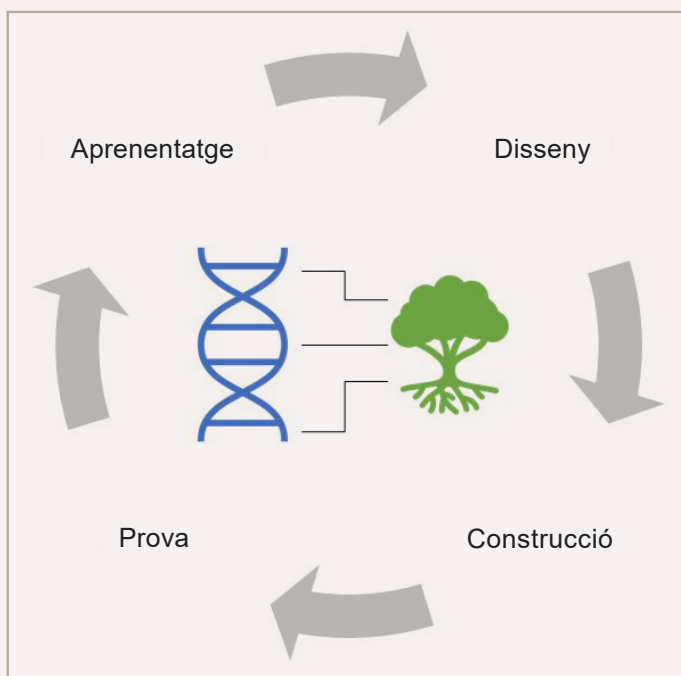


Noves funcions biològiques sintètiques i implicacions per al present i el futur de la societat

MARC GÜELL CARGOL

Premi IEC de la Secció de Ciències Biològiques
August Pi i Sunyer de Ciències de la Salut 2021



Noves funcions biològiques
sintètiques i implicacions per
al present i el futur de la societat

PREMIS DE LA SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES, II

Noves funcions biològiques sintètiques i implicacions per al present i el futur de la societat

MARC GÜELL CARGOL

Premi IEC de la Secció de Ciències Biològiques
August Pi i Sunyer de Ciències de la Salut 2021

Barcelona, 2021



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Güell Cargol, Marc, 1982- autor

Noves funcions biològiques sintètiques i implicacions per al present i el futur de la societat. —

Primera edició. — (Premis de la Secció de Ciències Biològiques ; 2)

Premi IEC de la Secció de Ciències Biològiques August Pi i Sunyer de Ciències de la Salut 2021. —

Bibliografia

ISBN 9788499656236

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques. II. Títol

III. Col·lecció: Premis de la Secció de Ciències Biològiques ; 2

1. Biologia sintètica 2. Genòmica

57.08

575.113

© Marc Güell Cargol

© 2021, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: novembre del 2021

Disseny de la coberta: Azcunce | Ventura

Imatge de la coberta: diagrama d'un cicle Disseny-Construcció-Prova-Aprenentatge (Marc Güell)

Text revisat lingüísticament per la Unitat d'Edició del Servei Editorial de l'IEC

Compost per la Unitat de Producció del Servei Editorial de l'IEC

Imprès a Service Point FMI, SA

ISBN: 978-84-9965-623-6

Dipòsit Legal: B 17945-2021

DOI: 10.2436/10.1500.04.1



Aquesta obra és d'ús lliure, però està sotmesa a les condicions de la llicència pública de Creative Commons. Es pot reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada. Es pot trobar una còpia completa dels termes d'aquesta llicència a l'adreça: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>.

A proposta de la ponència formada per les senyores i els senyors Joandomènec Ros i Aragonès (president de l'Institut d'Estudis Catalans), Josep Enric Llebot Rabagliati (secretari general de l'Institut d'Estudis Catalans) i Jordi Camí i Morell, Jordi Casanova i Roca, Joan Josep Guinovart i Cirera, Carme Junqué i Plaja i Cèlia Marrasé Peña (membres de la Secció de Ciències Biològiques), el Ple de l'Institut d'Estudis Catalans, en la sessió tinguda el dia 25 de març de 2021, acordà de concedir el Premi IEC de la Secció de Ciències Biològiques August Pi i Sunyer de Ciències de la Salut a Marc Güell Cargol pel projecte *Noves funcions biològiques sintètiques per al present i el futur de la teràpia*.

Així mateix, el Consell de Govern de la Secció de Ciències Biològiques, en la sessió del dia 30 de març de 2021, prengué l'acord de publicar la dita obra, la qual, amb el títol *Noves funcions biològiques sintètiques i implicacions per al present i el futur de la societat*, és editada a cura de Ramon Bartrons i Bach, membre de l'Institut d'Estudis Catalans.

Taula

Resum	9
1. Biologia sintètica: una revolució de lectura i d'escriptura	10
2. Biologia sintètica i quarta revolució industrial	12
3. Emmagatzematge d'informació	13
4. Medi ambient i sostenibilitat	15
5. Aplicacions terapèutiques basades en l'enginyeria del genoma i l'epigenoma	18
6. Aplicacions terapèutiques basades en l'enginyeria del microbioma	21
7. Perspectives de futur	23
Referències bibliogràfiques	25
Curriculum de Marc Güell Cargol	31

RESUM

La biologia sintètica està enmig d'una època d'autèntic creixement exponencial. La ràpida evolució de les tecnologies genòmiques ens ha conduït a interaccionar amb la vida utilitzant el seu llenguatge genuí, que és l'àcid desoxiribonucleic (DNA, de l'anglès *deoxyribonucleic acid*). Els avenços en seqüenciació han permès conèixer molt millor la biosfera, i les tecnologies d'escriptura, la seva enginyeria. La lectura i l'escriptura del DNA s'han retroalimentat i encara han accelerat més aquesta evolució tecnològica.

La conseqüència ha estat un impuls de la ciència bàsica que ens ha permès comprendre millor les bases de la biologia, però avançar també en la proposta de noves solucions per als reptes de la humanitat. L'enginyeria de sistemes vius està proporcionant noves solucions terapèutiques que afectaran un gran nombre de pacients. Tanmateix, aquesta disciplina està anant molt més enllà de la teràpia; està reinventant sectors clau com l'emmagatzematge d'informació, la producció d'aliments, el desenvolupament de nous biomaterials i la generació de processos industrials més respectuosos amb el planeta.

La biologia sintètica està oferint noves opcions per atendre grans reptes de la humanitat. Aquest avenç està sent fonamental en la quarta revolució industrial, que impulsa un progrés per a la salut de la humanitat i del planeta.

1. BIOLOGIA SINTÈTICA: UNA REVOLUCIÓ DE LECTURA I D'ESCRITURA

Un aspecte totalment clau en el vertiginós progrés de les biociències ha estat adquirir la capacitat de comunicar-se amb la vida fent servir el seu llenguatge genuí: el DNA. Hem augmentat la nostra capacitat de comprensió de la vida a través de la lectura o seqüenciació, i la capacitat d'enginyeria dels sistemes vius mitjançant l'escriptura en forma de síntesi i edició. Tot això ha estat possible gràcies a avenços que inclouen una forta caiguda del cost de la seqüenciació del DNA (Wettestrand, s. a.), la caiguda dels preus de síntesi de DNA (Carlson, 2014) i l'aparició de noves tècniques, com ara el sistema CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, repeticions palindròmiques curtes agrupades i regularment interespaïades), per editar genomes (Mali *et al.*, 2013). Aquest progrés ha impulsat una acceleració de la recerca bàsica, i també de la seva aplicació en noves teràpies revolucionàries.

La seqüenciació global de DNA crea un enorme volum de dades biològiques cada any. La lectura o seqüenciació ens permet conèixer els sistemes biològics amb detall. S'han desenvolupat tecnologies que han paral·lelitzat de manera massiva el procés de seqüenciació. En el 2003, cartografiar el genoma humà va costar uns 3.000 milions de dòlars, però ja al 2019 el cost havia baixat per sota dels 1.000 dòlars. En una dècada, o fins i tot abans, el cost podria ser inferior a uns pocs dòlars. Aquests avenços tècnics no només han ajudat a reduir els costos sinó també a accelerar el ritme d'experimentació i generar noves formes de dades per ajudar-nos a comprendre millor la biologia. Els avenços en l'àmbit de les cèl·lules individuals, com ara les eines d'imatge d'una sola cèl·lula i la seqüenciació d'àcid ribonucleic (RNA, de l'anglès *ribonucleic acid*) permeten construir mapes de cèl·lules amb una resolució cada vegada més alta, que poden ser una base per a la investigació, el diagnòstic i el tractament. Els estudis actuals que utilitzen dades de seqüenciació d'una sola cèl·lula proporcionen noves solucions clíniques com la descripció del microentorn tumoral, la predicció de la resposta al tractament, el descobriment de nous marcadors o la subcategorització de malalties i teixits (Hong i Park, 2020). Cada vegada més, la capacitat de comprensió i d'enginyeria dels processos biològics existeix en més dimensions. Tot això no acaba aquí, com indicava el visionari George Church fa poc: «La revolució de lectura es va ramificant. El repte següent és començar a llegir estructures tridimensionals tan fàcilment com unidimensionals; fer un pont entre la cristal·lografia de raigs X i la microscòpia crioelectrònica (escala de 0,3 nanòmetres) amb seqüenciació *in situ* de fluorescència i oligopintures (resolució de 10 nanòmetres a escala de centímetres) per substituir els “atles de cèl·lules d'RNA” actuals i la histologia convencional per un mapa molecular en tres dimensions» (Bosley *et al.*, 2021).

Els grans avenços en lectura i escriptura es reforcen mútuament. Els avenços en les ciències *-òmiques* i en tecnologies moleculars de seqüenciació milloren el mapatge i la mesura de les molècules i cèl·lules, i l'enginyeria està millorant la nostra comprensió dels processos biològics, a més de permetre'ns dissenyar millor la biologia. És el cas, per exemple, de l'eina d'edició gènica CRISPR i les tecnologies relacionades. L'lur impacte ha quedat molt clar en aquest darrer any, en què l'edició de genomes humans tant *ex vivo* com *in vivo* mitjançant la tecnologia CRISPR ha estat demostrada i ha proporcionat prometedores dades d'eficàcia davant de greus malalties genètiques (Frangoul *et al.*, 2021; Gillmore *et al.*, 2021). Diverses solucions aportades per les tecnologies d'escriptura estan més a prop de ser adoptades de manera generalitzada i mostren una maduració creixent del camp (Tan *et al.*, 2021). Altra vegada, alguns visionaris com George Church veuen en el futur millores que faran arribar l'escriptura de genomes molt més lluny. Futurs passos inclouran: la combinació de l'aprenentatge automàtic i la síntesi en paral·lel per dissenyar milions d'enzims nous, anticossos, etc.; la recodificació de codons de diverses espècies per fer-les resistents a tots els virus; el desenvolupament de cèl·lules i òrgans resistents a patògens, senescència i càncer, o la reactivació dels ecosistemes i el segrest del carboni, possiblement fins a nivells preindustrials.

Un exemple paradigmàtic del nivell de maduresa de les tecnologies de lectura i escriptura és la resposta davant la COVID-19. La ràpida difusió arreu del món durant la primavera del 2020 d'un nou coronavirus, el SARS-CoV-2, va generar un repte sanitari i econòmic enorme per a la humanitat. De manera quasi immediata es van desplegar innovacions per donar-hi resposta. En primer lloc, el genoma complet de SARS-CoV-2 es va seqüenciar i publicar en poques setmanes. Pocs anys abans, la seqüenciació i publicació del SARS-CoV-1, que va causar el brot de SARS, va trigar mesos. A més, en poques setmanes es va reconstruir de manera sintètica el virus SARS-CoV-2 a partir de la seqüència publicada (Thi Nhu Thao *et al.*, 2020). En paral·lel, els avenços en tecnologies genòmiques han fet que els diagnòstics s'hagin activat de manera molt més eficaç (PCR, tests d'antígens, tecnologies CRISPR, etc.). Més enllà dels grans reptes pel que fa al diagnòstic durant la crisi de la COVID-19, també cal destacar que hi ha molt marge de millora tant des d'un punt de vista logístic com regulatori. Finalment, la velocitat i l'escala a les quals els investigadors van iniciar esforços per desenvolupar una vacuna contra la COVID-19 van ser notables. Aquesta agilitat va ser impulsada en gran part per la urgència de salut pública, però també va reflectir innovacions, sobretot en les vacunes d'RNA. A finals del 2020, ja hi havia dues vacunes basades en RNA desenvolupades per Moderna i Pfizer/BionTech, amb eficàcies que superaven el 90 % (Kyriakidis *et al.*, 2021). En aquest cas, l'escriptura d'un gen del virus en forma d'RNA permeté induir una robusta protecció immunitària.

2. BIOLOGIA SINTÈTICA I QUARTA REVOLUCIÓ INDUSTRIAL

Ja ho apuntava el visionari fundador d'Apple, Steve Jobs, l'any 2011: «Crec que les majors innovacions del segle XXI es produiran a la intersecció de la biologia i la tecnologia. Una nova era està començant». Avenços en les ciències biològiques, combinats amb l'acceleració del desenvolupament en informàtica, la ciència de dades i la intel·ligència artificial (IA) estan alimentant una nova onada d'innovació que podria tenir un impacte molt important en sectors de l'economia, des de la sanitat i l'agricultura fins a la producció de béns de consum i energia. La natura ja ha estat a l'eix de les dues primeres revolucions industrials: la primera quan es va aprofitar el carbó per alimentar la màquina de vapor i així mecanitzar la producció; la segona quan es van establir l'electricitat, el gas i el petroli com a noves fonts d'energia, cosa que va permetre el progrés industrial. Cadascun d'aquests salts econòmics va provocar onades de noves fonts de riquesa i ocupació. La tercera revolució industrial, basada en la informàtica i Internet, va permetre l'era digital i, amb ella, una generació d'empreses els ingressos de les quals equivalen al producte interior brut de moltes economies avançades (Wallach, 2021). A les portes d'aquesta quarta revolució industrial estem davant l'oportunitat d'allunyar-nos del model d'explotació de la naturalesa per la força bruta per passar a aprofitar el seus principis de disseny com a plataforma de fabricació. Un concepte que Boston Consulting Group ha definit com *nature co-design* («Nature co-design: A revolution in the making», 2021).

El paradigma de desenvolupament s'assembla bastant al principi d'innovació dels sistemes biològics, pel qual es genera diversitat, la qual experimenta un procés de selecció que fa que vagin evolucionant les propietats dels sistemes biològics. Els centres de fabricació, o *biofoundries*, acadèmics i industrials adopten cada vegada més un enfocament d'enginyeria basat en l'aplicació iterativa del cicle disseny-construcció-prova-aprenentatge (DBTL, de l'anglès *design, build, test & learn*), que ha estat durant molt de temps un element central del desenvolupament de productes en les disciplines d'enginyeria tradicionals (Carbonell *et al.*, 2018; Opgenorth *et al.*, 2019). El poder de la IA s'aplica llavors per donar sentit a les dades generades durant la fase de construcció i prova i per aprendre i millorar els dissenys, amb una iteració constant a tota velocitat fins a obtenir una solució de treball satisfactòria. En els últims anys han emergit alguns exemples en els quals s'ha vist el poder d'aquesta sinergia. M'agradaria comentar amb més detall els casos d'AlphaFold i la predicció tridimensional de proteïnes, i de Dyno Therapeutics en el desenvolupament de noves càpsides virals per a la teràpia gènica.

AlphaFold és un programa d'intel·ligència artificial desenvolupat per l'empresa DeepMind (propietat de Google), que realitza prediccions sobre l'estructura de les proteïnes a partir de la seva seqüència d'aminoàcids. Aquesta qüestió és de gran

rellevància, ja que l'estructura d'una proteïna en determina en gran manera la funció. A principis de l'any 2020, l'empresa Deepmind va publicar resultats de predicció d'estructures amb gran resolució (Senior *et al.*, 2020). El programa està dissenyat com un sistema d'aprenentatge profund en què una xarxa neuronal realitza estimacions de les distàncies entre residus. Aquest sistema està entrenat a partir de les estructures proteïques que s'han determinat de manera experimental mitjançant ressonància magnètica nuclear, difracció de raigs X o microscòpia electrònica. La comunitat científica, que treballa en predicció d'estructures de proteïnes, organitza un esdeveniment biennal anomenat CASP (vegeu <https://predictioncenter.org/>) per tal d'avaluar objectivament les eines de predicció d'estructures. El programari AlphaFold ha obtingut els millors resultats en les dues últimes edicions. L'any 2018 la versió 1 d'AlphaFold es va situar en el primer lloc del rànquing general. El programa va tenir un especial èxit en els casos on hi havia poca informació comparativa sobre la proteïna a resoldre. L'any 2020, la versió 2 d'AlphaFold va tornar a guanyar. L'equip va assolir un nivell de precisió molt superior al de qualsevol altre grup. Va obtenir una puntuació superior a noranta per a aproximadament dos terços de les proteïnes a la prova de distància global de CASP, una prova que mesura el grau en què l'estructura predita per un programa computacional és similar a la determinada en l'experiment de laboratori, quan cent és una coincidència completa.

Un altre exemple de sinergia entre disseny biològic i IA és el disseny de noves càpsides virals. Els vectors basats en virus adenoassociats (VAA) són els principals vectors virals utilitzats per fer transferència gènica *in vivo*. Tanmateix, l'enginyeria de noves càpsides ha estat limitada. L'empresa Dyno Therapeutics és pionera en un enfocament de la teràpia gènica impulsat per la IA. Mitjançant l'aprenentatge automàtic i l'experimentació *in vivo* altament paral·lelitzada, ha pogut inventar noves maneres de dissenyar VAA (Ogden *et al.*, 2019). Mitjançant la seva plataforma CapsidMap, utilitzen la IA per optimitzar les càpsides de VAA de manera eficient. El procés consisteix en una metodologia DBTL clara on es dissenyen milions de càpsides simultàniament i se'n mesuren les propietats en paral·lel per entrenar models amb els quals buscar les millors propietats. Aquest cicle es repeteix fins a assolir les propietats desitjades (Dyno Therapeutics, 2020).

3. EMMAGATZEMATGE D'INFORMACIÓ

En un món inundat de dades, esbrinar on i com emmagatzemar-les de manera eficient i econòmica es converteix cada dia en un problema més gran. Una solució que està agafant força és arxivar la informació en molècules de DNA. Com Nick Goldman va dir una vegada: «Com que el DNA és la base de la vida a la Terra, els mètodes per treballar-hi, emmagatzemar-lo i recuperar-lo seguiran sent objecte d'una innovació tecnològica contínua».

El DNA és el llenguatge de la vida. De la mateixa manera que emmagatzema la informació per generar una cosa tan complexa com un ésser humà, podem fer-lo servir per a l'emmagatzematge d'informació abstracta. De fet, en teoria un quilogram de DNA podria emmagatzemar totes les dades actuals del món (Extance, 2016).

El DNA assoleix unes propietats extraordinàries per tal d'emmagatzemar informació. Presenta una capacitat d'emmagatzematge mil vegades més compacte que una memòria flash i una eficiència energètica centenars de milions major per unitat d'informació que un disc dur (Panda *et al.*, 2018). Tenint en compte el codi natural de quatre bases (adenina, citosina, timina i guanina), la naturalesa molecular fa que es puguin emmagatzemar dos bits en cada base, fet que permet tenir fins a 455 exabytes en un gram de DNA. A més, el DNA és una de les biomolècules més robustes de la naturalesa. La velocitat de degradació del DNA mitocondrial als ossos dels moes (una espècie d'aus que va viure fins al 1300 de la nostra era als boscos de Nova Zelanda) és d'1 pb cada 6.830.000 anys (Allentoft *et al.*, 2012). Per exemple, s'ha aconseguit seqüenciar DNA sintetitzat fa centenars de milers d'anys (Orlando *et al.*, 2013; Golenberg *et al.*, 1990). El procés d'emmagatzematge de dades al DNA combina la síntesi de DNA, la seqüenciació de DNA i un algorisme de codificació i descodificació per empaquetar informació al DNA de manera més duradora i amb una densitat més alta del que és possible en els mitjans convencionals. S'han fet bastantes proves de concepte que van des de llibres (Church, Gao i Kosuri, 2012), fins a la música del videojoc Mario Bros. (Lee *et al.*, 2020). També l'empresa Catalog va anunciar el 2019 que havia utilitzat la seva tecnologia d'escriptura de DNA per codificar tota la Viquipèdia en anglès en material genètic, i l'empresa Twist va anunciar que havia emmagatzemat un episodi de la sèrie *Biohackers* de Netflix. Mirant cap al futur, la millora de les tecnologies d'escriptura i lectura facilitarà més la gestió de dades guardades en DNA. La síntesi de molècules de DNA de cadena llarga amb les baixes taxes d'error desitjades per al procés d'arxiu de dades encara trigarà una quantitat considerable de temps a assolir nivells pràctics de major fiabilitat. A més, sintetitzar llargues cadenes de DNA amb alta fidelitat i després seqüenciar-les per recuperar amb precisió la informació encara requereix un laboratori relativament sofisticat i mà d'obra qualificada. Tanmateix, amb l'avenç de la tecnologia en els propers anys, l'automatització i sofisticació anirà augmentant, acompanyada d'una reducció del cost tant d'escriure com de llegir el DNA.

A més d'emmagatzemar la informació que es transfereix a la descendència, la vida explota de manera natural l'emmagatzematge d'informació del DNA per enfortir la immunitat i així «recordar» els patògens que puguin ser una amenaça. En el cas dels bacteris, el sistema CRISPR genera una base de dades dels bacteriòfags als quals ha estat exposat i així construeix una immunitat adaptativa. Quan un mi-

crobi és envaït per un bacteriòfag, la primera etapa de la resposta immunitària és capturar el DNA del fag i inserir-lo en un *locus* CRISPR en forma d'espaiador (Pourcel, Salvignol i Vergnaud, 2005). Les proteïnes Cas1 i Cas2 dels sistemes CRISPR-Cas participen activament en l'adquisició de fragments genètics de fags. Aquests espaiadors són utilitzats pels sistemes d'interferència, com pot ser Cas9, per tal de tallar el genoma del bacteriòfag (Oost *et al.*, 2014). Aquest sistema s'ha utilitzat per generar mecanismes sintètics d'adquisició d'informació. Els nous enregistraments s'adquireixen mitjançant l'acció d'un complex de Cas1 i Cas2, que integra nous espaiadors a continuació dels espais antics dins de la matriu CRISPR, i proporciona així una memòria temporal d'esdeveniments moleculars. Aquest sistema s'ha utilitzat per enregistrar diferents tipus d'informació en cèl·lules, des d'informació fisiològica del sistema digestiu fins a una pel·lícula (Shipman *et al.*, 2017; Sheth *et al.*, 2017). Una variant d'aquest sistema té una transcriptasa inversa acoblada a Cas1-Cas2; això possibilita enregistrar al genoma la història de l'expressió gènica, fet que permet reconstruir l'evolució temporal de l'estat transcripcional (Schmidt, Cherepkova i Platt, 2018). Les històries transcripcionals registrades reflecteixen els canvis subjacents en l'expressió gènica i, per tant, es podrien utilitzar per interrogar processos biològics o de malalties. A llarg termini, preveiem que els components d'adquisició d'espaiadors CRISPR es podrien introduir en altres tipus de cèl·lules per registrar les seqüències moleculars d'esdeveniments i camins de llinatge que donen lloc a determinats comportaments, estats i tipus cel·lulars.

L'escriptura d'informació en DNA permet registrar informació de manera única. La reconstrucció dels llinatges cel·lulars que condueixen a la formació de teixits, òrgans i organismes complets és d'una importància crucial en la biologia del desenvolupament. Aclarir les relacions de llinatge entre els diversos tipus de cèl·lules pot proporcionar informació clau sobre els processos fonamentals relacionats amb el desenvolupament normal dels teixits, així com informació valuosa sobre el que va malament en les malalties del desenvolupament. Els sistemes CRISPR s'han utilitzat per dibuixar el mapa del llinatge cel·lular en organismes sencers (McKenna *et al.*, 2016). S'ha fet servir l'edició del genoma per introduir i acumular progressivament diverses mutacions en un codi de barres de DNA en diverses rondes de divisió cel·lular. El codi de barres, que consisteix en un conjunt de repeticions palindròmiques curtes, marca les cèl·lules i permet dilucidar les relacions de llinatge mitjançant els patrons de mutacions compartides entre cèl·lules.

4. MEDI AMBIENT I SOSTENIBILITAT

El poder transformador de la biotecnologia basada en la ciència que va començar a finals del segle passat s'ha accelerat els darrers anys gràcies a les tecnologies de lectura, escriptura i edició de DNA. Fins ara, les forces del mercat han im-

pulsat la majoria de les investigacions i els esforços cap a qüestions relacionades amb la salut i la productivitat agrícola. Els avenços de la biomedicina són espectaculars i s'estan produint tecnologies agrícoles per pal·liar la greu crisi ambiental mundial causada per la superpoblació, la pèrdua de biodiversitat, les emissions de gasos d'efecte hivernacle i la contaminació. Diverses anàlisis proposen la biologia com a element transformador per complir amb els objectius de desenvolupament sostenible proposats per l'ONU l'any 2015 (Lorenzo *et al.*, 2018). Pot la biologia sintètica ajudar a resoldre aquesta crisi planetària?

La biologia sintètica està reinventant diferents aspectes relacionats amb l'alimentació. S'han proposat nous mètodes per produir de manera més respectuosa amb el planeta i el benestar animal. L'empresa Impossible Foods explota el fet que elements importants del gust de la carn, com és l'hemoglobina, es poden reconstruir en plataformes més sostenibles com els llevats. Fan servir el llevat *Pichia pastoris* per produir leghemoglobina de soja, que millora les aromes, en particular les carneses, quan s'afegeix a una hamburguesa vegetal. En comparació amb una hamburguesa de vedella, l'*impossible burger* requereix un 96 % menys de terra i genera un 89 % menys de gasos d'efecte hivernacle. El llevat s'està convertint en una plataforma d'enginyeria extremament flexible. Els avenços en enginyeria metabòlica han simplificat la transferència de funcions biològiques de la seva font natural al llevat. Hi estan emergent diferents productes, com ara additius alimentaris (estèvia Amyris, llet vegetal Perfect Day, vitamina E DSM) o molècules amb propietats farmacològiques com el paclitaxel o l'artemisina. Un altre exemple interessant és l'esqualè, un ingredient en productes per a la cura de la pell que tradicionalment es deriva de l'oli de fetge de tauró i ara es pot produir de manera més sostenible mitjançant la fermentació de llevats modificats genèticament (Han *et al.*, 2018).

Un projecte de biologia sintètica de gran impacte és la reinvençió de la síntesi de fertilitzants en agricultura. La necessitat d'augmentar la producció d'aliments per sostenir un món que aviat tindrà 8.000 milions de persones és un repte ben conegut. Els fertilitzants artificials que depenen de la síntesi d'amoníac mitjançant el procés de Haber-Bosch han ajudat a augmentar la producció d'aliments per mantenir-se al ritme del creixement de la població mundial, però aquest procés té molts inconvenients ja que requereix grans quantitats d'energia per convertir nitrogen atmosfèric en amoníac. S'estima que consumeix del 3 % al 5 % del subministrament mundial de gas natural i també és responsable de més de l'1 % de totes les emissions de CO₂. Dues empreses en dos projectes independents, Pivot Bio i Joyn Bio han identificat, mitjançant l'estratègia DBTL, les soques bacterianes i l'enginyeria necessària per generar comunitats microbianes capaces de fixar el nitrogen directament sobre les arrels de les plantes amb prou rendiment per reduir la necessitat de fertilitzants. Més enllà de proporcionar enormes beneficis mediambientals, es passarà a un procés biològic que permet la descarbonització i

augmenta l'accés a l'amoniac, ja que construir una instal·lació Haber-Bosch costa uns 3.000 milions de dòlars i requereix una infraestructura de gas natural. I la disrupció de la biologia sintètica a l'agricultura no es limita a això. Els exemples van des de reduir la petjada de carboni del bestiar augmentant el contingut de proteïnes en les plantes fins a millorar la capacitat d'una planta per segrestar carboni del sòl, o la creació de poblacions controlades d'insectes per evitar la destrucció de cultius.

La biologia està guanyant terreny també en el sector dels materials. Per exemple, el niló ja s'està fabricant amb mecanismes genètics de microorganismes en lloc de petroquímics. El precursor del niló, la caprolactama, es refina tradicionalment del petroli, amb un impacte en emissions de prop de 60 milions de tones anuals de CO₂. Amb un enfocament de biologia sintètica, Genomatica està impulsant un projecte basat en microorganismes per fermentar els sucres de les plantes per produir caprolactama i, per tant, niló, d'una manera cent per cent renovable (Turk *et al.*, 2016). Altres materials sintetitzats en sistemes biològics inclouen pell crescuda al laboratori. Modern Meadow ha aconseguit biofabricar el cuir sense animals. Resulta que el component biològic essencial del cuir no és la pell sencera, sinó el col·lagen. Al principi, aquesta empresa feia créixer cèl·lules de la pell per crear pell, però la companyia ha refinat el seu enfocament i ara utilitza un procés de fermentació per elaborar col·lagen directament. De fet, els seus científics han dissenyat biotecnològicament una varietat de llevat que, quan s'alimenta de sucre, produeix col·lagen, que després es purifica i processa per crear un material que és biològicament i perceptiblement gairebé indistingible de la pell animal. Una altra alternativa és la pell basada en miceli. Els substituïts de la pell derivats de fongs són una classe emergent de teixits èticament i mediambientalment responsables que, cada vegada més, compleixen les expectatives estètiques i funcionals dels consumidors i guanyen el seu favor com a alternativa als cuirs bovins i sintètics. L'empresa Bold Threads ha desenvolupat el cuir anomenat Mylo, que té un aspecte i una textura semblants al cuir però està fet a partir del miceli fúngic.

Aquests exemples mostren el redisseny de la natura que permet la biologia sintètica. En lloc de l'explotació dels recursos naturals, el codisseny de la natura fa servir les lleis naturals per reinventar la natura.

Aquests desenvolupaments tenen un recorregut llarguíssim. La naturalesa ens permet generar patrons en moltíssimes dimensions. Sobretot, en aquestes primeres fases s'ha explotat en una dimensió: producció en llevat d'estèvia, col·lagen, i d'altres. Tanmateix, la natura ens permet desenvolupaments amb molta més complexitat dimensional i funcional. Un exemple inspirador és l'ocell del paradís, que presenta un aspecte amb canvis radicals de color. Aquests estan generats per uns micropatrons precisos en el seu plomatge. Presenta vuit capes de melanina en forma de bumerang que produeixen un espectacular canvi de color segons l'orienta-

ció de la llum incident (Stavenga *et al.*, 2011). Un altre exemple de micropatró en tres dimensions són les vespes. Les vespes tenen una cutícula amb propietats anti-reflectants. Els períodes de 200 nm són mitjans eficaços, però 500 nm d'apicles marrons i grocs actuen com a reixes de difracció, i milloren la captura de llum. La mateixa pell humana és una estructura multidimensional i multifuncional. A la pell humana, els queratinòcits produeixen queratina per donar resistència mecànica; els fibroblasts produeixen col·lagen i elastina que reforcen encara més la matriu extracel·lular; els melanòcits produeixen melanina per conferir color, i les cèl·lules de Langerhans detecten la presència de patògens i hi responen.

Diferents progressos en biologia sintètica estan proporcionant les bases per al disseny multidimensional i multifuncional. Un dels materials que ha resultat molt interessant per explorar la multifuncionalitat ha estat la cel·lulosa. En aquest cas s'ha aconseguit la fabricació de materials vius basats en cel·lulosa bacteriana funcional que proporciona el suport en tres dimensions mitjançant un cocultiu estable de llevat *Saccharomyces cerevisiae* i bacteris *Komagataeibacter rhaeticus* productors de cel·lulosa. Les soques de llevat es poden dissenyar per segregat enzims a la cel·lulosa bacteriana, i generar així materials multifuncionals que incorporen sensors i d'altres funcionalitats (Gilbert *et al.*, 2021).

5. APLICACIONS TERAPÈUTIQUES BASADES EN L'ENGINYERIA DEL GENOMA I L'EPIGENOMA

Els avenços en l'edició gènica han tingut un gran impacte en la ciència bàsica i en les noves teràpies. La caixa d'eines d'edició gènica s'ha ampliat en els darrers anys. Tradicionalment, l'edició gènica s'ha basat en el disseny d'endonucleases artificials que indueixen una ruptura de doble cadena (DSB, de l'anglès *double stranded break*) en la seqüència d'interès del genoma (Porteus i Carroll, 2005). Les cèl·lules reparen les DSB a través d'una de les dues vies principals: la unió d'extrems no homòlegs (NHEJ, de l'anglès *non-homologous end-joining*) o la reparació dirigida per homologia (HDR, de l'anglès *homology-driven repair*) (Sander i Joung, 2014). La reparació de la DSB mitjançant l'NHEJ es produeix en totes les cèl·lules, tant les que es divideixen com les que no, i normalment resulta més eficient que l'HDR. Per tal d'induir l'NHEJ, només calen l'element de tall, com pot ser una proteïna CRISPR d'interferència com Cas9, i el gRNA que la dirigirà. Aquesta ruta de reparació tendeix a generar errors i és l'emprada per tal de generar genoanul·lacions (*knock outs*). Aquest sistema s'ha explotat amb gran èxit per desenvolupar noves teràpies. L'empresa CRISPR Therapeutics ha desenvolupat una teràpia d'edició genètica CRISPR per a pacients amb β -talassèmia i anèmia de cèl·lules falciformes. Les dues malalties són causades per mutacions en el gen de la subunitat β de l'hemoglobina (HBB). La teràpia es basa a despertar l'expressió de

l'hemoglobina fetal (HbF) mitjançant la disrupció amb Cas9 del regulador que la manté reprimida durant l'edat adulta. L'HbF és una forma de l'hemoglobina transportadora d'oxigen que està present de manera natural abans de néixer i que després és substituïda per la forma adulta d'hemoglobina. El sistema CRISPR es fa servir de manera *ex vivo* en dos pacients mitjançant l'electroporació del complex entre la proteïna i l'àcid ribonucleic de Cas9 i el gRNA corresponent en les cèl·lules mare hematopoètiques. El procés d'NHEJ induït introdueix mutacions al regulador natural que manté reprimida l'expressió d'HbF per tal que es produeixin alts nivells d'hemoglobina fetal en els glòbuls vermells. Més d'un any després, els dos pacients tractats presentaven alts nivells d'edició al·lèlica a la medul·la òssia i a la sang, mostraven un augment de la presència d'hemoglobina fetal i una millora dels símptomes de la malaltia (Frangoul *et al.*, 2021). Una altra fita important ha estat la primera demostració *in vivo* de la tecnologia CRISPR. En aquest cas, l'empresa Intellia ha desenvolupat un tractament per a l'amiloidosi causada per transtiretina (TTR). En aquesta malaltia s'acumulen dipòsits de transtiretina en alguns teixits. El tractament consisteix en una nanopartícula lipídica on s'ha encapsulat l'RNA missatger Cas9 i una molècula de gRNA, i se subministra de manera sistèmica. L'administració d'aquest tractament només es va associar amb efectes secundaris lleus i va provocar una disminució molt important de la concentració de TTR en el sèrum (Gillmore *et al.*, 2021).

Recentment s'ha desenvolupat l'edició sense trencaments de doble cadena. S'han desenvolupat metodologies basades en l'edició directa de bases de DNA amb desaminases, és a dir, editors de bases (BE) (Rees i Liu, 2018) o en la substitució *in situ* de bases de DNA amb l'ajut d'una transcriptasa inversa (TI), és a dir, editors *prime* (PE) (Anzalone *et al.*, 2019). Els editors de bases estan basats en la combinació de la tecnologia CRISPR amb un enzim del tipus desaminasa. El sistema CRISPR condueix la proteïna quimèrica al punt d'edició, i la desaminació modifica les bases. S'han desenvolupat BE de citosines, o CBE, que canvien C per T; i BE d'adenines, o ABE, que canvien A per G. El BE requereix tres elements. A grans trets: 1) una Cas9 de tipus nicasa (variant de Cas9 que només talla una de les dues cadenes de DNA) fusionada amb una desaminasa que fa l'edició, 2) Un gRNA que dirigeix la Cas9 a un *locus* específic, i 3) una base o bases de destinació per editar dins de la finestra d'edició especificada per la proteïna Cas9. Els sistemes d'edició de bases han demostrat la seva eficàcia en diferents models de malalties. Recentment es va publicar una aplicació molt destacable on s'emprava un ABE per tal de reduir els nivells de colesterol en sang d'un model de primat (Musunuru *et al.*, 2021). L'ABE es va formular en una nanopartícula lipídica i es va administrar de manera sistèmica per tal de generar la genoanul·lació de PCSK9 en el fetge. Tot i que algunes mutacions de guany de funció en PCSK9 humà causen hipercolesterolèmia familiar, les variants de PCSK9 de pèrdua de funció que

es produeixen de forma natural (2-3 % de la població) donen lloc a nivells més baixos de colesterol en sang, fet que redueix el risc de malaltia cardiovascular sense conseqüències adverses per a la salut (Rao *et al.*, 2018). Un únic tractament de BE va introduir la pèrdua de funció de manera artificial i va reduir un 60 % els nivells de colesterol de manera estable en el temps.

Més recentment s'ha desenvolupat la tecnologia PE que combina la capacitat de cerca de Cas9 amb la capacitat d'escriptura de la TI. En aquest cas també s'ha modificat el gRNA, que no només conté l'adreça genòmica codificada en el protoespaiador, sinó també el missatge que haurà d'escriure la TI. El sistema PE conserva l'especificitat de localització de CRISPR, però comporta la informació addicional en forma de plantilla d'RNA que conté edicions com a extensió contigua del gRNA (conegut com pegRNA) i de la TI M-MLV fusionada al terminal C de la Cas9 nicasa. L'ús de la Cas9 tipus nicasa evita la formació d'un DSB i simplement talla la cadena no complementària del DNA. Això exposa una solapa de DNA amb un grup 3'-OH que s'uneix al lloc d'unió de la plantilla d'RNA, que serveix com a iniciació per a la TI, que estén la solapa de 3' copiant la seqüència d'edició del pegRNA. Tot i que aquest solapament 3' té menys probabilitats termodinàmiques d'hibridar-se amb la cadena complementària no editada en comparació amb el solapament 5' no editat, la preferència inherent de l'endonucleasa endògena FEN1 per solapar amb 5' condueix a afavorir la hibridació del solapament 3' editat, i dona lloc a una edició de base amb relativa eficiència. S'espera que aquesta tecnologia comenci també a mostrar diferents aplicacions terapèutiques.

Malgrat el progrés, encara hi ha limitacions en les eines d'edició gènica i calen més tecnologies per a edicions petites i grans. Els BE i PE són molt prometedors, però tenen algunes limitacions. Els BE es limiten a les transicions A->G o C->T dins d'una finestra d'edició (Rees and Liu, 2018), i el PE presenta algunes restriccions de disseny, ja que les edicions s'han de programar aigües avall del costat de tall del gRNA i prop d'una seqüència motiu adjacent al protoespaiador (PAM) (Anzalone *et al.*, 2019). D'altra banda, els defectes genètics patògens poden anar des d'unes poques bases fins a grans delecions. Els BE i els PE només permeten reparar un nombre reduït de bases, i l'edició basada en l'HDR no és eficient per a mides grans i resulta ineficaç en les cèl·lules postmitòtiques. S'han desenvolupat metodologies basades en NHEJ, com la integració dirigida que no depèn de l'homologia (*homology independent targeted integration*, HITI) (Suzuki *et al.*, 2016). Aquesta metodologia ha demostrat ser eficaç per a insercions de diverses kilobases, però no per a edicions molt grans. Tot i que l'HITI podria funcionar per inserir exons, pot ser que no sigui prou eficaç per inserir de manera robusta regions codificants senceres de gens grans com la distrofina (~14 kb) o la laminina- α 2 (LAMA2, ~9 kb). Es necessitarien tecnologies més flexibles per complementar la caixa d'eines BE i PE en al·lels petits, i es necessiten noves tècniques per a l'edició d'al·lels grans.

A la natura, la transferència gènica gran es realitza mitjançant transposases, recombinases o integrases. Aquestes proteïnes reuneixen eficaçment els extrems del DNA i catalitzen la transferència gènica controlada i eficient. En general, aquests sistemes no són programables, malgrat que s'han descrit transposons programables en bacteris (Klompe *et al.*, 2019; Strecker *et al.*, 2019). Intentos previs de fusionar dits de zinc o Cas9 amb transposases compatibles amb mamífers com *piggyBac* (PB) han tingut com a resultat sistemes de molt baixa precisió (Yusa *et al.*, 2011; Hew *et al.*, 2019). Hem aconseguit fer evolucionar un transposó programable en mamífers basat en una proteïna de fusió modificada PB-Cas9 que funciona excepcionalment en cèl·lules humanes (>15 % d'eficiència en el lloc d'inserció desitjat). Hem obtingut en un mateix sistema l'eficiència de les tecnologies de transferència gènica clàssiques amb la precisió de les modernes com CRISPR/Cas9 (Pallarès *et al.*, en revisió; patent presentada). Hem desenvolupat aquesta tecnologia d'inserció programable que pot ser administrada amb un lentivirus o en nanopartícules. Aquesta tecnologia és la base d'una empresa de nova creació de la Universitat Pompeu Fabra anomenada Integra Therapeutics.

6. APLICACIONS TERAPÈUTIQUES BASADES EN L'ENGINYERIA DEL MICROBIOMA

El cos humà acull una comunitat microbiana complexa i rica. La microbiota humana resideix principalment a la pell, a la mucosa oral i al tracte gastrointestinal, i té un paper fonamental en la salut i en moltes malalties (The Human Microbiome Project Consortium, 2012). El desenvolupament de tecnologies de seqüenciació de nova generació (NGS) ha permès estudiar aquestes comunitats amb una profunditat i resolució sense precedents (*Nature. Special: Human Microbiota*, 2012).

Durant l'última dècada, la nostra comprensió de la composició i les funcions de la microbiota intestinal ha augmentat molt. En gran manera, això es deu al desenvolupament d'anàlisis genòmiques d'alt rendiment de comunitats microbianes, que han identificat les contribucions crítiques del microbioma a la salut humana. En conseqüència, la microbiota intestinal ha emergit com una diana terapèutica atractiva. La gran majoria de teràpies dirigides a la microbiota tenen com a objectiu dissenyar l'ecosistema intestinal mitjançant probiòtics o prebiòtics. La manipulació específica del microbioma humà pot esdevenir una estratègia terapèutica potencial per al tractament i l'estudi de malalties. L'exemple més destacat d'aquest principi terapèutic és el tractament dels bacteris resistents als antibiòtics *Clostridium difficile* dins del microbioma intestinal amb l'ajut del trasplantament de femta. Després d'aquest èxit de tractament, diversos projectes desenvolupen tractaments basats en microbiomes per a malalties intestinals (Nood *et al.*, 2013; Olle, 2013).

El microbioma intestinal s'ha investigat molt extensament, i el microbioma de la pell s'ha convertit més recentment en un altre focus d'investigació. De la mateixa manera, la manipulació del microbioma cutani comporta la promesa de nous enfocaments terapèutics per a malalties de la pell. La pell està colonitzada per un gran nombre de diversos microorganismes, dels quals la majoria són beneficiosos o inofensius. Hem demostrat que podem modular la composició del microbioma de la pell utilitzant formulacions de probiòtics de *Cutibacterium acnes*. Aquesta va ser la primera demostració de la modulació del microbioma a llarg termini en humans (Paetzold *et al.*, 2019). En aquest article s'ha demostrat que modificar el microbioma de la pell d'una manera dirigida és possible. Molt important, hem observat una durada significativa de les modificacions. També hem demostrat com els diferents microbiomes (o dermatotips) tenen diferents nivells de resiliència. Continuacions importants d'aquest estudi han estat un assaig clínic inicial (Karoglan *et al.*, 2019) i un assaig clínic més avançat (en procés, en col·laboració amb Beiersdorf) en acne vulgar. A més, aquest treball va assentar les bases tecnològiques d'una empresa biotecnològica (www.sbiomedic.com) que està desenvolupant programes terapèutics per a l'acne i l'envelliment de la pell.

Cada bacteri és una màquina molecular fascinant amb el potencial d'acollir funcionalitats. L'enginyeria del microbioma és un camp vibrant. Hi ha exemples pioners reeixits d'enginyeria de microbiomes. Al microbioma intestinal, Synlogic ha desenvolupat soques d'*Escherichia coli* modificades genèticament per reduir els nivells d'amoníac (Kurtz *et al.*, 2019) o eliminar la fenilalanina i proporcionar una teràpia per a la fenicetonúria (Isabella *et al.*, 2018), Prokarium està construïnt una plataforma de vacunació basada en *Salmonella* (Tennant i Levine, 2015). En el microbioma de la pell, Azitra ha desenvolupat *Staphylococcus epidermidis* modificat genèticament dirigit a indicacions com ara la síndrome de Netherton, l'èczema i la ictiosi vulgar. Múltiples teràpies basades en microbiomes han entrat en fases clíniques (Synlogic: NCT03516487, NCT03447730 i Azitra: NCT03820076). L'enginyeria del microbioma ha obert perspectives prometedores, però queden diversos obstacles, com ara implementar funcionalitats sintètiques avançades al microbioma de la pell.

Una plataforma molt interessant per implementar aquestes noves funcionalitats a la pell és *C. acnes*, atesa la persistència i baixa taxa de reposició que presenta en la pell aquest bacteri. Tanmateix, la seva enginyeria genètica és molt difícil. Només un laboratori ha aconseguit recombinació homòloga (Sørensen *et al.*, 2010). Fa poc, hem desenvolupat noves eines per dissenyar *C. acnes* de manera eficient (Knödseder *et al.*, en preparació). La flora natural de la pell interactua intensament amb l'hoste. Estem fent enginyeria de *C. acnes* per crear eines avançades per interactuar amb aspectes específics de les cèl·lules de la pell com la producció de seu o la modulació immunològica. A més, estem creant

circuits genètics sensors en bacteris per escoltar els estats de les cèl·lules eucariotes i traduir aquesta informació en temps real o en l'enregistrament d'aquesta informació en DNA. En el futur espero que aquesta línia podrà desenvolupar fàrmacs intel·ligents on el bacteri detectarà la patologia i sintetitzarà *in situ* un principi actiu per corregir-la.

7. PERSPECTIVES DE FUTUR

L'evolució és la màquina d'innovació més avançada que existeix. L'enginyeria inspirada en els sistemes biològics està creant nous paradigmes en ciència i medicina des de fa temps. Moltíssimes observacions de la natura han inspirat el desenvolupament de noves tecnologies. Les propietats lliscants de les plantes carnívores van inspirar la invenció de superfícies ultralliscants (Wong *et al.*, 2011); el vol dels ratpenats, les ales autoajustables (Lentink, 2013; Gill, 2014), i els mecanismes antivirals bacterians tipus CRISPR ens han proporcionat les eines d'edició del genoma més avançades (Mali *et al.*, 2013). L'avanç de la biociència s'està convertint, probablement, en el component més important del progrés de la humanitat.

La salut humana és un dels dominis més significatius on s'estan produint avenços biològics aplicats. La biologia ja està ajudant a salvar vides mitjançant tractaments innovadors totalment adaptats al nostres genomes i metagenomes. En el futur, un altíssim percentatge dels problemes de salut es podria abordar mitjançant aplicacions científicament concebibles avui en dia. La rapidesa amb què es plantegen possibilitats per escurçar el nombre de patologies incurables és molt important. Un exemple molt revelador de la maduresa de la biotecnologia aplicada a la salut ha estat el desenvolupament de vacunes contra el SARS-CoV-2 en menys d'un any i que està proporcionant una sortida a un dels majors reptes d'aquesta generació. Per descomptat, molt progrés encara està per venir. La ciència serà clau per lluitar contra el canvi climàtic i constituirà els fonaments de la quarta revolució industrial.

Les biociències s'estan escampant en sectors clau de l'economia. Actualment, els consumidors demanen cada vegada més productes que reflecteixin uns valors i estils de vida més sostenibles. La química està donant pas a la biologia sintètica i processos similars als que fem servir per fer cervesa, pa o kombutxa comencen a proporcionar-nos els components químics de les peces de roba, els cotxes o les joguines. Segons estimacions de McKinsey, fins al 60 % dels elements físics que pot necessitar l'economia global poden ser, en principi, produïts de manera biològica (Sneader i Singhal, 2021). McKinsey suggereix que al voltant d'una tercera part d'aquestes aportacions són materials d'origen biològic, com ara fusta, cotó, pells i animals per a l'alimentació. Per a aquests materials, les múltiples innovacions dutes a terme mitjançant processos biològics poden millorar substancial-

ment els processos de producció existents. Les dues terceres parts restants no són materials biològics, com per exemple plàstics o combustibles d'aviació. No obstant això, s'estan també començant a produir mitjançant processos biològics, com ja s'ha demostrat amb els biocombustibles, els bioplàstics i altres materials.

Per ser clar, l'objectiu d'assolir tot el potencial per produir aquestes aportacions biològiques està relativament lluny, però fins i tot un progrés moderat en aquesta direcció podria ser veritablement transformador. La biologia té el potencial per determinar en el futur què mengem, què portem, els productes que ens posem a la pell i la manera de construir el nostre món físic. No només això, la sofisticació que ens permet assolir la biologia ens farà repensar la nostra relació amb el consum mateix. Les peces de roba del futur canviaran de color en funció de l'entorn o del nostre estat anímic? De moment, ja s'han desenvolupat mascaretes anticovid que permeten detectar la presència del virus. S'ha introduït tecnologia molecular en diferents articles, com poden ser mascaretes, i s'han assolit sensibilitats similars a tècniques convencionals com pot ser la qPCR (Nguyen *et al.*, 2021).

Estem mirant cap a un futur verd apassionant. No obstant això, hauríem de tenir en compte la bioseguretat i el doble ús. En aquesta època de pandèmia, ningú no hauria de dubtar del poder destructiu de la biologia. Per exemple, hi ha un gran valor en la nostra capacitat de dissenyar virus per generar teràpies gèniques més eficaces; tanmateix, els virus sintètics també poden conduir a la creació de patògens encara més mortals per part de les persones amb males intencions. La comunitat de la biologia sintètica ha de ser conscient d'aquests desafiaments i respondre-hi mitjançant l'anàlisi dels possibles horitzons, així com amb un diàleg obert amb els organismes reguladors i la societat.

La biosfera ens ofereix l'espai d'enginyeria més avançat. Animals elaborats amb els mateixos components essencials (DNA, proteïnes, etc.) que nosaltres són capaços de resistir la radiació còsmica (*Milnesium tardigradum* (Jönsson, 2019)), no desenvolupar càncer (*Heterocephalus glaber* (Gorbunova *et al.*, 2012)) o viure perpètuament (*Turritopsis nutricula* (Carla' *et al.*, 2003)). L'arquitectura molecular de la natura és una font contínua d'inspiració per aprendre nous principis científics i d'enginyeria. Malgrat els avenços fantàstics en biologia sintètica, encara tenim molt per aprendre i estem lluny de la capacitat de l'evolució natural per crear sistemes moleculars avançats.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- ALLENTOFT, M. E.; COLLINS, M.; HARKER, D.; HAILE, J.; OSKAM, C. L.; HALE, M. L.; CAMPOS, P. F.; SAMANIEGO, J. A.; GILBERT, M. T. P.; WILLERSLEV, E.; ZHANG, G.; SCOFIELD, R. P.; HOLDAWAY, R. N.; BUNCE, M. (2012). «The half-life of DNA in bone: Measuring decay kinetics in 158 dated fossils». *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 279, p. 4724-4733.
- ANZALONE, A. V.; RANDOLPH, P. B.; DAVIS, J. R.; SOUSA, A. A.; KOBLAN, L. W.; LEVY, J. M.; CHEN, P. J.; WILSON, C.; NEWBY, G. A.; RAGURAM, A.; LIU, D. R. (2019). «Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA». *Nature*, vol. 576, p. 149-157.
- BOSLEY, K.; CASEBOURN, C.; CHAN, P.; CHEN, J.; CHEN, M.; CHURCH, G.; CUMBERS, J.; WOUTERS, T. de; DEWEY-HAGBORG, H.; DUPORTET, X.; ENE-OBONG, A.; ELIZONDO, A.; FARRAR, J.; GATES, B.; GATTO, F.; GIWA, S.; GODEC, J.; GOLD, S.; LEPROUST, E.; LUNSHOF, J.; MARTUCCI, E.; MCMURRY-HEATH, M.; MELLAD, J.; OUDOVA, V.; OXMAN, N.; REGEV, A.; RICHARDSON, S.; SCOTT, C. T.; SHERKOW, J.; SIBENER, L.; TARRAGÓ, T.; TERRY, S.; VENTER, J. C.; WANG, S.; WICKRAMASEKARA, S.; YADI, H.; YANG, L.; ZHAO, B. (2021). «Voices of biotech leaders». *Nature Biotechnology*, vol. 39, p. 654-660.
- CARBONELL, P.; JERVIS, A. J.; ROBINSON, C. J.; YAN, C.; DUNSTAN, M.; SWAINSTON, N.; VINAIXA, M.; HOLLYWOOD, K. A.; CURRIN, A.; RATTRAY, N. J. W.; TAYLOR, S.; SPIESS, R.; SUNG, R.; WILLIAMS, A. R.; FELLOWS, D.; STANFORD, N. J.; MULHERIN, P.; LE FEUVRE, R.; BARRAN, P.; GOODACRE, R.; TURNER, N. J.; GOBLE, C.; CHEN, G. G.; KELL, D. B.; MICKLEFIELD, J.; BREITLING, R.; TAKANO, E.; FAULON, J.-L.; SCRUTTON, N. S. (2018). «An automated design-build-test-learn pipeline for enhanced microbial production of fine chemicals». *Communications Biology*, vol. 1, p. 66.
- CARLA', E. C.; PAGLIARA, P.; PIRAINO, S.; BOERO, F.; DINI, L. (2003). «Morphological and ultrastructural analysis of *Turritopsis nutricula* during life cycle reversal». *Tissue and Cell* [en línia], vol. 35. <[https://doi.org/10.1016/s0040-8166\(03\)00028-4](https://doi.org/10.1016/s0040-8166(03)00028-4)>.
- CARLSON, R. (2014). «Time for new DNA synthesis and sequencing cost curves» [en línia]. <<http://synbiobeta.com/time-new-dna-synthesis-sequencing-cost-curves-rob-carlson/>> [Consulta: 23 maig 2021].
- CHURCH, G. M.; GAO, Y.; KOSURI, S. (2012). «Next-generation digital information storage in DNA». *Science*, vol. 337 (6102), p. 1628.
- DYNO THERAPEUTICS (2020). *Dyno's CapsidMap™ platform* [en línia]. <<https://www.dynotx.com/platform/>> [Consulta: 31 març 2020].
- EXTANCE, A. (2016). «How DNA could store all the world's data». *Nature*, vol. 537 (7618), p. 22-24.
- FRANGOUL, H.; ALTSHULER, D.; CAPPELLINI, M. D.; CHEN, Y.-S.; DOMM, J.; EUSTACE, B. K.; FOELL, J.; FUENTE, J. de la; GRUPP, S.; HANDGRETINGER, R.; HO, T. W.; KATTAMIS, A.; KERNYTSKY, A.; LEKSTROM-HIMES, J.; LI, A. M.; LOCATELLI, F.; MAPARA, M. Y.; MONTALEMBERT, M. de; RONDELLI, D.; SHARMA, A.; SHETH, S.; SONI, S.; STEINBERG, M. H.; WALL, D.; YEN, A.; CORBACIOGLU, S. (2021). «CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia». *The New England Journal of Medicine*, vol. 384 (3), p. 252-260.

- GILBERT, C.; TANG, T.-C.; OTT, W.; DORR, B. A.; SHAW, W. M.; SUN, G. L.; LU, T. K.; ELLIS, T. (2021). «Living materials with programmable functionalities grown from engineered microbial co-cultures». *Nature Materials*, vol. 20 (5), p. 691-700.
- GILL, V. (2014). «Flying robots: Nature inspires next generation design» [en línia]. *BBC News*. <<http://www.bbc.com/news/science-environment-27496737>> [Consulta: 23 maig 2021].
- GILLMORE, J. D.; GANE, E.; TAUBEL, J.; KAO, J.; FONTANA, M.; MAITLAND, M. L.; SEITZER, J.; O'CONNELL, D.; WALSH, K. R.; WOOD, K.; PHILLIPS, J.; XU, Y.; AMARAL, A.; BOYD, A. P.; CEHELKY, J. E.; MCKEE, M. D.; SCHIERMEIER, A.; HARARI, O.; CHIR, B.; MURPHY, A.; KYRATSOUS, C. A.; ZAMBROWICZ, B.; SOLTYS, R.; GUTSTEIN, D. E.; LEONARD, J.; SEPP-LORENZINO, L.; LEBWOHL, D. (2021). «CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis». *The New England Journal of Medicine* [en línia], vol. 385, p. 493-502. <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107454>>.
- GOLENBERG, E. M.; GIANNASI, D. E.; CLEGG, M. T.; SMILEY, C. J.; DURBIN, M.; HENDERSON, D.; ZURAWSKI, G. (1990). «Chloroplast DNA sequence from a Miocene *Magnolia* species». *Nature*, vol. 344 (6267), p. 656-658.
- GORBUNOVA, V.; HINE, C.; TIAN, X.; ABLAeva, J.; GUDKOV, A. V.; NEVO, E.; SELUANOV, A. (2012). «Cancer resistance in the blind mole rat is mediated by concerted necrotic cell death mechanism». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109 (47), p. 19392-19396.
- HAN, J. Y.; SEO, S. H.; SONG, J. M.; LEE, H.; CHOI, E.-S. (2018). «High-level recombinant production of squalene using selected *Saccharomyces cerevisiae* strains». *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, vol. 45 (4), p. 239-251.
- HEW, B. E.; SATO, R.; MAURO, D.; STOYTCHEV, I.; OWENS, J. B. (2019). RNA-guided piggy-Bac transposition in human cells». *Synthetic Biology*, vol. 4 (1), ysz018.
- HONG, T. H.; PARK, W.-Y. (2020). «Single-cell genomics technology: Perspectives». *Experimental & Molecular Medicine*, vol. 52 (9), p. 1407-1408.
- ISABELLA, V. M.; HA, B. N.; CASTILLO, M. J.; LUBKOWICZ, D. J.; ROWE, S. E.; MILLET, Y. A.; ANDERSON, C. L.; LI, N.; FISHER, A. B.; WEST, K. A.; REEDER, P. J.; MOMIN, M. M.; BERGERON, C. G.; GUILMAIN, S. E.; MILLER, P. F.; KURTZ, C. B.; FALB, D. (2018). «Development of a synthetic live bacterial therapeutic for the human metabolic disease phenylketonuria». *Nature Biotechnology*, vol. 36 (9), p. 857-864.
- JÖNSSON, K. I. (2019). «Radiation tolerance in tardigrades: Current knowledge and potential applications in medicine». *Cancers* [en línia], vol. 11. <<https://doi.org/10.3390/cancers11091333>>.
- KAROGLAN, A.; PAETZOLD, B.; PEREIRA DE LIMA, J.; BRÜGGEMANN, H.; TÜTING, T.; SCHANZE, D.; GÜELL, M.; GOLLNICK, H. (2019). «Safety and efficacy of topically applied selected *Cutibacterium acnes* strains over five weeks in patients with acne vulgaris: An open-label, pilot study». *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 99 (13), p. 1253-1257.
- KLOMPE, S. E.; VO, P. L. H.; HALPIN-HEALY, T. S.; STERNBERG, S. H. (2019). «Transposon-encoded CRISPR-Cas systems direct RNA-guided DNA integration». *Nature*, vol. 571 (1 juny), p. 219-225.
- KURTZ, C. B.; MILLET, Y. A.; PUURUNEN, M. K.; PERREAULT, M.; CHARBONNEAU, M. R.; ISABELLA, V. M.; KOTULA, J. W.; ANTIPOV, E.; DAGON, Y.; DENNEY, W. S.; WAGNER, D. A.; WEST, K. A.; DEGAR, A. J.; BRENNAN, A. O.; MILLER, P. F. (2019). «An engineered *E. Coli* Nissle improves hyperammonemia and survival in mice and shows dose-dependent exposure in healthy humans». *Science Translational Medicine*

- [en línia], vol. 11, eaau7975. <<https://stm.sciencemag.org/content/11/475/eaau7975.abstract>>.
- KYRIAKIDIS, N. C.; LÓPEZ-CORTÉS, A.; VÁSCONEZ GONZÁLEZ, E.; BARRETO GRIMALDOS, A.; ORTIZ PRADO, E. (2021). «SARS-CoV-2 vaccines strategies: A comprehensive review of phase 3 candidates». *NPJ Vaccines*, vol. 6 (1), 28.
- LEE, H.; WIEGAND, D. J.; GRISWOLD, K.; PUNTHAMBAKER, S.; CHUN, H.; KOHMAN, R. E.; CHURCH, G. M. (2020). «Photon-directed multiplexed enzymatic DNA synthesis for molecular digital data storage». *Nature Communications*, vol. 11 (1), 5246.
- LENTINK, D. (2013). «Biomimetics: Flying like a fly». *Nature*, vol. 498 (7454), p. 306-307.
- LORENZO, V. de; PRATHER, K. L. J.; CHEN, G.-Q.; O'DAY, E.; KAMEKE, C. von; OYARZÚN, D. A.; HOSTA-RIGAU, L.; ALSAFAR, H.; CAO, C.; JI, W.; OKANO, H.; ROBERTS, R. J.; RONAGHI, M.; YEUNG, K.; ZHANG, F.; LEE, S. Y. (2018). «The power of synthetic biology for bioproduction, remediation and pollution control: The UN's Sustainable Development Goals will inevitably require the application of molecular biology and biotechnology on a global scale». *EMBO Reports* [en línia], vol. 19 (4). <<https://doi.org/10.15252/embr.201745658>>.
- MALI, P.; YANG, L.; ESVELT, K. M.; AACH, J.; GUELL, M.; DICARLO, J. E.; NORVILLE, J. E.; CHURCH, G. M. (2013). «RNA-guided human genome engineering via Cas9». *Science*, vol. 339 (6121), p. 823-826.
- MCKENNA, A.; FINDLAY, G. M.; GAGNON, J. A.; HORWITZ, M. S.; SCHIER, A. F.; SHENDURE, J. (2016). «Whole-organism lineage tracing by combinatorial and cumulative genome editing». *Science*, vol. 353 (6298), aaf7907.
- MUSUNURU, K.; CHADWICK, A. C.; MIZOGUCHI, T.; GARCIA, S. P.; DENIZIO, J. E.; REISS, C. W.; WANG, K.; IYER, S.; DUTTA, C.; CLENDANIEL, V.; AMAONYE, M.; BEACH, A.; BERTH, K.; BISWAS, S.; BRAUN, M. C.; CHEN, H.-M.; COLACE, T. V.; GANEY, J. D.; GANGOPADHYAY, S. A.; GARRITY, R.; KASIEWICZ, L. N.; LAVOIE, J.; MADSEN, J. A.; MATSUMOTO, Y.; MAZZOLA, A. M.; NASRULLAH, Y. S.; NNEJI, J.; REN, H.; SANJEEV, A.; SHAY, M.; STAHLEY, M. R.; FAN, S. H. Y.; TAM, Y. K.; GAUDELLI, N. M.; CIARAMELLA, G.; STOLZ, L. E.; MALYALA, P.; CHENG, C. J.; RAJEEV, K. G.; ROHDE, E.; BELLINGER, A. M.; KATHIRESAN, S. (2021). «*In vivo* CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates». *Nature*, vol. 593 (7859), p. 429-434.
- Nature co-design: A revolution in the making* [en línia] (2021). <<https://hello-tomorrow.org/bcg-nature-co-design-a-revolution-in-the-making/>> [Consulta: 26 gener 2021].
- Nature. Special* [en línia]: *Human Microbiota* (2012) (14 juny). <<https://www.nature.com/collections/scqssjswcq>> [Consulta: 23 maig 2021].
- NGUYEN, P. Q.; SOENKSEN, L. R.; DONGHIA, N. M.; ANGENENT-MARI, N. M.; PUIG, H. de; HUANG, A.; LEE, R.; SLOMOVIC, S.; GALBERSANINI, T.; LANSBERRY, G.; SALLUM, H. M.; ZHAO, E. M.; NIEMI, J. B.; COLLINS, J. J. (2021). «Wearable materials with embedded synthetic biology sensors for biomolecule detection». *Nature Biotechnology* [en línia] (juny). <<https://doi.org/10.1038/s41587-021-00950-3>>.
- NOOD, E. van; VRIEZE, A.; NIEUWDORP, M.; FUENTES, S.; ZOETENDAL, E. G.; VOS, W. M. de; VISSER, C. E.; KUIJPER, E. J.; BARTELSMAN, J. F. W. M.; TIJSSSEN, J. G. P.; SPEELMAN, P.; DIJKGRAAF, M. G. W.; KELLER, J. J. (2013). «Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*». *The New England Journal of Medicine*, vol. 368 (5), p. 407-415.

- OGDEN, P. J.; KELSIC, E. D.; SINAI, S.; CHURCH, G. M. (2019). «Comprehensive AAV capsid fitness landscape reveals a viral gene and enables machine-guided design». *Science*, vol. 366 (6469), p. 1139-1143.
- OLLE, B. (2013). «Medicines from microbiota». *Nature Biotechnology*, vol. 31 (4), p. 309-315.
- OOST, J. van der; WESTRA, E. R.; JACKSON, R. N.; WIEDENHEFT, B. (2014). «Unravelling the structural and mechanistic basis of CRISPR–Cas systems». *Nature Reviews. Microbiology*, vol. 12 (7), p. 479-492.
- OPGENORTH, P.; COSTELLO, Z.; OKADA, T.; GOYAL, G.; CHEN, Y.; GIN, J.; BENITES, V.; RAAD, M. de; NORTHEN, T. R.; DENG, K.; DEUTSCH, S.; BAIDOO, E. E. K.; PETZOLD, C. J.; HILLSON, N. J.; GARCIA MARTIN, H.; BELLER, H. R. (2019). «Lessons from two design-build-test-learn cycles of dodecanol production in *Escherichia coli* aided by machine learning». *ACS Synthetic Biology*, vol. 8 (6), p. 1337-1351.
- ORLANDO, L.; GINOLHAC, A.; ZHANG, G.; FROESE, D.; ALBRECHTSEN, A.; STILLER, M.; SCHUBERT, M.; CAPPELLINI, E.; PETERSEN, B.; MOLTKE, I.; JOHNSON, P. L. F.; FUMAGALLI, M.; VILSTRUP, J. T.; RAGHAVAN, M.; KORNELIUSSEN, T.; MALASPINAS, A.-S.; VOGT, J.; SZKLARCZYK, D.; KELSTRUP, C. D.; VINTHER, J.; DOLOCAN, A.; STENDERUP, J.; VELAZQUEZ, A. M. V.; CAHILL, J.; RASMUSSEN, M.; WANG, X.; MIN, J.; ZAZULA, G. D.; SEGUI-ORLANDO, A.; MORTENSEN, C.; MAGNUSSEN, K.; THOMPSON, J. F.; WEINSTOCK, J.; GREGERSEN, K.; RØED, K. H.; EISENMANN, V.; RUBIN, C. J.; MILLER, D. C.; ANTCAK, D. F.; BERTELSEN, M. F.; BRUNAK, S.; AL-RASHEID, K. A. S.; RYDER, O.; ANDERSSON, L.; MUNDY, J.; KROGH, A.; GILBERT, T. P.; KJÆR, K.; SICHERITZ-PONTEN, T.; JENSEN, L. J.; OLSEN, J. V.; HOFREITER, M.; NIELSEN, R.; SHAPIRO, B.; WANG, J.; WILLERSLEV, E. (2013). «Recalibrating *Equus* evolution using the genome sequence of an early Middle Pleistocene horse». *Nature*, vol. 499 (7456), p. 74-78.
- PAETZOLD, B.; WILLIS, J. R.; PEREIRA DE LIMA, J.; KNÖDLSER, N.; BRÜGGEMANN, H.; QUIST, S. R.; GABALDÓN, T.; GÜELL, M. (2019). «Skin microbiome modulation induced by probiotic solutions». *Microbiome*, vol. 7 (1), 95.
- PANDA, D.; MOLLA, K. A.; BAIG, M. J.; SWAIN, A.; BEHERA, D.; DASH, M. (2018). «DNA as a digital information storage device: Hope or hype?». *3 Biotech*, vol. 8 (5), p. 239.
- PORTEUS, M. H.; CARROLL, D. (2005). «Gene targeting using zinc finger nucleases». *Nature Biotechnology*, vol. 23 (8), p. 967-973.
- POURCEL, C.; SALVIGNOL, G.; VERGNAUD, G. (2005). «CRISPR elements in *Yersinia pestis* acquire new repeats by preferential uptake of bacteriophage DNA, and provide additional tools for evolutionary studies». *Microbiology (Reading)*, vol. 151 (Pt 3), p. 653-663.
- Protein Structure Prediction Center* [en línia]. <<https://predictioncenter.org/>> [Consulta: 9 juliol 2021].
- RAO, A. S.; LINDHOLM, D.; RIVAS, M. A.; KNOWLES, J. W.; MONTGOMERY, S. B.; INGELSSON, E. (2018). «Large-scale phenome-wide association study of PCSK9 variants demonstrates protection against ischemic stroke». *Circulation, Genomic and Precision Medicine*, vol. 11 (7), e002162.
- REES, H. A.; LIU, D. R. (2018). «Base editing: Precision chemistry on the genome and transcriptome of living cells». *Nature Reviews Genetics* [en línia], vol. 19, p. 770-788. <<https://doi.org/10.1038/s41576-018-0059-1>>.

- SANDER, J. D.; JOUNG, J. K. (2014). «CRISPR–Cas systems for editing, regulating and targeting genomes». *Nature Biotechnology*, vol. 32 (4), p. 347-355.
- SCHMIDT, F.; CHEREPKOVA, M. Y. PLATT, R. J. (2018). «Transcriptional recording by CRISPR spacer acquisition from RNA». *Nature*, vol. 562, p. 380-385.
- SENIOR, A. W.; EVANS, R.; JUMPER, J.; KIRKPATRICK, J.; SIFRE, L.; GREEN, T.; QIN, C.; ŽÍDEK, A.; NELSON, A. W. R.; BRIDGLAND, A.; PENEDONES, H.; PETERSEN, S.; SIMONYAN, K.; CROSSAN, S.; KOHLI, P.; JONES, D. T.; SILVER, D.; KAVUKCUOGLU, K.; HASSABIS, D. (2020). «Improved protein structure prediction using potentials from deep learning». *Nature*, vol. 577 (7792), p. 706-710.
- SHETH, R. U.; YIM, S. S.; WU, F. L.; WANG, H. H. (2017). «Multiplex recording of cellular events over time on CRISPR biological tape». *Science*, vol. 358 (6369), p. 1457-1461.
- SHIPMAN, S. L.; NIVALA, J.; MACKLIS, J. D.; CHURCH, G. M. (2017). «CRISPR–Cas encoding of a digital movie into the genomes of a population of living bacteria». *Nature*, vol. 547 (7663), p. 345-349.
- SNEADER, K.; SINGHAL, S. (2021). *The next normal arrives: Trends that will define 2021—and beyond* [en línia]. McKinsey & Company. <https://www.anuarioseguros.lat/admin/storage/files/TENDENCIAS_QUE_DEFINIRAN_2021.pdf>.
- SÖRENSEN, M.; MAK, T. N.; HURWITZ, R.; OGILVIE, L. A.; MOLLENKOPF, H. J.; MEYER, T. F.; BRÜGGEMANN, H. (2010). «Mutagenesis of *Propionibacterium acnes* and analysis of two CAMP factor knock-out mutants». *Journal of Microbiological Methods*, vol. 83 (2), p. 211-216.
- STAVENGA, D. G.; LEERTOUWER, H. L.; MARSHALL, N. J.; OSORIO, D. (2011). «Dramatic colour changes in a bird of paradise caused by uniquely structured breast feather barbules». *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 278 (1715), p. 2098-2104.
- STRECKER, J.; LADHA, A.; GARDNER, Z.; SCHMID-BURCK, J. L.; MAKAROVA, K. S.; KOONIN, E. V.; ZHANG, F. (2019). «RNA-guided DNA insertion with CRISPR-associated transposases». *Science* [en línia], vol. 365 (juny), p. 48-53. <<https://doi.org/10.1126/science.aax9181>>.
- SUZUKI, K.; TSUNEKAWA, Y.; HERNANDEZ-BENITEZ, R.; WU, J.; ZHU, J.; KIM, E. J.; HATANAKA, F.; YAMAMOTO, M.; ARAOKA, T.; LI, Z.; KURITA, M.; HISHIDA, T.; LI, M.; AIZAWA, E.; GUO, S.; CHEN, S.; GOEBL, A.; SOLIGALLA, R. D.; QU, J.; JIANG, T.; FU, X.; JAFARI, M.; RODRIGUEZ ESTEBAN, C.; BERGGREN, W. T.; LAJARA, J.; NUÑEZ-DELICADO, E.; GUILLEN, P.; CAMPISTOL, J. M.; MATSUZAKI, F.; LIU, G.-H.; MAGISTRETTI, P.; ZHANG, K.; CALLAWAY, E. M.; ZHANG, K.; IZPISUA BELMONTE, J. C. (2016). «*In vivo* genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration». *Nature*, vol. 540 (7631), p. 144-149.
- TAN, X.; LETENDRE, J. H.; COLLINS, J. J.; WONG, W. W. (2021). «Synthetic biology in the clinic: Engineering vaccines, diagnostics, and therapeutics». *Cell*, vol. 184 (4), p. 881-898.
- TENNANT, S. M.; LEVINE, M. M. (2015). «Live attenuated vaccines for invasive *Salmonella* infections». *Vaccine*, vol. 33, supl. 3 (juny), p. C36-C41.
- THE HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM (2012). «Structure, function and diversity of the healthy human microbiome». *Nature* [en línia], vol. 486, p. 207-214. <<https://doi.org/10.1038/nature11234>>.
- THI NHU THAO, T.; LABROUSSAA, F.; EBERT, N.; V'KOVSKI, P.; STALDER, H.; PORTMANN, J.; KELLY, J.; STEINER, S.; HOLWERDA, M.; KRATZEL, A.; GULTROM, M.; SCHMIED, K.; LALOLI, L.; HÜSSER, L.; WIDER, M.; PFAENDER, S.; HIRT, D.; CIPPÀ, V.; CRESPO-POMAR, S.;

- SCHRÖDER, S.; MUTH, D.; NIEMEYER, D.; CORMAN, V. M.; MÜLLER, M. A.; DROSTEN, C.; DIJKMAN, R.; JORES, J.; THIEL, V. (2020). «Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform». *Nature*, vol. 582 (7813), p. 561-565.
- TURK, S. C. H. J.; KLOOSTERMAN, W. P.; NINABER, D. K.; KOLEN, K. P. A. M.; KNUTOVA, J.; SUIR, E.; SCHÜRMAN, M.; RAEMAKERS-FRANKEN, P. C.; MÜLLER, M.; WILDEMAN, S. M. A. de; RAAMSDONK, L. M.; POL, R. van der; WU, L.; TEMUDO, M. F.; HOEVEN, R. A. M. van der; AKEROYD, M.; STOEL, R. E. van der; NOORMAN, H. J.; BOVENBERG, R. A. L.; TREFZER, A. C. (2016). «Metabolic engineering toward sustainable production of nylon-6». *ACS Synthetic Biology*, vol. 5 (1), p. 65-73.
- WALLACH, O. (2021). «The world's tech giants, compared to the size of economies» [en línia] (7 juliol). <<https://www.visualcapitalist.com/the-tech-giants-worth-compared-economies-countries/>> [Consulta: 1 maig 2021].
- WETTERSTRAND, K. A. (s. a.). *DNA sequencing costs: Data from the NHGRI genome sequencing program (GSP)* [en línia]. <<https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/DNA-Sequencing-Costs-Data>> [Consulta: 29 abril 2019].
- WONG, T.-S.; KANG, S. H.; TANG, S. K. Y.; SMYTHE, E. J.; HATTON, B. D.; GRINTHAL, A.; AIZENBERG, J. (2011). «Bioinspired self-repairing slippery surfaces with pressure-stable omniphobicity». *Nature*, vol. 477 (7365), p. 443-447.
- YUSA, K.; ZHOU, L.; LI, M. A.; BRADLEY, A.; CRAIG, N. L. (2011). «A hyperactive *piggyBac* transposase for mammalian applications». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 108 (4), p. 1531-1536.

CURRÍCULUM DE MARC GÜELL CARGOL

Marc Güell (Olot, 1982) és cap del Grup de Recerca en Biologia Sintètica Translacional i professor de la Universitat Pompeu Fabra. Es va graduar com a químic i enginyer tècnic de telecomunicació, i es va doctorar en biomedicina. Posteriorment, va ser investigador postdoctoral a la Universitat de Harvard entre els anys 2010 i 2016.

La seva recerca actual està centrada en la biologia sintètica aplicada. Està desenvolupant línies de recerca en nous principis i tecnologies d'edició de genomes, i en l'enginyeria del microbioma de la pell. El seu treball recull diversos avenços en biologia sintètica, incloent-hi nous mètodes CRISPR, un genoma de bacteri amb només cinquanta-set codons, porcs lliures de retrovirus porcins endògens (PERV, de l'anglès *porcine endogenous retroviruses*) i mètodes per modificar el microbioma de la pell, que han produït un impacte important en forma d'unes vint mil citacions, tres empreses que desenvolupen teràpies i patents llicenciades a empreses líders. Una part de la seva carrera ha estat centrada en la transferència tecnològica com a fundador científic i assessor de les empreses eGenesis Biosciences (xeno-transplantament), S-Biomedic (teràpies basades en el microbioma de la pell) i Integra Therapeutics (teràpia gènica).

Recentment, ha rebut diversos reconeixements com el Premi Nacional de Recerca al talent jove de 2018, la medalla del Highly Cited Researcher pel Web of Science el 2019, la distinció EMBO Young Investigator el 2020 o el Premi August Pi i Sunyer el 2021.

PREMIS DE LA SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

Títols publicats

- 1 Clara RUIZ-GONZÁLEZ, *Metacomunitats microbianes: la dispersió i la connectivitat com a factors determinants de la diversitat i la funció dels microorganismes aquàtics = Microbial metacommunities: Dispersal and connectivity as key drivers of the diversity and function of aquatic microorganisms* (2020)
- 2 Marc GÜELL, *Noves funcions biològiques sintètiques i implicacions per al present i el futur de la societat* (2021)

