que la siguiente definición operativa constituye un punto de partida útil de cara a facilitar las deliberaciones científicas y técnicas de conformidad con el Convenio y sus Protocolos.

La **biología sintética** es un nuevo avance y una nueva dimensión de la biotecnología moderna que combina la ciencia, la tecnología y la ingeniería para facilitar y acelerar la comprensión, el diseño, el rediseño, la fabricación y la modificación de materiales genéticos, organismos vivos y sistemas biológicos<sup>20</sup>.

La liberación deliberada o accidental de organismos modificados genéticamente en el medio ambiente podría tener efectos negativos significativos para la salud tanto del ser humano como del medio ambiente. Utilizar de forma indebida esas tecnologías y no rendir cuentas de sus consecuencias imprevisibles podría dar pie a daños ambientales irreversibles y notables riesgos geopolíticos<sup>17</sup>. Los efectos de la biología sintética, de alcance potencialmente amplio, hacen necesarios métodos de gobernanza y directrices para la investigación que promuevan un uso ético y responsable<sup>18,19</sup>.



El hongo filamentos *Aspergillus niger* produce de forma natural enzimas con valor comercial en las industrias alimentaria y de piensos. El microorganismo se modifica genéticamente para posibilitar la producción a mayor escala de esa enzima. Aumento de 180x.

Fotografía: BASF

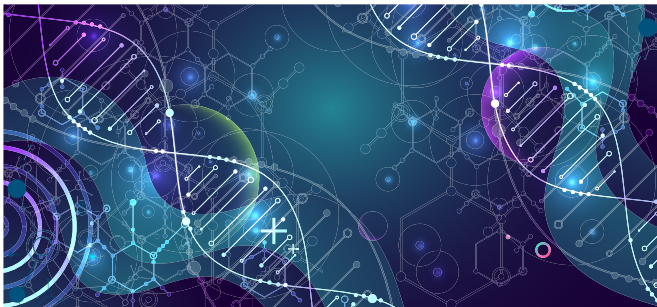
## Reescribir el código de la vida

El desarrollo de técnicas de recombinación del ADN en la década de 1970 supuso un cambio trascendental en el modo en que el ser humano controla los genomas<sup>21</sup>. Las técnicas de secuenciación genética hicieron posible leer y entender los tramos de ADN, con lo que se obtuvo un modelo para diseñar genomas con nuevas expresiones génicas. Las secuencias de ADN pueden reescribirse por completo mediante la eliminación, adición o sustitución de segmentos. Ahora es posible sintetizar y ensamblar químicamente partes enteras de ADN, lo que ha propiciado la creación de vida sintética<sup>22</sup>.

La última herramienta de edición génica, CRISPR-Cas9, ha generado un entusiasmo significativo en la comunidad científica y en la opinión pública. Descrita por primera vez en 2012, CRISPR es más rápida, barata, precisa y eficiente que cualquiera de las herramientas de edición génica anteriores<sup>23,24</sup>. Ha acelerado el proceso de edición, que antes requería varios meses y ahora tan solo unos días<sup>25,26</sup>.

La técnica de edición génica CRISPR-Cas9 se inspira en un sistema de defensa natural con el que determinadas bacterias se protegen contra la invasión vírica<sup>27,28</sup>. En el medio natural, una bacteria puede desplegar la encima Cas9 para recortar el material génico invasivo insertado por un virus, anulando así el ataque eficazmente. Los investigadores han adaptado ese mecanismo para recortar el ADN en cualquier punto. En la edición génica con CRISPR-Cas9, los científicos se sirven de un ARN guía para dirigir la enzima Cas9 a un tramo de ADN concreto. La enzima Cas9 actúa entonces como unas tijeras moleculares, recortando o eliminando el segmento en cuestión. Al aprovechar el proceso natural de reparación del ADN, los investigadores también pueden insertar un segmento de ADN modificado en la cadena alterada<sup>29</sup>.

### Video: La biología sintética



Enlace: <https://www.youtube.com/watch?v=rD5uNAMbDaQ>  
 Fotografía: Omelchenko / Shutterstock.com

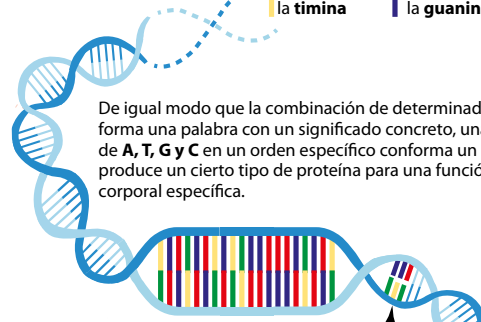
© techNyouvids

El **ADN** está presente en todo organismo vivo. Orienta la producción de las proteínas que el organismo necesita para funcionar.

El **ADN**, o ácido desoxirribonucleico, se compone de cuatro bases de ácido nucleico que se unen en pares.

La **adenina** se combina siempre con la **timina**

La **citosina** se combina siempre con la **guanina**.



De igual modo que la combinación de determinadas letras forma una palabra con un significado concreto, una cadena de **A, T, G y C** en un orden específico conforma un gen que produce un cierto tipo de proteína para una función corporal específica.

Cuando en la secuencia de ADN se produce una «errata» o mutación, esta afecta a la estructura y función de las proteínas sintetizadas. Una célula puede convertirse en cancerígena debido a «errores» en la secuencia de ADN.

Los científicos son capaces de determinar el orden preciso de las letras de la **secuencia de ADN**. El conjunto completo del ADN humano, o genoma humano, se compone de 3.000 millones de combinaciones o pares de base.



2.700 millones de pares de base



651 millones de pares de base

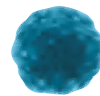
12 millones de pares de base (levadura de panadería, *S. cerevisiae*)



278 millones de pares de base

Las técnicas de modificación genética se utilizan desde hace decenios para modificar organismos mediante la reubicación de materiales genéticos; por ejemplo, en los organismos modificados genéticamente, en los que un gen de una especie se aísla y transfiere a otra especie distinta con ánimo de obtener una característica deseada en el organismo destinatario.

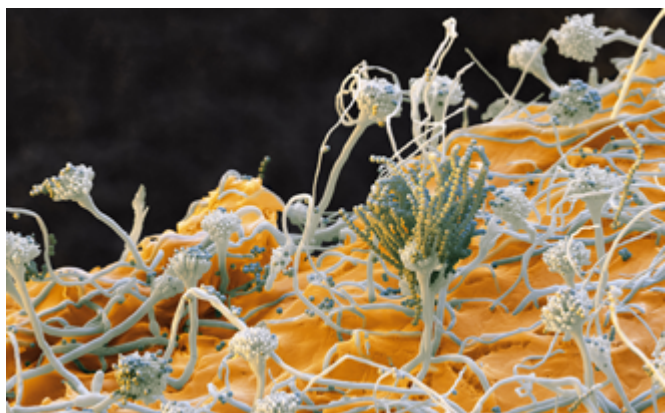
La **biología sintética** constituye el siguiente nivel de la ingeniería genética: la investigación ya no se limita a la manipulación de material genético natural, sino que abarca la programación y construcción de nuevos sistemas biológicos por medio de ADN sintetizado de manera artificial.



En 2010, un grupo de científicos anunciaron que habían logrado crear la primera célula bacteriana sintética, después de dedicar un decenio a aprender a diseñar, sintetizar y ensamblar desde cero una secuencia de ADN.



Usando como modelo el genoma natural de la levadura de panadería, un consorcio de científicos trabaja ahora en la construcción de una célula de levadura formada en su totalidad por ADN sintético.



Las esporas esféricas que produce el hongo *Emericella nidulans* están recubiertas por una capa de la proteína hidrofóbica, que repele el agua. El gen responsable de la producción de hidrofobina se ha introducido en la bacteria *Escherichia coli* para producir la proteína con aplicaciones comerciales. Aumento de 400x

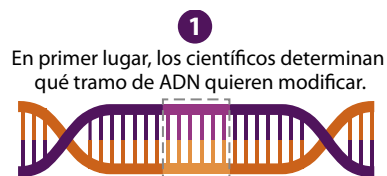
Fotografía: BASF

Este proceso de edición puede compararse con la localización y eliminación de una palabra u oración específica de un documento y, si se desea, su sustitución por un nuevo elemento. Las CRISPR ya se utilizan para reparar mutaciones causantes de enfermedades en los seres humanos, dotar de nuevos atributos a los cultivos y sintetizar nuevos microorganismos<sup>14</sup>. Entre los avances más recientes se encuentra el uso de CRISPR-Cas13 para editar ARN, en lugar de ADN<sup>30</sup>.

La edición génica con CRISPR se está utilizando en investigaciones sobre el diseño de organismos salvajes en entornos no controlados por el ser humano. El *impulso genético* es una aplicación de la biología sintética que depende de la edición génica con CRISPR para asegurar la expresión de las correcciones génicas deseadas en las generaciones posteriores de una especie salvaje<sup>31</sup>. El proceso conlleva la modificación de un organismo en el laboratorio para codificar un impulso genético basado en CRISPR y una corrección génica deseada. A continuación, ese organismo es liberado para que se reproduzca con el resto de la población en estado salvaje, con lo que se fuerza la transmisión de la corrección génica deseada junto al sistema de impulso genético en la descendencia. El impulso genético es un proceso que se autoperpetúa, pues se repite cada vez que un descendiente se reproduce con la población salvaje. Además, con el paso del tiempo, toda la población de esa especie habrá adquirido tanto la corrección génica deseada como el sistema de impulso genético. Los impulsos genéticos basados en las CRISPR también pueden garantizar la transmisión de rasgos que alteran la reproducción —por ejemplo, la esterilidad—, los cuales podrían extenderse y, quizá, provocar la extinción de la especie. La aplicación de impulsos genéticos basados en CRISPR se adecua mejor a las especies de reproducción sexual con generaciones de corta duración, como la mayoría de los insectos y ciertos roedores<sup>32</sup>.

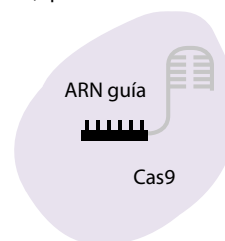
## Técnica de edición genómica CRISPR-Cas9

En el medio natural, las CRISPR-Cas9 son la estrategia de defensa e inmunidad de las bacterias frente a los ataques virales. El sistema sirve para detectar y recortar con precisión el ADN del virus invasor, con lo que se neutraliza el ataque. Los científicos han adaptado el mecanismo CRISPR-Cas9 a la edición genómica, pues es una forma más precisa, relativamente más barata y más rápida de modificar un genoma.



2

A continuación, crean una secuencia genética, denominada «ARN guía», que se adapta al tramo de ADN seleccionado, y unen el ARN guía a la enzima Cas9, que actúa como una tijera molecular.



3

El ARN guía localiza el tramo seleccionado e indica a la Cas9 dónde debe cortar.



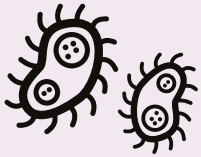
4

Posteriormente, puede insertarse un nuevo segmento de ADN en sustitución del tramo recortado.



# Biología sintética

## Aplicaciones en aras de la sostenibilidad



Muchas industrias han recurrido a la biología sintética: diversos microorganismos, desde bacterias hasta levaduras, son modificados genéticamente para convertirlos en fábricas en miniatura de ingredientes más sostenibles para medicamentos, vacunas, biocombustibles, productos químicos verdes y nuevos materiales.

### Productos farmacéuticos



El *Escherichia coli* se manipula para producir una vacuna contra la clamidia, que se está haciendo más resistente a los antibióticos convencionales.

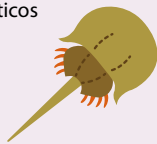


### Productos químicos verdes y biológicos

Varias sustancias químicas presentes en productos de uso cotidiano se derivan del petróleo. La biología sintética posibilita la producción de sustancias que pueden sustituir a los productos químicos basados en el petróleo.

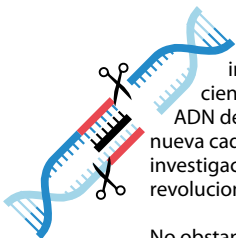
### Alternativas a productos químicos derivados de fuentes insostenibles

La **sangre del cangrejo herradura** es un importante producto biomédico que se utiliza en los ensayos farmacéuticos para medir la contaminación bacteriana.



El **ácido láctico**, el **ácido succínico** y el **propanodiol** son algunos de los productos químicos generados por los microbios modificados genéticamente disponibles en el mercado mundial

## Técnica de edición genómica CRISPR-Cas9



El descubrimiento del método CRISPR-Cas9 ha cambiado por completo el panorama de la investigación de la biología sintética. Gracias a él, los científicos pueden recortar un segmento concreto de ADN de una secuencia determinada o sustituirlo con una nueva cadena de ADN. Son muchos los ámbitos de la investigación médica en los que se requiere tal precisión para revolucionar los tratamientos.

No obstante, la seguridad de la técnica todavía es objeto de vigilancia, pues puede tener consecuencias indeseadas si se recorta involuntariamente ADN con una secuencia semejante a la cadena seleccionada, lo que podría desencadenar un cáncer en las células modificadas.

## Mercado e inversión

13.900 millones de USD

Valor previsto del mercado mundial de las aplicaciones de biología sintética para 2022



1.900 millones de USD

2018 Inversión mundial en **empresas innovadoras** en el ámbito de la biología sintética



## Biología casera

El movimiento de los denominados «ciudadanos científicos», interesados en llevar a cabo experimentos de biología sintética, ha adquirido un impulso notable en todo el mundo. Entusiastas de la biología, muchos sin experiencia científica, se reúnen en laboratorios improvisados para realizar experimentos con equipos especializados caseros y sencillos protocolos disponibles en línea.

Algunos grupos cuentan con equipos especializados y contratan a profesionales para que ayuden a los científicos ciudadanos, *biohackers* y entusiastas de la biología a desarrollar sus proyectos.

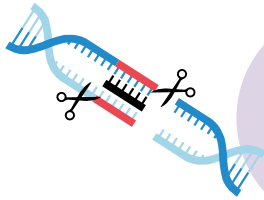
## Riesgos y consideraciones en relación con las políticas

Existe la preocupación de que la biología sintética podría utilizarse para rediseñar virus patógenos con el fin de hacerlos más peligrosos, o de producir bioquímicos con recursos y modelos organizativos modestos.

La biología sintética plantea nuevos retos que es preciso afrontar mediante una acción consolidada de los órganos gubernamentales e internacionales. Es fundamental desarrollar métodos eficaces para gestionar los nuevos riesgos y garantizar así la seguridad tecnológica.

## Aplicaciones para la conservación y la salud pública

Los impulsos genéticos basados en CRISPR pueden resultar claves para hacer frente a algunos retos globales como las enfermedades transmitidas por vectores y las especies invasoras. No obstante, exigen un debate social polifacético debido a su capacidad para modificar, eliminar o sustituir a toda la población de la especie seleccionada, lo cual implicaría eludir los principios fundamentales de la evolución.



Los impulsos genéticos han sido posibles gracias al desarrollo de la tecnología CRISPR-Cas9.



El castaño americano se encuentra al borde de la extinción por culpa del chancro del castaño, una micosis originaria de Asia. Si se aprueba la regulación pertinente, será posible modificar el castaño americano para hacerlo resistente a la plaga y favorecer su propagación en el medio natural.

Los impulsos genéticos con propósito de eliminación pueden forzar la transmisión de alteraciones genéticas perjudiciales como la esterilidad, de manera que podrían llegar a eliminar por completo la población seleccionada. Con el impulso de eliminación se persigue controlar la población de los mosquitos que transmiten el paludismo.



Al liberar en el medio tan solo unos cuantos organismos con impulsos genéticos, se podría transformar toda la población de la especie y, quizá, todo el ecosistema

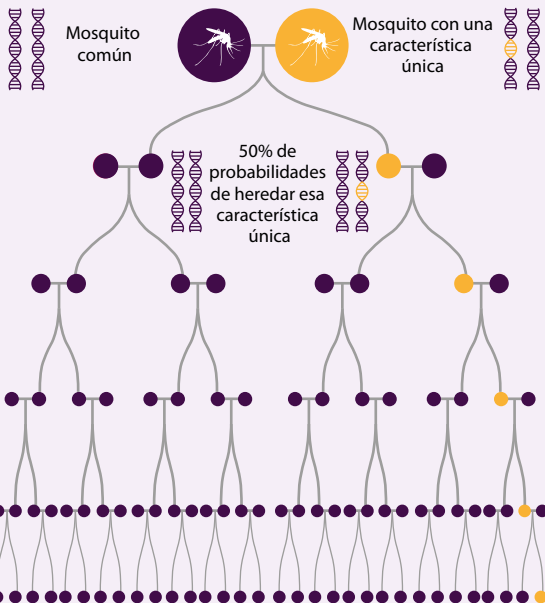


La contaminación genética cruzada entre especies y los daños ambientales no intencionados son algunas de las preocupaciones legítimas que todavía no se han resuelto

## Impulsos genéticos basados en las CRISPR: manipulación de las poblaciones silvestres de flora y fauna

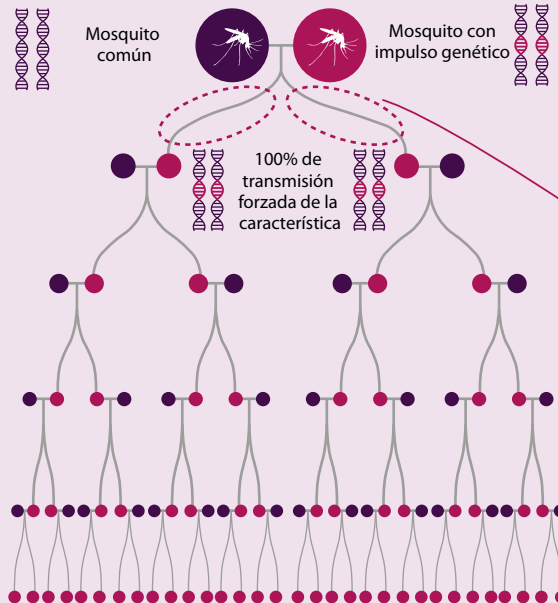
### Herencia convencional

En la reproducción sexual, cada progenitor transmite la mitad de su ADN a su descendencia. Cada característica genética única del progenitor tiene un 50% de probabilidades de ser heredado por la siguiente generación. Con el paso de muchas generaciones, ese carácter genético único todavía permanece en la población, si bien con una frecuencia baja. El proceso de herencia convencional también es pertinente en el caso de la descendencia de un progenitor normal y un progenitor clásico modificado genéticamente.



### Herencia del impulso genético

El impulso genético sintético elude la norma que rige la herencia genética convencional. Este mecanismo que se autopropetúa se concibe para favorecer la transmisión preferente de una característica genética modificada a las generaciones posteriores. Con el tiempo, toda la población hereda esa característica modificada preferente.



- En la fertilización, la descendencia hereda un conjunto de ADN del progenitor común y otro que porta el impulso genético equipado con CRISPR procedente del progenitor modificado genéticamente. La CRISPR-Cas9 busca el punto seleccionado del ADN común y lo recorta.
- Cuando el ADN recortado trata de reparar los daños, lo que hace es copiar la cadena modificada que contiene el impulso genético.
- De ese modo, la descendencia acaba con dos copias del ADN modificado genéticamente y con la capacidad de transmitir el impulso genético a las generaciones posteriores.

## Redefinición de aplicaciones: del laboratorio al ecosistema

La biología sintética podría beneficiar indirectamente la labor de conservación, al posibilitar el desarrollo de alternativas artificiales a productos comerciales que suelen tener origen natural. Por ejemplo, la sangre del cangrejo herradura es un importante producto biomédico que se utiliza en los ensayos con productos farmacéuticos para medir la contaminación bacteriana. Su recogida insostenible está empujando a la especie hacia la extinción<sup>33</sup>. Se ha desarrollado un sustituto sintético que podría reducir o eliminar la necesidad de extraer el cangrejo amenazado<sup>34,35</sup>. De igual modo, los microbios y microalgas modificados capaces de producir alternativas a los aceites omega 3 podrían aliviar la presión sobre las mermadas poblaciones de peces salvajes<sup>36</sup>.

En los últimos tiempos han surgido medidas de conservación que proponen una aplicación más directa de la tecnología en las especies seleccionadas. Liberar organismos modificados genéticamente en el medio ambiente podría restaurar la salud o aumentar la resiliencia de las poblaciones dañadas. Por ejemplo, por medio de un enfoque anterior a las CRISPR, los científicos han sintetizado el gen de oxalato oxidasa, que suele expresarse en el trigo, y han forzado su expresión en el castaño americano. Este gen es capaz de neutralizar la toxina que segrega la plaga responsable de la extinción funcional de este árbol<sup>37,38</sup>. Si se aprueba la regulación pertinente, será posible plantar castaños resistentes con el propósito de recuperar esta especie, que en el pasado fue predominante en los bosques del este de los Estados Unidos. Al contrario que los cultivos genéticamente modificados, cuya contención es la principal preocupación en materia de seguridad, el castaño americano se ha diseñado de manera deliberada para que se propague y prospere en el medio silvestre.

Dado que se prevé que el cambio climático aumente los índices de extinción de especies en todo el mundo, es probable que la disponibilidad de las CRISPR agilice las aplicaciones encaminadas a la restauración de los ecosistemas<sup>39</sup>. Los científicos han propuesto usar CRISPR con especies amenazadas como los corales, que están sometidos a una presión enorme debido al aumento de la temperatura, la acidificación y la contaminación de los océanos. Se están realizando estudios de prueba de concepto sobre las CRISPR con el propósito de reescribir los genomas del coral de manera que expresen mutaciones que les confieran resiliencia<sup>40,41</sup>. Sin embargo, todavía están por desarrollar los marcos para la implementación sobre el terreno de esa investigación.

Las estrategias basadas en CRISPR también podrían eliminar las especies invasoras de los ecosistemas en peligro. Por ejemplo, en

▶ Vídeo: Mosquitos modificados genéticamente



Enlace: <https://www.youtube.com/watch?v=z1STGkDYeFM>  
Fotografía: Ajintai / Shutterstock.com

© biointeractive

muchas islas del Pacífico los roedores invasores están diezmando las poblaciones de aves autóctonas<sup>42</sup>. Mediante la colaboración internacional, el Programa de Biocontrol Genético de Roedores Invasores está desarrollando impulsos genéticos basados en CRISPR para propagar la esterilidad<sup>43,44</sup>. En Nueva Zelanda se está considerando la posibilidad de usar impulsos genéticos basados en CRISPR que contribuyan a eliminar a todos los depredadores invasores para 2050<sup>45</sup>. En Hawái se ha propuesto el uso de impulsos genéticos para reducir el paludismo de las aves propagado por los mosquitos domésticos y que ha mermado de forma grave la población de aves poco comunes<sup>46,47</sup>. No obstante, estudios recientes señalan que los impulsos genéticos pueden toparse con resistencia y ser poco eficaces frente a las poblaciones de mosquitos salvajes<sup>48,49</sup>.

Se ha llegado a plantear la posibilidad de resucitar a especies extintas por sus beneficios ecológicos; por ejemplo, recuperar a un animal semejante al mamut lanudo mediante la edición génica del ADN de su pariente vivo más próximo, el elefante asiático<sup>50,51</sup>. Las propuestas en favor de la desextinción de especies no solo resultan sumamente cuestionables, sino que vuelven a hacer patente la importancia de hacer frente a las causas fundamentales de las extinciones. Este tipo de posibles intervenciones genéticas, pese a que no se han llevado a cabo, fomentan un debate válido sobre el modo en que la biotecnología puede impulsar los objetivos de conservación, coexistir con ellos o socavarlos<sup>52</sup>.



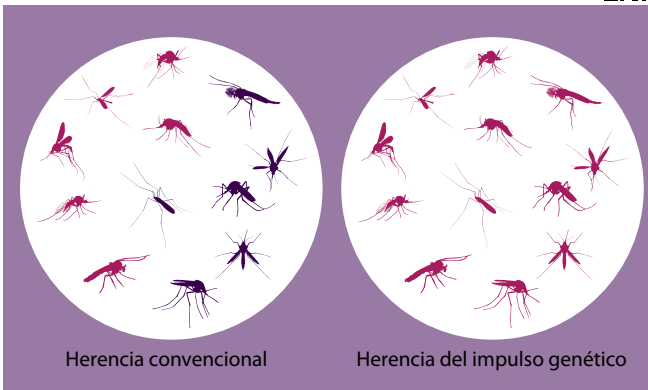


## Desextinción

Las tentativas para recuperar a especies extinguidas hace poco tiempo o próximas a la extinción han empleado hasta la fecha técnicas de recreación y clonación<sup>58-60</sup>. Esos enfoques dependen de la disponibilidad de tejidos de los animales extintos, en el caso de la clonación, y de especies subsistentes que puedan cruzarse o actuar como sustituto<sup>61,62</sup>. Ninguna de esas iniciativas ha dado resultado por ahora. Recuperar a especies que llevan mucho tiempo desaparecidas y de cuyo ADN apenas queda rastro solo resulta plausible de forma muy remota. Para ello sería necesario reconstruir todo su genoma y contar con una especie estrechamente relacionada para una sustitución viable. Aunque se llegaran a superar las dificultades tecnológicas, todavía existirían retos notables en relación con la adaptación de las especies desextinguidas al medio actual. Entre las preocupaciones ecológicas fundamentales cabe mencionar la incertidumbre acerca de la competencia e interacción entre especies; la vulnerabilidad de las especies desextinguidas a las enfermedades y parásitos; la posibilidad de que se conviertan en vectores de enfermedades o especies invasoras; y la probabilidad de establecer y sostener una población sana a partir de ejemplares con una baja diversidad genética<sup>61</sup>.



## Video: ¿Qué es un impulso genético?



Enlace: <https://www.youtube.com/watch?v=75iP5OLEHrU>

© STAT



## Video: ¿Por qué es tan cara la sangre del cangrejo herradura?



Enlace: <https://www.youtube.com/watch?v=LgQZWSiLBN4>  
Fotografía: Lysogor Romar/Shutterstock.com

© Business Insider

Con miras a reducir la carga mundial de enfermedades, varias estrategias relacionadas con la biología sintética se proponen directamente eliminar las poblaciones de los vectores de enfermedades. La empresa Oxitec ha modificado genéticamente a mosquitos para que expresen un gen sintético letal y los ha liberado en Sudamérica, Asia Sudoriental y varias naciones del Caribe con ánimo de eliminar el vector del dengue, el virus de Zika, la fiebre amarilla y el chikunguña<sup>53,54</sup>. Estos mosquitos «autolimitantes» transmiten un gen letal a su descendencia que impide que alcancen la edad adulta. No obstante, se trata de un método de eliminación reversible si no se liberan ejemplares de manera continuada para mantener en el medio silvestre a la población de mosquitos modificados. Para superar esta cuestión, Target Malaria, un consorcio internacional financiado por la Fundación Bill y Melinda Gates, está desarrollando impulsos genéticos basados en CRISPR que controlen permanentemente el vector del paludismo en África Subsahariana<sup>55</sup>. Los impulsos genéticos basados en CRISPR son sumamente invasores; en teoría, al liberar una sola vez algunos organismos dotados de impulso genético se podría eliminar por completo toda una población silvestre. Otra estrategia consiste en usar impulsos genéticos que no eliminen a la población, sino que reduzcan la capacidad de los mosquitos para transmitir patógenos<sup>56</sup>. Asimismo, se han diseñado impulsos genéticos basados en CRISPR con ánimo de inmunizar permanentemente al ratón de patas blancas contra la enfermedad de Lyme en islas de Massachusetts (Estados Unidos)<sup>57</sup>.

## Innovar con sensatez

La liberación de organismos modificados genéticamente en el medio ambiente, accidental o deliberada, ha dado pie a motivos de preocupación válidos sobre la bioseguridad y sus consecuencias imprevisibles. Con los organismos modificados en estudios cerrados o instalaciones industriales, los procedimientos de contención y la regulación sobre la eliminación de desechos ayudan a evitar escapes, si bien no son infalibles<sup>63</sup>. En lo que respecta a la liberación deliberada, los motivos de preocupación concierne a la posible contaminación cruzada entre especies, las interacciones ecológicas y las consecuencias en los ecosistemas siguen en gran medida sin resolverse<sup>64</sup>. Alterar genéticamente al portador de una enfermedad podría provocar que el patógeno evolucione y se vuelva más virulento, o que encuentre un nuevo vector<sup>65</sup>.

Hasta la fecha, los impulsos genéticos basados en CRISPR se han puesto a prueba solamente en poblaciones pequeñas y entornos controlados. En un experimento reciente se logró eliminar por completo en el laboratorio la población de mosquitos portadores del paludismo<sup>66</sup>. Con vistas a realizar pruebas más amplias, Target Malaria ha obtenido autorización recientemente para liberar a 10.000 mosquitos modificados en Burkina Faso. Estos especímenes se modificarán genéticamente para esterilizarlos, pero no se los dotará de impulsos genéticos, a fin de comprobar en qué medida compiten con los machos silvestres<sup>67</sup>. No obstante, este tipo de ensayos sobre el terreno para evaluar la eficacia del sistema de impulso genético podría acarrear riesgos intrínsecos<sup>68,69</sup>.

De acuerdo con el principio de precaución, en el desarrollo y manejo de aplicaciones y productos innovadores de biología sintética se debería llevar a cabo una evaluación de riesgos rigurosa y contemplar las perspectivas de diversas partes interesadas<sup>19,70,71</sup>. El principio de precaución afirma que, cuando las actividades humanas pueden causar daños inaceptables, plausibles e inciertos desde el punto de vista científico, deben tomarse medidas para evitar o reducir esos daños<sup>72</sup>. El concepto de equivalencia sustancial —es decir, que un organismo modificado genéticamente es tan seguro como su equivalente tradicional— suele citarse junto al principio de precaución<sup>73</sup>. Algunos países aplican políticas y regulaciones amplias sobre la ingeniería y la investigación genética, mientras que otros cuentan entre sus retos principales el mal funcionamiento de los sistemas regulatorios, las deficiencias de las políticas y la capacidad para evaluar los riesgos<sup>74-77</sup>.

Se han hecho algunos intentos para detectar, evaluar y abordar las preocupaciones éticas y en materia de bioseguridad de la biología sintética. Las Academias de Ciencia, Ingeniería y Medicina de los Estados Unidos publicaron en 2016 un informe sobre los impulsos

genéticos en el que subrayan la necesidad de realizar evaluaciones rigurosas de los riesgos ambientales y de acometer un debate en el que se implique de forma rigurosa la opinión pública y que certifique los valores humanos<sup>19</sup>.

En diciembre de 2017, el grupo *ad hoc* de expertos técnicos sobre biología sintética, creado por las partes en el Convenio sobre la Diversidad Biológica, concluyó que los organismos —tanto si ya se han desarrollado como si se están desarrollando con los métodos actuales de biología sintética, incluidos los dotados de impulsos genéticos— se ajustan a la descripción de los organismos vivos modificados (OVM), que se regulan de conformidad con el Protocolo de Cartagena, jurídicamente vinculante<sup>78</sup>. Con 171 naciones parte, el Protocolo aplica el principio de precaución y exige que cada parte adopte todas las medidas necesarias para garantizar el manejo, transporte y uso seguros de los OVM resultantes<sup>79</sup>.

SYNBIOSAFE, un proyecto de investigación financiado por la Unión Europea, se creó con ánimo de determinar cuáles son las principales cuestiones en materia de seguridad, gestión del riesgo, ética y, notablemente, la relación entre ciencia y sociedad, que hace hincapié en la educación pública y el diálogo entre científicos, empresas, gobiernos y expertos en ética<sup>80,81</sup>. Algunos desarrolladores de impulsos genéticos también han propuesto directrices para una investigación ética que destacan la necesidad de que la ciudadanía tenga una participación significativa<sup>82</sup>. No obstante, la liberación voluntaria de organismos modificados y su

▶ **Vídeo: ¿Por qué dejan entrar a los mosquitos en esta aldea africana?**



Enlace: <https://www.youtube.com/watch?v=ooYShrGtKUQ>  
Fotografía: Dmitry Trashchenko

© BBC News

▶ Vídeo: ¿Podrían los ratones modificados genéticamente reducir la enfermedad de Lyme?



Enlace: <https://www.youtube.com/watch?v=FOCNixYPsI4>

© PBS NewsHour

Fotografía: Szasz-Fabian Jozsef / Shutterstock.com

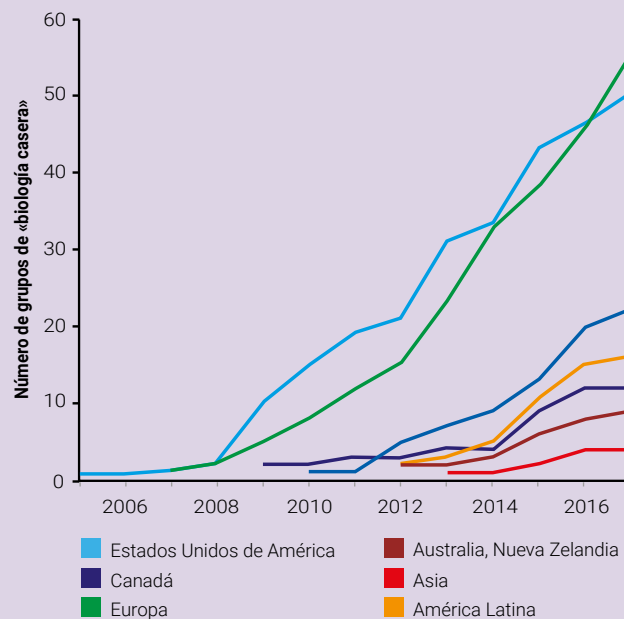
potencial para transformar de manera permanente las especies silvestres y cruzar las fronteras internacionales ponen a prueba las limitaciones de las políticas vigentes, por lo que ciertos grupos ambientales demandan una moratoria de todos los estudios sobre los impulsos genéticos<sup>83</sup>. Otras preocupaciones reglamentarias se centran en el posible uso de la biología sintética con fines de ofensiva militar<sup>84,85</sup>.

Es posible que los marcos éticos actuales no sean capaces de seguir el ritmo de los rápidos avances de la biología sintética y su complejidad intrínseca, sobre todo en relación con las especies silvestres<sup>86</sup>. Las decisiones relativas a la liberación de organismos modificados en el medio natural estarán condicionadas por la ética ambiental predominante o por el modo en que una mayoría de ciudadanos se relacione con la naturaleza no humana<sup>87</sup>. Hay quien considera que alterar el código genético de la vida silvestre supone un grave exceso por parte del ser humano, haciéndose eco de la preocupación en torno a los cultivos modificados genéticamente. Otras personas quizá creen que usar una tecnología que podría salvar vidas o restaurar ecosistemas deteriorados acarrea una responsabilidad moral<sup>87</sup>. Para resolver las oposiciones contrapuestas de estos sistemas de valores se requiere responsabilidad en la toma de decisiones<sup>89</sup>. Las aplicaciones de la biología sintética también plantean dudas acerca de a quién corresponde la propiedad de un OVM y su genoma, de qué protección disponen las comunidades vulnerables y cómo se garantiza que las personas más afectadas tienen voz. Es esencial que foros de deliberación equilibrados e inclusivos orienten el ámbito de la biología sintética y velen por que sus aplicaciones ambientales beneficien a todos los que compartimos este planeta.



## Ciudadanos científicos, biohackers y laboratorios caseros

La biología sintética y la edición genómica han atraído el interés tanto de las empresas como de los ciudadanos de a pie. La «biología casera», es decir, el movimiento de «ciudadanos científicos» interesados en los experimentos de biología sintética, se ha convertido en un fenómeno internacional en el último decenio. A menudo con escaso conocimiento previo del campo, los entusiastas se reúnen en laboratorios improvisados para celebrar cursos acelerados de biotecnología y llevar a cabo experimentos prácticos<sup>90,91</sup>. Sencillos protocolos disponibles en Internet y equipos especializados con un precio de entre 150 y 1.600 dólares de los Estados Unidos han impulsado el veloz crecimiento del movimiento. Hay laboratorios caseros en la mayoría de las grandes ciudades, y en 2017 había unos 168 grupos en todo el mundo<sup>87,88</sup>. Cabe esperar que regular el uso de tecnologías de fácil acceso y bajo costo como CRISPR y los equipos de edición génica supondrá un reto para las autoridades. También aumenta cada vez más la preocupación ante la posibilidad de que terroristas den un uso indebido a la tecnología con ánimo de destruir cultivos o de convertir a microbios inofensivos en armas biológicas<sup>94</sup>.



Fuente: The Brookings Institute<sup>83</sup>

## Bibliografía

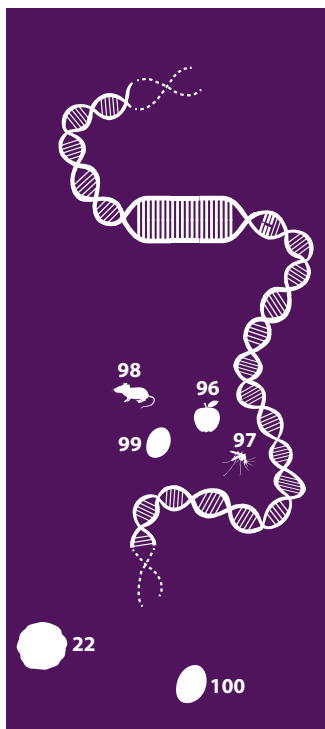
- International Union for Conservation of Nature (2018). The IUCN Red List of Threatened Species. <http://www.iucnredlist.org/>
- World Health Organization (2017). *Global vector control response 2017-2030*. Geneva. <http://www.who.int/vector-control/publications/global-control-response/en/>
- Scheffers, B.R., De Meester, L., Bridge, T.C., Hoffmann, A.A., Pandolfi, J.M., Corlett, R.T., *et al.* (2016). The broad footprint of climate change from genes to biomes to people. *Science* 354(6313), aaf7671. <https://doi.org/10.1126/science.aaf7671>
- Heo, M.J., Jung, H.M., Um, J., Lee, S.W. and Oh, M.K. (2017). Controlling citrate synthase expression by CRISPR/Cas9 genome editing for n-butanol production in *Escherichia coli*. *ACS Synthetic Biology* 6(2), 182-189. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.6b00134>
- Raj, K., Partow, S., Correia, K., Khusnutdinova, A.N., Yakunin, A.F. and Mahadevan, R. (2018). Biocatalytic production of adipic acid from glucose using engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *Metabolic Engineering Communications* 6, 28-32. <https://doi.org/10.1016/j.meten.2018.02.001>
- Averesch, N.J.H., Martínez, V.S., Nielsen, L.K. and Krömer, J.O. (2018). Toward synthetic biology strategies for adipic acid production: An *in silico* tool for combined thermodynamics and stoichiometric analysis of metabolic networks. *ACS Synthetic Biology* 7(2), 490-509. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.7b00304>
- Peplow, M. (2016). Synthetic biology's first malaria drug meets market resistance. *Nature News*, 23 February. Doi: 10.1038/530390a. <https://www.nature.com/news/synthetic-biology-s-first-malaria-drug-meets-market-resistance-1.19426>
- Kelley, N.J., Whelan, D.J., Kerr, E., Apel, A., Beliveau, R. and Scanlon, R. (2014). Engineering biology to address global problems: Synthetic biology markets, needs, and applications. *Industrial Biotechnology* 10, 140-149. <https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/ind.2014.1515>
- McEachran, R. (2015). Creators defend vanilla flavour made using synthetic biology. *The Guardian*, 28 May 2015. <https://www.theguardian.com/sustainable-business/2015/may/28/creators-defend-vanilla-flavour-made-using-synthetic-biology>
- Bhanawase, S.L. and Yadav, G.D. (2017). Novel silica-encapsulated Cu-Al hydrotalcite catalyst: oxidative decarboxylation of vanillyl mandelic acid to vanillin in water at atmospheric pressure. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 56(45), 12899-12908. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.iecr.6b04982>
- Purcell, B.P., Williamson, D.T., Marga, F.S., Shofer, S.J. and Cassingham, D.M. (2016). Method for making a biofabricated material containing collagen fibrils. International Patent Application No. PCT/US2017/017889, filed 15 February 2017. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2017142896&tab=PCTBIBLIO&maxRec=1000>
- Amyris (2018). *Amyris Aprinnova joint venture launches pharmaceutical grade Neosance Squalane USP — opens new market among FDA regulated products*. 8 February. <http://investors.amyris.com/news-releases/news-release-details/amyris-aprinnova-joint-venture-launches-pharmaceutical-grade>
- Le Feuvre, R.A. and Scrutton, N.S. (2018). A living foundry for synthetic biological materials: a synthetic biology roadmap to new advanced materials. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 3, 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2018.04.002>
- Barrangou, R. and Doudna, J.A. (2016). Applications of CRISPR technologies in research and beyond. *Nat Biotechnol* 34, 933-941. <https://doi.org/10.1038/nbt.3659>
- Piaggio, A.J., Segelbacher, G., Seddon, P.J., Alphey, L., Bennett, E.L., Carlson, R.H. *et al.* (2017). Is it time for synthetic biodiversity conservation? *Trends in Ecology & Evolution* 32, 97-107. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2016.10.016>
- Redford, K.H., Adams, W., Carlson, R., Mace, G.M. and Ceccarelli, B. (2014). Synthetic biology and the conservation of biodiversity. *Oryx* 48, 330-336. <https://doi.org/10.1017/S0030605314000040>
- Esvelt, K.M. and Gemmill, N.J. (2017). Conservation demands safe gene drive. *PLOS Biology* 15, e2003850. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003850>
- Nuffield Council on Bioethics (2012). *Emerging biotechnologies: technology, choice and the public good*. London. [http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/Emerging\\_biotechnologies\\_full\\_report\\_web\\_0.pdf](http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/Emerging_biotechnologies_full_report_web_0.pdf)
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016). *Gene drives on the horizon: Advancing science, navigating uncertainty, and aligning research with public values*. Washington DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/23405>
- Convention on Biological Diversity (2016). Decision adopted by the Conference of the Parties to the Convention on Biological Diversity XIII/17 Synthetic biology. 16 December. CBD/COP/DEC/XIII/17. <https://www.cbd.int/doc/decisions/cop-13/cop-13-dec-17-en.pdf>
- Cohen, S.N., Chang, A.C.Y., Boyer, H.W. and Helling, R.B. (1973) *Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 70, 3240-3244
- Gibson, D.G., Glass, J.I., Lartigue, C., Noskov, V.N., Chuang, R.Y., Algire, M.A. *et al.* (2010). Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* 329(5987), 52-56. Doi: 10.1126/science.1190719. <http://science.sciencemag.org/content/329/5987/52>
- Sternberg, S.H. and Doudna, J.A. (2015). Expanding the biologist's toolkit with CRISPR-Cas9. *Molecular Cell* 58(4), 568-574. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.02.032>
- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J.A. and Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 337(6096), 816-821. <https://doi.org/10.1126/science.1225829>
- Kim, Y.G., Cha, J. and Chandrasegaran, S. (1996). *Hybrid restriction enzymes: zinc finger fusions to Fok I cleavage domain*. Proceedings of the National Academy of Sciences 93, 1156-1160. <http://www.pnas.org/content/93/3/1156>
- Wei, C., Liu, J., Yu, Z., Zhang, B., Gao, G. and Jiao, R. (2013). TALEN or Cas9 - rapid, efficient and specific choices for genomic modifications. *Journal of Genetics and Genomics* 40, 281-289. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2013.03.013>
- Horvath, P. and Barrangou, R. (2010). CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. *Science* 327(5962), 167-170. <https://doi.org/10.1126/science.1179555>
- Rath, D., Amlinger, L., Rath, A. and Lundgren, M. (2015). The CRISPR-Cas immune system: Biology, mechanisms and applications. *Biochimie* 117, 119-128. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.03.025>

29. Hsu, P.D., Lander, E.S. and Zhang, F. (2014). Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell* 157(6), 1262-1278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.010>
30. Cox, D.B.T., Gootenberg, J.S., Abudayyeh, O.O., Franklin, B., Kellner, M.J., Joung, J. *et al.* (2017). RNA editing with CRISPR-Cas13. *Science* 358(6366), 1019-1027. <https://doi.org/10.1126/science.aqa0180>
31. Esvelt, K.M., Smidler, A.L., Catteruccia, F. and Church, G.M. (2014). Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *eLife* 3, e03401. <https://doi.org/10.7554/eLife.03401>
32. Champer, J., Buchman, A. and Akbari, O.S. (2016). Cheating evolution: engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations. *Nature Reviews Genetics* 17(3), 146-159. <https://doi.org/10.1038/nrg.2015.34>
33. Smith, D.R., Brockmann, H.J., Beekey, M.A., King, T.L., Millard, M.J. and Zaldivar-Rae, J. (2017). Conservation status of the American horseshoe crab (*Limulus polyphemus*): a regional assessment. *Reviews in Fish Biology and Fisheries* 27(1), 135-175. <https://doi.org/10.1007/s11160-016-9461-y>
34. Ding, J.L. and Ho, B. (2010). Endotoxin detection - from *Limulus* amoebocyte lysate to recombinant factor C. *Subcell Biochem* 53, 187-208. [https://doi.org/10.1007/978-90-481-9078-2\\_9](https://doi.org/10.1007/978-90-481-9078-2_9)
35. Zhang, S. (2018). *The last days of the blue-blood harvest*. The Atlantic, May 9. <https://www.theatlantic.com/science/archive/2018/05/blood-in-the-water/559229/>
36. Sprague, M., Betancor, M.B. and Tocher, D.R. (2017). Microbial and genetically engineered oils as replacements for fish oil in aquaculture feeds. *Biotechnology Letters* 39(11), 1599-1609. <https://doi.org/10.1007/s10529-017-2402-6>
37. Newhouse, A.E., Polin-McGuigan, L.D., Baier, K.A., Valletta, K.E.R., Rottmann, W.H., Tschaplinski, T.J. *et al.* (2014). Transgenic American chestnuts show enhanced blight resistance and transmit the trait to T1 progeny. *Plant Science* 228, 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2014.04.004>
38. Steiner, K.C., Westbrook, J.W., Hebard, F.V., Georgi, L.L., Powell, W.A. and Fitzsimmons, S.F. (2017). Rescue of American chestnut with extraspecific genes following its destruction by a naturalized pathogen. *New Forests* 48, 317-336. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016894521400079X>
39. Urban, M.C. (2015). Accelerating extinction risk from climate change. *Science* 348, 571-573. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4984>
40. Van Oppen, M.J.H., Oliver, J.K., Putnam, H.M. and Gates, R.D. (2015). *Building coral reef resilience through assisted evolution*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112, 2307-2313. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422301112>
41. Cleves, P.A., Strader, M.E., Bay, L.K., Pringle, J.R. and Matz, M.V. (2018). *CRISPR/Cas9-mediated genome editing in a reef-building coral*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1722151115>
42. Harper, G.A. and Bunbury, N. (2015). Invasive rats on tropical islands: Their population biology and impacts on native species. *Global Ecology and Conservation*, 3, 607-6027. <https://doi.org/10.1016/j.gecco.2015.02.010>
43. Leitschuh, C.M., Kanavy, D., Backus, G.A., Valdez, R.X., Serr, M., Pitts, E.A. *et al.* (2018). Developing gene drive technologies to eradicate invasive rodents from islands. *Journal of Responsible Innovation* 5, 121-138. <https://doi.org/10.1080/232299460.2017.1365232>
44. The Genetic Biocontrol of Invasive Rodents (2018). GBIRD program. <http://www.geneticbiocontrol.org>
45. Predator free New Zealand (2018). Predator free NZ. <https://predatorfreenz.org>
46. Paxton, E.H., Camp, R.J., Gorresen, P.M., Crampton, L.H., Leonard, D.L. Jr. and VanderWerf, E.A. (2016). Collapsing avian community on a Hawaiian island. *Science Advances* 2(9), e1600029. <http://advances.sciencemag.org/content/2/9/e1600029>
47. Regalado, A. (2016). The plan to rescue Hawaii's birds with genetic engineering. *MIT Technology Review*, 11 May. <https://www.technologyreview.com/s/601383/the-plan-to-rescue-hawaiis-birds-with-genetic-engineering/>
48. Hammond, A.M., Kyrou, K., Bruttini, M., North, A., Galizi, R., Karlsson, X. *et al.* (2017). The creation and selection of mutations resistant to a gene drive over multiple generations in the malaria mosquito. *PLoS Genet* 13(10), e1007039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007039>
49. Shaw, W.R. and Catteruccia, F. (2018). Vector biology meets disease control: using basic research to fight vector-borne diseases. *Nature Microbiology*. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0214-7>
50. Zimov, S.A., Zimov, N.S., Tikhonov, A.N. and Chapin, F.S. (2012). Mammoth steppe: a high-productivity phenomenon. *Quaternary Science Reviews* 57, 26-45. <https://doi.org/10.1016/j.quascirev.2012.10.005>
51. Shapiro, B. (2015). Mammoth 2.0: will genome engineering resurrect extinct species? *Genome Biology* 16, 228. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0800-4>
52. Kaebnick, G.E. and Jennings, G. (2017). De-extinction and conservation. *Hastings Center Report* 47(4), S2-S3. <https://doi.org/10.1002/hast.744>
53. Phuc, H.K., Andreasen, M.H., Burton, R.S., Vass, C., Epton, M.J., Pape, G. *et al.* (2007). Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BMC Biol* 5, 11. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-5-11>
54. Harris, A.F., McKemey, A.R., Nimmo, D., Curtis, Z., Black, I., Morgan, S.A. *et al.* (2012). Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes. *Nat Biotechnol* 30, 828-830. <https://doi.org/10.1038/nbt.2350>
55. Target Malaria (2017). Our work. <http://targetmalaria.org/our-work/>
56. Hoffmann, A.A., Montgomery, B.L., Popovici, J., Iturbe-Ormaetxe, I., Johnson, P.H., Muzzi, F. *et al.* (2011). Successful establishment of *Wolbachia* in *Aedes* populations to suppress dengue transmission. *Nature* 476, 454-457. <https://doi.org/10.1038/nature10356>
57. MIT Media Lab (2017). Preventing tick-borne disease by permanently immunizing mice. <https://www.media.mit.edu/projects/preventing-tick-borne-disease-by-permanently-immunizing-mice/overview/>
58. Folch, J., Cocero, M.J., Chesné, P., Alabart, J.L., Domínguez, V., Cogliani, Y. *et al.* (2009). First birth of an animal from an extinct subspecies (*Capra pyrenaica pyrenaica*) by cloning. *Theriogenology*, 71(6), 1026-1034. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.11.005>
59. Shapiro, B. (2016). Pathways to de-extinction: how close can we get to resurrection of an extinct species? *Functional Ecology*. <http://dx.doi.org/10.1111/1365-2435.12705>
60. Stokstad, E. (2015). Bringing back the aurochs. *Science*, 350, 1144-1147. <https://doi.org/10.1126/science.350.6265.1144>
61. Richmond, D.J., Sinding, M.H.S. and Gilbert, M.T.P. (2016). The potential and pitfalls of de-extinction. *Zoologica Scripta*, 45, 22-36. <https://doi.org/10.1111/zsc.12212>

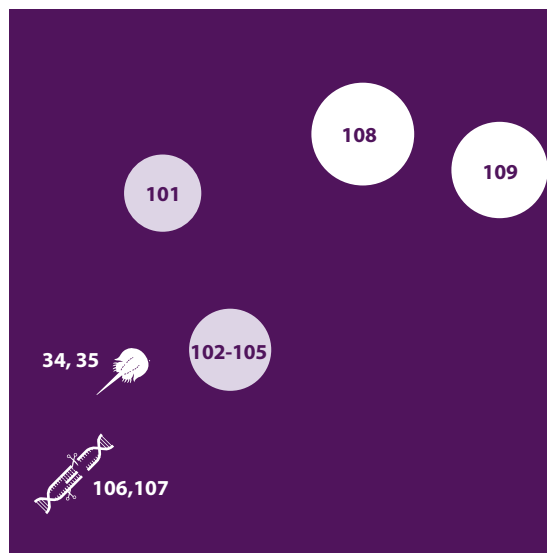
62. Sherkow, J.S. and Greely, H.T. (2013). What if extinction is not forever? *Science* 340(6128), 32-33. <https://doi.org/10.1126/science.1236965>
63. Moe-Behrens, G.H.G., Davis, R. and Haynes, K.A. (2013). Preparing synthetic biology for the world. *Front Microbiol* 4, 5. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00005>
64. Hayes, K.R., Hosack, G.R., Dana, G.V., Foster, S.D., Ford, J.H., Thresher, R. et al. (2018). Identifying and detecting potentially adverse ecological outcomes associated with the release of gene-drive modified organisms. *Journal of Responsible Innovation* 5(S1), S139–S158. <https://doi.org/10.1080/23299460.2017.1415585>
65. David, A.S., Kaser, J.M., Morey, A.C., Roth, A.M. and Andow, D.A. (2013). Release of genetically engineered insects: a framework to identify potential ecological effects. *Ecology and Evolution* 3(11), 4000–4015. <https://doi.org/10.1002/ece3.737>
66. Kyrou, K., Hammond, A.M., Galizi, R., Kranjc, N., Burt, A., Beaghton, A.K. et al. (2018). A CRISPR–Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nature Biotechnology*, 36, 1062–1066. <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.4245>
67. Alliance for Science (2018). African scientists confident GMO mosquitoes will be game changer in fight to control malaria, September 13. <https://alliancefor-science.cornell.edu/blog/2018/09/african-scientists-confident-gmo-mosquitoes-will-game-changer-fight-control-malaria/>
68. Akbari, O.S., Bellen, H.J., Bier, E., Bullock, S.L., Burt, A., Church, G.M. et al. (2015). Safeguarding gene drive experiments in the laboratory. *Science* 349(6251), 927. <https://doi.org/10.1126/science.aac7932>
69. James, S., Collins, F.H., Welkhoff, P.A., Emerson, C., Godfray, H.C.J., Gottlieb, M. et al. (2018). Pathway to deployment of gene drive mosquitoes as a potential biocontrol tool for elimination of malaria in sub-Saharan Africa: Recommendations of a Scientific Working Group. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 98(6\_Suppl), 1–49. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0083>
70. Kwok, R. (2010) Five hard truths for synthetic biology. *Nature* 463, 288–290. <https://doi.org/10.1038/463288a>
71. Kaebnick, G.E., Heitman, E., Collins, J.P., Delborne, J.A., Landis, W.G., Sawyer, K. et al. (2016) Precaution and governance of emerging technologies. *Science* 354, 710–711. <http://dx.doi.org/10.1126/science.aah5125>
72. Kriebel, D., Tickner, J., Epstein, P., Lemons, J., Levins, R., Loechler, E.L. et al. (2001). The precautionary principle in environmental science. *Environmental Health Perspectives* 109, 871–876. <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.01109871>
73. Organisation for Economic Co-operation and Development (1993) *Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology: concepts and principles*. Paris: OECD.
74. Oye, K.A., Esvelt, K., Appleton, E., Catteruccia, F., Church, G., Kuiken, T. et al. (2014) Regulating gene drives. *Science* 345, 626–628. <https://doi.org/10.1126/science.1254287>
75. Douglas, C.M.W. and Stemerding, D. (2014) Challenges for the European governance of synthetic biology for human health. *Life Sciences, Society and Policy* 10, 6. <https://doi.org/10.1186/s40504-014-0006-7>
76. Trump, B.D. (2017). Synthetic biology regulation and governance: Lessons from TAPIC for the United States, European Union, and Singapore. *Health Policy* 121, 1139–1146. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.07.010>
77. Glover, B., Akinbo, O., Savadogo, M., Timpo, S., Lemgo, G., Sinebo, W. et al. (2018). Strengthening regulatory capacity for gene drives in Africa: leveraging NEPAD's experience in establishing regulatory systems for medicines and GM crops in Africa. *BMC Proc.* 12(8). <https://doi.org/10.1186/s12919-018-0108-y>
78. Convention on Biological Diversity (2017). *Report of the ad hoc technical expert group on synthetic biology*. Montreal, Canada, 5–8 December 2017. CBD/SYN-BIO/AHTEG/2017/1/3. <https://www.cbd.int/doc/c/aa10/9160/6c3fcded265d-bee686715016/synbio-ahteg-2017-01-03-en.pdf>
79. Convention on Biological Diversity (2018). The Cartagena Protocol on Biosafety. Convention on Biological Diversity, Montreal. <http://bch.cbd.int/protocol>
80. Schmidt, M., Torgesen, H., Ganguli-Mitra, A., Kelle, A., Deplazes, A. and Biller-Andorno, N. (2008). SYNBIOSAFE e-conference: online community discussion on the societal aspects of synthetic biology. *Systems and Synthetic Biology* 2, 7–17. <https://doi.org/10.1007/s11693-008-9019-y>
81. Schmidt, M., Kelle, A., Ganguli-Mitra, A. and de Vriend, H. (2009). *Synthetic Biology: the technoscience and its societal consequences*. Springer, Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-2678-1>
82. Emerson, C., James, S., Littler, K. and Randazzo, F. (2017). Principles for gene drive research. *Science*, 358, 1135–1136. <https://doi.org/10.1126/science.aap9026>
83. ETC Group. (2016). Reckless driving: gene drives and the end of nature, 1 September. <http://www.etcgroup.org/content/reckless-driving-gene-drives-and-end-nature>
84. Callaway, E. (2017). US defence agencies grapple with gene drives. *Nature News*, 21 July. <https://doi.org/10.1038/nature.2017.22345>
85. Defense Advanced Research Projects Agency (2018). Safe Genes program, DARPA. <https://www.darpa.mil/program/safe-genes>
86. Kaebnick, G.E., Gusmano, M.K. and Murray, T.H. (2014). The ethics of synthetic biology: next steps and prior questions. *Hastings Center Report* 44, S4–S26. <https://doi.org/10.1002/hast.392>
87. Batavia, C. and Nelson, M.P. (2017). For goodness sake! What is intrinsic value and why should we care? *Biological Conservation* 209, 366–376. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocon.2017.03.003>
88. Kaebnick, G.E. (2017). The spectacular garden: where might de-extinction lead? *Hastings Center Report* 47, S60–S64. <https://doi.org/10.1002/hast.754>
89. Kofler, N., Collins, J.P., Kuzma, J., Marris, E., Esvelt, K., Nelson, M.P. et al. (2018). Editing nature: Local roots of global governance. *Science* 362(6414), 527–529. <https://doi.org/10.1126/science.aat4612>
90. Ledford, H. (2010). Garage biotech: Life hackers. *Nature* 467, 650–652. <https://doi.org/10.1038/467650a>
91. Regalado, A. (2017). One man's quest to hack his own genes. *MIT Technology Review*, January 10. <https://www.technologyreview.com/s/603217/one-mans-quest-to-hack-his-own-genes/>
92. Ochoa Cruz, E.A., de la Barrera Benavidez, O.J., Giménez, M., Chavez, M. and Van Sluys, M-A. (2016). The biohacking landscape in Latin America. *BioCoder* 10, 5–12. <https://www.oreilly.com/ideas/biohacking-latin-america>.
93. Kolodziejczyk, B. (2017). Do-it-yourself biology shows safety risks of an open innovation movement. Brookings Institution, October 9. <https://www.brookings.edu/blog/techtank/2017/10/09/do-it-yourself-biology-shows-safety-risks-of-an-open-innovation-movement>

94. United Nations (2018). Terrorists potentially target millions in makeshift biological weapons 'laboratories', UN forum hears. UN News, 17 August 2018. United Nations, New York. <https://news.un.org/en/story/2018/08/1017352>
95. National Human Genome Research Institute (NHGRI). (2002). International Team of Researchers Assembles Draft Sequence of Mouse Genome. <https://www.genome.gov/10002983/2002-release-draft-sequence-of-mouse-genome>

## Referencias gráficas



96. Daccord, N., Celton, J., Linsmith, G., Becker, C., Choisine, N., Schijlen, E., van de Geest, H., et al. (2017). High-quality *de novo* assembly of the apple genome and methylome dynamics of early fruit development. *Nature Genetics*, 49(7), 1099-1106. <https://doi.org/10.1038/ng.3886>
97. Holt, R.A., Subramanian, G.M., Halpern, A., Sutton, G.G., Charlab, R., Nusskern, D.R., Wincker, P., et al. (2002). The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science*, 298(5591), 129-149. <https://doi.org/10.1126/science.1076181>
98. Cooper, G. (2000). *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
99. Annaluru, N., Muller, H., Mitchell, L., Ramalingam, S., Stracquadanio, G., Richardson, S., Dymond, J., et al. (2014). Total Synthesis of a Functional Designer Eukaryotic Chromosome. *Science*, 344(6179), 55-58. <https://doi.org/10.1126/science.1249252>



100. SAVI (2019). Synthetic yeast 2.0. The Science Across Virtual Institutes program. <http://syntheticyeast.org>
101. He, W., Felderman, M., Evans, A., Geng, J., Homan, D., Bourguet, F., Fischer, N., et al. (2017). Cell-free production of a functional oligomeric form of a Chlamydia major outer-membrane protein (MOMP) for vaccine development. *Journal of Biological Chemistry*, 292(36), 15121-15132. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.784561>
102. Woodrow Wilson Center (2019). Synthetic biology project. <http://www.synbio-project.org/cpi/applications/>
103. Reverdia (2019). Biosuccinium® sustainable succinic acid. <https://reverdia.com/biosuccinium-menu/biosuccinium/>
104. GC Innovation America (2019). Biotechnology Research & Development. <https://www.gcinovationamerica.com/biocatalyst-rd/>
105. DuPont Tate & Lyle Bio Products Company (2019). Susterra® Propanediol. <http://duponttateandlyle.com/susterra>
106. Ihry, R.J., Worringer, K.A., Salick, M.R., Frias, E., Ho, D., Theriault, K., Kommineni, S., et al. (2018). p53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human pluripotent stem cells. *Nature Medicine*, 24, 939-946. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0050-6>
107. Haapaniemi, E., Botla, S., Persson, J., Schmierer, B. and Taipale, J. (2018). CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nature Medicine*, 24, 927-930. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0049-z>
108. BCC Research (2018). Synthetic Biology Global Markets to Reach \$13.9 Billion by 2022. [https://www.bccresearch.com/pressroom/bio/synthetic-biology-global-markets-to-reach-\\$139-billion-by-2022](https://www.bccresearch.com/pressroom/bio/synthetic-biology-global-markets-to-reach-$139-billion-by-2022)
109. Cumbers, J. and Bünger, M. (2019). Synthetic Biology Annual Investment Report (2018) - SynBioBeta. SynBioBeta.com. <https://synbiobeta.com/synthetic-biology-industry-strategy-reports/investment-report-2018>