

Syntesebiologi

Debatoplæg

Skrevet af
Freelancejournalist Jakob Vedelsby

Projektleder
Gy Larsen

Projektmedarbejder
Emil Lundedal Hammar

Projektansvarlig, Det Ethiske Råd
Morten Andreasen

Projektsekretær/layout
Eva Glejtrup

Det Ethiske Råd og Teknologirådet
Maj 2011

Indhold

Forord	4
Opsamling	5
Syntesebiologi til debat	9
Tilgange til syntesebiologisk forskning	13
Syntesebiologi og værdier	16
Eksempler på syntesebiologiske visioner	19
Risici i forbindelse med syntesebiologi	24
Kilder og links	28

Forord

Dette debatmateriale er resultatet af et samarbejde mellem Teknologirådet og Det Etske Råd om et projekt om syntesebiologi i perioden april 2010 til april 2011. Hensigten har været at sætte syntesebiologien til debat i Danmark i en bredere kreds end det forskningsfaglige miljø.

Gennem dialog med eksperter og andre aktører med viden om og interesse for emnet, har det været formålet med projektet at kaste lys over et nyt udviklingsområde inden for bioteknologi og genteknologi. Vi finder det vigtigt at debattere perspektiverne for syntesebiologien, mens forskningsområdet stadig er i sin vorden.

Med projektet ønsker vi at formidle:

- 1) Viden om, hvad der karakteriserer syntesebiologi
- 2) Eksempler på potentielle anvendelser af syntesebiologi
- 3) Dilemmaer og udfordringer knyttet til syntesebiologi på områderne forskningsprioritering, etik, demokratisk håndtering, risikovurdering og regulering

Det Etske Råd og Teknologirådet har nedsat en arbejdsgruppe for projektet bestående af eksperter inden for biologi, fysik/kemi, filosofi, risikokommunikation og videnskabsformidling. Denne gruppe af personer har indkredset projektets temaer om syntesebiologi, bidraget med faglig viden og skrevet udkast til dele af debatmaterialet. I januar 2011 afholdt Det Etske Råd og Teknologirådet en workshop om syntesebiologi, hvor deltagerne bidrog med input til debatmaterialet.

Materialet har til hensigt at lægge op til en debat og samtidig give bud på, hvordan vi i en dansk sam-

menhæng kan håndtere det videre arbejde med syntesebiologi. Materialet indeholder derimod ikke færdige vurderinger af potentialer og samfundsmæssige udfordringer i forhold til syntesebiologi.

Materialet formidles bredt til forskellige forskningsmiljøer, til virksomheder og til offentlige institutioner med potentiel interesse i syntesebiologi. Da en væsentlig problemstilling om perspektiverne for syntesebiologi handler om, hvorvidt der er behov for ny og særlig lovgivning på området, er det politiske niveau og myndigheder også målgruppe for projektet. Desuden sendes materialet til deltagerne i projektets workshop og til en bred kreds af faste kontaktinstitutioner i Teknologirådet og Det Etske Råd.

En arbejdsgruppe om syntesebiologi under Det Etske Råd har leveret kommentarer til forskellige versioner af dette materiale. Dog har materialet som sådant ikke været behandlet af Det Etske Råd. Det Etske Råd og Teknologirådet vil gerne takke projektets arbejdsgruppe for en meget engageret indsats i projektførelsen og for et stort bidrag til udformning af debatmaterialet.

Arbejdsgruppens sammensætning:

Birger Lindberg Møller, Det Biovidenskabelige Fakultet, KU-Life

Gunna Christiansen, Det Etske Råd

Jakob Vedelsby, freelancejournalist

Maja Horst, Institut for Organisation, CBS

Steen Rasmussen, Det Naturvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet

Sune Holm, Institut for Medier, Erkendelse og Formidling, København Universitet

Thomas Breck, Center for Risikokommunikation

Opsamling

Arbejdsgruppens vurderinger af syntesebiologi og oplæg til den videre debat

Det 21. århundrede er præget af en stærk satsning på ny bioteknologisk forskning og visioner for bl.a. biobaserede samfund med en række potentielle nyttige forbedringer af hverdagslivet. Der er forventninger om, via bioteknologiske landvindinger, at finde nye energiformer, der ikke er baserede på fossile ressourcer, produkter, der kan kontrollere og rense forurening, ny eller forbedret medicin, nye bæredygtige materialer og erstatninger for skadelige kemiske produkter. Og der er interesse for at få ny grundlæggende viden om "livets byggesten".

Samtidig er det 21. århundrede præget af en kritisk holdning til visse dele af det bioteknologiske område baseret på erfaringer med de seneste årtiers udvikling af bl.a. genmodificerede planter og en forskning, som af nogle opfattes som etisk tvivlsom. Bio- og genteknologisk forskning og udvikling kan ikke blot føre til forbedringer og nye bæredygtige løsninger. Det kan også have negative effekter for mennesker, natur og miljø, ligesom det kan afspejle, at videnskabens og teknologiens positive rolle i samfundet ikke kan tages for givet.

I al beskedenhed vil dette debatmateriale gerne bidrage til en åben debat på et tidligt stadium i syntesebiologiens udvikling, som involverer de positive forventninger til det, forskningen på sigt kan resultere i, og den nye viden om livsformers mindste enheder og grundlæggende funktioner. Men materialet anlægger også den mere kritiske vinkel på syntesebiologien. At inddrage begge positioner er vigtigt for at undgå polariserede samfundsdebatter. Og det er vigtigt for at kunne sigte mod socialt robuste forskningsanvendelser, solide forskningsprioriteringer og en samfundsmæssig informeret stillingtagen til forskningen.

Syntesebiologi kan betegnes som et møde mellem forskellige discipliner. Syntesebiologien har på nuværende tidspunkt meget til fælles med traditionel gen- og bioteknologi. Men den er båret af en vision om at bygge levende eller livagtige strukturer, der er designet til at løse bestemte opgaver, på samme måde som ingeniører i dag bygger computere og maskiner. I realiseringen af disse visioner mødes foruden molekylærbiologer og genetikere fx også nanoteknologer, dataloger og kemikere. Resultatet er ikke kun teknologi og anvendelser, men nok så meget fundamental viden om liv. Ønsket om at konstruere levende organismer ud fra ikke-levende elementer har altid været interessant. Hidtil har det dog kun været en succes på tankeplan – i en science fiction ramme.

Arbejdsgruppen bag dette debatoplæg vurderer sammenfattende:

- Syntesebiologien befinder sig på så tidligt et stadium, at der er gode muligheder for at være proaktiv på området. Dette giver mulighed for at fremme en bred tværfaglig dialog om perspektiver for syntesebiologi mellem forskellige forskere på området, virksomheder, myndigheder og græs-rødder – at skabe en åben dialog mellem private og offentlige aktører og interessenter og mellem konvergerende synspunkter og viden
- Der er behov for en åben tværfaglig dialog om syntesebiologi, der fokuserer på
 - øgede samarbejdsmuligheder i den danske forskning
 - syntesebiologiens potentielle anvendelsesmuligheder – inden for miljø, energi, sundhed, landbrug mv.
 - syntesebiologiens miljø- og sundhedsmæssige,

Syntesebiologi

etiske, juridiske og sociale aspekter – herunder behovet for løbende at vurdere, om reguleringen er fyldestgørende

- prioriteringen af forskningsmidler på baggrund af Danmarks rolle inden for den internationale forskningsverden
 - kortlægning af de internationale forskningsmiljøers aktiviteter
- Det er arbejdsgruppens vurdering, at der aktuelt er begrænsede risici forbundet med forskningen i syntesebiologi på dets nuværende stadie, og at der ikke er behov for ny specifik regulering på området
 - Det er vigtigt at arbejde for en ansvarlig forvaltning af forskning og udvikling i syntesebiologien – med årvågenhed fra de enkelte forskeres, institutioners og myndigheders side – for at sikre en ansvarlig udvikling af nye syntesebiologiske produkter
 - Der skal ske en løbende afvejning af behovet for regulering/begrænsninger i forhold til behovet for at forfølge nye forsknings- og udviklingspotentialer, for på den måde at maksimere nytteværdi og minimere skade. Det kan være nyttigt at have klare retningslinier for at opnå sikkerhed og tryghed i bioteknologisk forskning og udvikling, men det bør ikke unødigt hæmme forskernes udviklingsmuligheder eller bremse deres kreative potentialer
 - Den brede offentlighed er en central interessant, som løbende bør involveres i diskussionens etiske og værdimæssige aspekter - fx om, hvad syntesebiologien skal og ikke skal bruges til, i hvilket omfang den bør støttes med offentlige midler, hvilke risici der er acceptable og hvilken social og kulturel betydning syntesebiologien har
 - Syntesebiologien vil have globale påvirkningsmuligheder. Det er væsentligt, at de enkelte lande tager ansvar for et internationalt samarbejde, hvor syntesebiologiens potentiale og nødvendig
- regulering bliver et fælles anliggende. Der bør åbnes op for gennemsigtighed, informationsdeling, "shared practices" og koordinering
- Samarbejde mellem forskere, udviklere, patenthavere, virksomheder og myndigheder skal fremmes for at skabe synergier og strategier for innovation
 - Risikovurdering bør i højere grad være en integreret del af den bioteknologiske forskning – og ikke kun lægges ud i særlige fora uden for forskningen, og der bør udvikles flere konkrete redskaber, der kan kontrollere og regulere mulige skader og risici i syntesebiologisk forskning og udvikling

Synspunkt om syntesebiologi - af Maja Horst

Vi bliver i Danmark nødt til at tage en prioriteringsdiskussion om forskningsmidler. Vi har ikke ressourcer til at gøre alt det vi gerne vil - og vi har heller ikke ressourcer til at konkurrere med de store lande, der kan investere mange penge i omfattende satsninger. Når vi alligevel har forsøgt os med at finansiere strategisk forskning, er beløbene ofte blevet så små, at det næsten er værre end ingenting, fordi forskerne kommer til at hoppe fra tue til tue uden at det sætter sig varige spor.

Hvis man virkelig skal satse inden for syntesebiologi, skal der forholdsvis store summer til - og de skal tilvejebringes over en lang årrække. Det er ikke sikkert, at vi politisk og demokratisk er klar til en sådan forpligtelse. Der er dog meget, der taler for, at det er vigtigt, at vi sørger for at have eksperter i Danmark, der kan forstå, forklare og tillemppe den viden, der produceres uden for landet. Selvom vi ikke har ressourcer til at satse på store projekter, er det nok en god ide at lade danske forskere forske i syntesebiologi i det omfang, de finder det relevant i forhold til deres ressourcer og øvrige vidensområder. På den baggrund bør man diskutere, om der skal afsættes specifikke midler til det syntesebiologiske område, eller om det skal finansieres gennem de frie midler og grundforskningen.

Vi må endvidere overveje, om den måde vi har organiseret vores offentlige reguleringsystem er det mest hensigtsmæssige. Den sektor- og disciplinære opdeling vi har arvet fra fortiden, er ikke nødvendigvis velegnet til at håndtere nye forskningsfelter som syntesebiologi. Feltet går på tværs af IT, BIO, engineering og sundhed, men disse områder bliver typisk reguleret særskilt. I takt med, at videnskaben bliver mere tværdisciplinær bør reguleringsinstanser også blive det.

Synspunkt om syntesebiologi - af Sune Holm

Har organismer moralsk status? I den etiske diskussion af syntesebiologi bliver der jævnligt spurgt til, om levende væsener har krav på moralsk hensyn. Hvis man mener, at levende væsener har moralsk status, kan syntesebiologi give anledning til at spørge om, hvorvidt det gør en forskel for en organismes moralske status, at den er designet og skabt af mennesker som et middel til at opnå et bestemt formål. Den mest udbredte opfattelse blandt moralfilosoffer er, at vi kun bør tage moralsk hensyn til væsener, der er i stand til at føle smerte. Det forhold, at en organisme er levende, giver ikke i sig selv grund til at tilskrive den en moralsk status.

Der er imidlertid også en tradition for at hævde, at alt levende har krav på moralsk hensyn, ikke nødvendigvis fordi levende væsener har deres oprindelse i en guddommelig skaber, eller fordi det i sidste ende ville være dårligt for os selv ikke at tage hensyn til det levende, men fordi vores handlinger kan være til såvel skade som gavn for organismerne selv.

Vi siger fx tit at det er dårligt for et træ, hvis vi fratager det muligheden for at få vand og sollys, og levende væsener kan blive syge, selvom de ikke kan føle noget. I den forbindelse er det vigtigt at holde sig for øje, at det at hævde, at organismer har moralsk status, ikke er det samme som at hævde, at det altid er forkert at slå dem ihjel. Hensynet til et træ eller en gærcelle behøver ikke at veje ret tungt i forhold til andre hensyn.

Synspunkt om syntesebiologi - af Gunna Christiansen

Når jeg tror, at syntesebiologi rummer et stort potentiale, er det ikke så meget, fordi vi allerede nu kan pege på en masse konkrete resultater, men fordi udgangspunktet teknologisk set ser lovende ud. I syntesebiologien skal levende organismers kompleksitet erstattes med enkle designs. De problemer fx GMO-forskere har haft med at forstå, hvad der sker i naturlige cellers komplekse indre, når man indsætter et par nye gener, søger syntesebiologer løst ved i langt højere grad end hidtil at tage kontrol over organismens fundamentale opbygning, idet man plukker af de mest velegnede designs fra både den levende og døde natur. Ofte er resultatet sæere blandingsprodukter af levende og døde materialer, en slags minicyborgs, vi har svært ved at sætte i vante moralske kategorier.

Men det er måske også denne grænseløshed, der kan give anledning til bekymring. Et første spørgsmål, der melder sig, er måske, om sådanne "hjemmelavede" organismer kan opføre sig på uforudsete måder? En anden bekymring kan gå på vores forhold til naturen. Ideen om naturen som et sæt af byggeklodser kan ses som et symbol på den vedvarende mere intensive udnyttelse af naturen, mange allerede mener, er gået for langt. Er der en kontrast imellem det at udnytte naturen og at udvise ydmyghed og respekt over for den? Ikke nødvendigvis. Men man skal ikke være blind for, at ændringer i vores opfattelser og betoning af, hvad naturen egentlig er, gradvist kan føre til forandringer i vores opfattelser af, hvad vi i øvrigt kan tillade os at gøre med den.

Registre såsom BioBricks og teknikker til syntese af DNA og proteiner vil sætte enormt skub i den udvikling, genteknologien startede. Det er næsten utænkeligt, at det ikke på sigt skulle kunne resultere i anvendelser, og herunder i mulige løsninger på nogle af tidens mest presserende samfundsproblemer inden for energi, klima og sundhed. Men da potentialet er så stort og forskningens gennembrud ikke kan forudses, er det på nuværende tidspunkt ikke muligt at udtale sig om, hvorvidt syntesebiologi vil medføre bestemte fordele eller ulemper. De nuværende aktiviteter inden for syntesebiologi skønnes tilfredsstillende reguleret af den nuværende lovgivning for området, herunder reguleringen af genteknologi.

Syntesebiologien skal have mulighed for at udvikle sig, og jeg mener, at vi skal følge udviklingen. Det er i den forbindelse vigtigt, at der føres en debat, hvor der lægges vægt på borgernes ønsker og eventuelle bekymringer.

Syntesebiologi til debat

DEBAT

Hvordan kan syntesebiologien realistisk set bidrage positivt til samfundsudviklingen på kort og længere sigt? Og hvilken rolle bør Danmark spille?

Hvorfor en debat om syntesebiologi - og hvordan?

Der er mindst tre gode grunde til, at det er relevant at debattere et nyt teknologisk udviklingsområde som syntesebiologi:

- 1) Ny teknologi kan have indvirkning på samfundets indretning og betingelserne for vores fysiske, sociale, kulturelle og mentale liv. Det er derfor en samfundsmæssig pligt at oplyse om teknologier og tage aktivt stilling til dem.
- 2) Valg af teknologi er delvis et resultat af en politisk prioritering af midlerne til forskning og udvikling, hvilket bør foregå på et oplyst og demokratisk grundlag.
- 3) Erfaringen viser, at ny teknologi kan have både ønskede og uønskede konsekvenser.

Formålet med en debat er på én gang at oplyse om de teknologiske muligheder, sikre demokratisk indflydelse på de teknologiske valg og søge konsensus om de retninger og værdier, som bør ligge til grund for den teknologiske udvikling – herunder de risici, vi vil

acceptere for at opnå de positive gevinster og muligheder, teknologien tilbyder.

Undervejs i nærværende debatmateriale fremgår det flere steder, at målet med at forske i syntesebiologi er at bidrage til at løse problemer og opfylde behov i samfundet. Det er et smukt ideal, ingen kan være uenig i. Uenigheden opstår først, når man stiller spørgsmål om, hvilke problemer i samfundet, det er relevant at få løst og i hvilken rækkefølge. Svaret afhænger af ens politiske og værdimæssige udgangspunkt – hvilken samfundsudvikling, man ønsker, og hvilke værdier, man vil beskytte. Arbejdsgruppen bag dette projekt finder det vigtigt, at debatten om syntesebiologi også fokuserer på værdier og problemforståelse og ikke kun på de eventuelle løsninger på bestemte samfundsproblemer, som syntesebiologi vil kunne frembringe.

Erfaringer fra GMO-debatten

To årtiers debat i Europa om genmodificerede planter har givet en række værdifulde erfaringer, når det gælder forholdet mellem risiko, teknologi og samfund. Ét synspunkt er, at det i høj grad skyldes uklarheder og grøftegravning, at det har været næsten umuligt at finansiere forskning rettet mod praktisk anvendelse af gensplejsede planter. Dette har igen medført, at de løfter, nogle forventede indfriet af forskerne på området, kun i ringe omfang er blevet opfyldt. Frygten er, at en tilsvarende ufrugtbar diskussion af syntesebiologi kan få samme resultat og skabe mistillid mellem borgere og forskere.

Heroverfor står det synspunkt, at den offentlige debat om gensplejsede planter faktisk har vist, at borgerne er interesserede i at deltage i debatter om ny teknologi. Men at en forudsætning for borgernes tillid

er, at forskermiljøerne interesserer sig for, hvordan borgerne opfatter fx nytte, risiko og etik – og leverer resultater, der lever op til forventningerne.

Dette afspejles fx i debatten om anvendelse af genteknologisk fremstilling af medicin, som har haft en anden karakter, sandsynligvis fordi borgerne umiddelbart kunne se nyttevirkningen og at der tidligt i den genteknologiske udvikling blev indført lovgivning på området. En lovgivning, der både beskytter personalet, der arbejder med de genteknologiske processer, og det omgivende miljø. Samtidig – og måske som følge heraf – er der ikke set negative påvirkninger af hverken mennesker, dyr eller natur i forbindelse med genteknologisk arbejde.

Fakta om syntesebiologi

En central vision i syntesebiologi er, at man, med udgangspunkt i biologien, producerer biologiske komponenter, systemer, celler, organismer og livagtige strukturer, der befinder sig i en gråzone mellem liv og ikke-liv. Syntesebiologi er i en vis udstrækning et helt nyt felt. Specielt den del af syntesebiologien, der har at gøre med fremstilling af levende organismer ud fra nye materialer, er ny. Lykkes forskernes anstrengelser vil det give helt nye muligheder, der endnu ikke kan sættes mål for.

Den anden gren af syntesebiologien, hvor man skaber, isolerer eller køber gener og kombinerer dem på nye måder, er ikke i sig selv ny. Her er det nye imidlertid, at man sammensætter forskerteam, hvis deltagere har forskellige baggrunde såsom bioinformatikere, ingeniører, biologer, molekylærbiologer, kemikere, fysikere og læger. Og at man anvender computergenererede data fra databaser til at identificere de ønskede komponenter, bestiller komponenterne som biobricks og sætter dem sammen på nye måder for at opnå systemer eller simple organismer – fx bakterier, gærceller eller alger med ønskede egenskaber. På dette område er de første produkter blevet fremstillet og er på vej på markedet. Den amerikanske forsker Craig Venters syntetiske genom er et eksempel på denne gren af syntesebiologien.

Han har frembragt en bakterie, hvor cellemaskineriet (kan sammenlignes med hardware) er fra én organisme og generne (kan sammenlignes med software) fra en anden. Ideen med denne "prototype" af en ny bakterie er at vise, at det er muligt at transplantere hele genomer over i en fremmed "skal". Perspektivet er, at man selv kan designe sine bakterier til at frembringe ønskede produkter.

Det er samtidig en kendsgerning, at mange forskningsprojekter, der i dag foregår under paraplyen "syntesebiologi", før blev kategoriseret som genteknologi, nanomedicin eller plantebioteknologi. Nye betegnelser opstår ikke kun af faglige grunde, men også fx for at tiltrække finansiering. Omvendt vil det, der siden bliver kendt som en ny teknologi, altid i en startfase rumme mange velkendte elementer. Det "nye" behøver med andre ord ikke indledende at handle om teknikken, men om en anderledes vision eller organisering.

Biologi som ingeniørdisciplin

Syntesebiologi er på mange måder beslægtet med traditionel bioteknologi, ikke mindst genteknologi, hvor målet er at ændre organismers arveanlæg ved at flytte et eller få gener, i reglen mellem forskellige arter. Men syntesebiologien går mere radikalt til værks og beskrives ofte som en bestræbelse på at gøre biologi til en ingeniørdisciplin. I syntesebiologien "bygger man med klodser", og klodserne er typisk elementer fra levende organismer som gener, proteiner eller cellemembraner og kombineres ofte med elementer fra den "døde" verden som elektroder, metaloverflader og nanofibre.

I store dele af syntesebiologien er det visionen, at man anskuer biologiske systemer som en ingeniør ser på fremstilling af fx computere: For at få et system til på effektiv vis at levere en ydelse, er det nødvendigt at standardisere elementerne, så de så vidt muligt har en kontrollerbar virkemåde uanset den sammenhæng, de indgår i. På samme måde som forbrugeren fx kan købe en ny ekstern harddisk over internettet og forvente, at den uden problemer kan benyt-

tes sammen med de øvrige komponenter i hjemme-computeren, så er det håbet, at man kan udvikle standardiserede elementer og moduler, som syntesebiologer rundt om i verden kan indsætte i deres biologiske konstruktioner. Man taler fx om celler som en slags "chassis", som skal rumme de forskellige biologiske elementer i et "plug and play-system", der let kan omstilles eller omprogrammeres til nye opgaver.

Ejerskab og tilgængelighed af syntesebiologiske produkter

Ingeniørtilgangen til biologi har eksisteret længe, men den teknologiske udvikling åbner for et langt højere ambitionsniveau for den biologiske ingeniørkunst. En række teknikker er i dag nået til et stadie, som gør det muligt for almindelige laboratorier at benytte sig af dem. Det gælder bl.a. bestemmelse af DNA-sekvenser og syntese af DNA og proteiner.

En af de væsentlige bremser for den molekylærbiologiske forskning har været, at forskerne har skullet bruge mange ressourcer på at identificere eller konstruere præcis de genetiske komponenter, der kunne udfylde en bestemt funktion – fx en bestemt variant af et enzym, der kan noget helt særligt og som forskeren måske har fundet i naturen. Sådanne komponenter bliver af samme grund ofte holdt tæt til kroppen af forskerne, og kan nemmest anskaffes, hvis man har noget at "bytte med".

Inden for syntesebiologien er der en bevægelse i det internationale forskersamfund i retning af, at enkeltkomponenter stilles frit til rådighed for dem, der måtte ønske det, i form af såkaldte "biobricks" – det vil sige byggestene, som andre forskere eller virksomheder kan anvende i nye kombinationer til at fremstille nye produkter, der kan patenteres. Flere af de centrale, syntesebiologiske laboratorier har besluttet at stille deres enkeltkomponenter til rådighed for fri afbenyttelse, hvilket styres af Bio-Brick Foundation.

Syntesebiologien adskiller sig ikke fra anden forskning når det kommer til spørgsmål om, hvem der skal fi-

nansiere forskningen og hvem der skal eje forskningsresultaterne. I den vestlige verden har vi valgt at tilkende patenter til nye opfindelser, fordi vi tror på, at det skaber det mest innovative samfund. Der er dog en meget stor del af særligt grundforskningen, som ikke umiddelbart kan forventes at give patenterbare resultater. Her er private aktørers incitament for at finansiere forskning i mange tilfælde begrænset.

Grundforskning må derfor finansieres af offentlige midler eller velgørende og private fonde, som ikke investerer ud fra et perspektiv om umiddelbart afkast, men i højere grad støtter forskning, der forventes at skabe større viden og måske i et længere perspektiv også kommercielle produkter. I de senere årtier er der skabt et system, hvor også offentlige forskningsinstitutioner udtager patenter og dermed beskytter privat ejendomsret til forskellige opfindelser. Formålet med patenterne er typisk at sælge retten til at udnytte dem til en privat aktør, fordi det typisk kun er dem, der magter at foretage de investeringer, der skal til for at videreudvikle den oprindelige idé til et kommercielt produkt. Universiteterne vil således indgå aftaler med investorer mod at få royalties på produkter, der er resultat af patenteringen. Denne praksis betyder, at forskningsresultater, der skabes for offentlige midler, ikke umiddelbart er til rådighed for alle med henblik på praktisk kommerciel udnyttelse.

De sidste 30 år har lovgivningen om intellektuel ejendomsret gennemgået forandringer, der har været genstand for en del diskussion, ikke mindst på det bioteknologiske område. Det europæiske patentdirektiv fra 1998 slår fast, at man i princippet kan tage patent på gener, hvis "opfindelsen" lever op til de almindelige patentkrav om bl.a. opfindsomhed. Kritikerne peger på, at et patent på et gen blokerer for andre forskeres nye opfindelser, eller på forskeres og lægers frihed til at teste patienter for bestemte gener. Som et eksempel på dette kan nævnes, at det amerikanske firma Myriad Genetics i 1990'erne tog patent på to brystkræftgener (BRCA 1 og 2), og krævede store beløb for at gennemføre gentest af patienter og aggressivt forsøgte at forhindre hospitaler

i USA og Europa i selv at teste for genet. En sådan fremfærd synes dog at være usædvanlig, og generelt må man forvente, at ejere af brede patenter har interesse i at give licens til, at andre udnytter deres patenter.

Men det må ligeledes forventes, at der, i takt med, at syntesebiologien udvikles og måske begynder at resultere i salgbare produkter, kan blive store økonomiske interesser i området. På det tidspunkt kan man forestille sig, at vi også på det syntesebiologiske felt vil løbe ind i diskussioner om sammenhængene mellem finansiering af forskning og rettigheder til udnyttelse af forskningsresultaterne.

Syntesebiologi er på et tidligt stadie

Syntesebiologien befinder sig generelt på et tidligt grundforskningsniveau. Det er derfor yderst vanskeligt at forudsige de konkrete resultater, produkter, risici og etiske/moralske udfordringer, forskningen vil føre med sig om måske 20, 30 eller 40 år. På enkelte felter inden for syntesebiologien er tidshorizonten dog blot 5-10 år.

Historien viser, at nogle af de opdagelser, der for alvor har ændret verden, har været mange år om at slå igennem, mens det med andre er gået hurtigt. Det er heller ikke altid, at forventningerne bliver indfriet – uanset hvor længe vi venter. Samtidig har det vist sig stort set umuligt at forudsige alle de muligheder og risici, nye teknologier fører med sig hen ad vejen. Det var fx tilfældet med de første primitive computere, der så dagens lys i 1950'erne, og med brugen af pesticider som DDT.

Tilgange til syntesebiologisk forskning

Top-down-tilgang

I en top-down-tilgang til syntesebiologi fokuserer forskerne på at simplificere celler. Man starter oftest med en levende celle og fjerner gener fra genomet indtil genomet er så simpelt, at cellen lige netop er i stand til at reproducere sig selv. Generne kan ligeledes dekomponeres og benyttes som "biobricks" til at fremstille nye organismer. Nye kunstigt fremstillede genomer kan også transplanteres ind i levende celler. Denne tilgang er en naturlig videreudvikling af traditionel genteknologi og kaldes ofte for "radical genetic engineering" (se figur 1 (A)).

Fordelen ved top-down-metoden er, at den i princippet opererer med en levende, moderne celle og derved benytter sig af molekylærbiologiske laboratorieteknikker. Derfor har metoden imidlertid også de samme begrænsninger som moderne biologiske celler.

Forskere fra det amerikanske J. Craig Venter Institute offentliggjorde i maj 2010 deres succesfulde konstruktion af det første syntetisk fremstillede genom, som blev transplanteret ind i en eksisterende baktericelle. Selvom genomet udgør mindre end 1 % af det biologiske maskineri, markerer det en milepæl i top-down-grundforskningen efter ca. 15 års arbejde. Den syntetiske celle kaldet *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0 er beviset på, at et genom kan computerdesignes, fremstilles kemisk i laboratoriet og transplanteres ind i en modtagercelle. Denne bakterie er så en ny selv-replicerende celle, som kun kontrolleres af det syntetisk fremstillede genom.

En bestemt top-down-vision omhandler brug af de nævnte biobricks – standardiserede genetiske dele til at omprogrammere organismer med. Jay Keas-

lings forskerteam ved University of California i San Francisco har udviklet en gærcelle, der udskiller malariamidlet *artemisinin* i så store mængder, at man forbereder en storskalaproduktion af midlet i 2012. Denne type forskning forudsætter, at de mange forskellige genetiske komponenter er så velbeskrevne og tilgængelige som muligt. Tilgængeligheden betyder, at man relativt hurtigt kan teste forskellige gener eller genvarianters funktion i en organisme. Det er nødvendigt, fordi samspillet mellem generne og organismen i øvrigt er så komplekst, at det er umuligt på forhånd at vide med sikkerhed, om fx et givent gen på tilstrækkelig effektiv vis udfører en given funktion.

Bottom-up-tilgang

I en bottom-up-tilgang fokuserer forskerne på at samle et minimalt levende system – en såkaldt protocelle – ud fra ikke-levende, uorganiske og organiske materialer. Én variant benytter materialer, der er væsensforskellige fra moderne biologiske molekyler (se figur 1 (B)). En anden benytter komponenter fra eksisterende biologiske celler (se figur 1 (C)).

Bottom-up er en naturlig videreudvikling af studier i livets oprindelse og forskning i kunstigt liv, hvor man også eksperimenterer med liv i medier som robotter og computernetværk.

Fordelen ved bottom-up-metoden er, at den kan benytte alle mulige materialer og komponenter som byggestene, inklusive biologiske, uorganiske og elektroniske komponenter. Derved har metoden ikke de sædvanlige biologiske begrænsninger. Den store videnskabelige udfordring består i at konstruere en levende maskine fra grunden.

Syntesebiologi

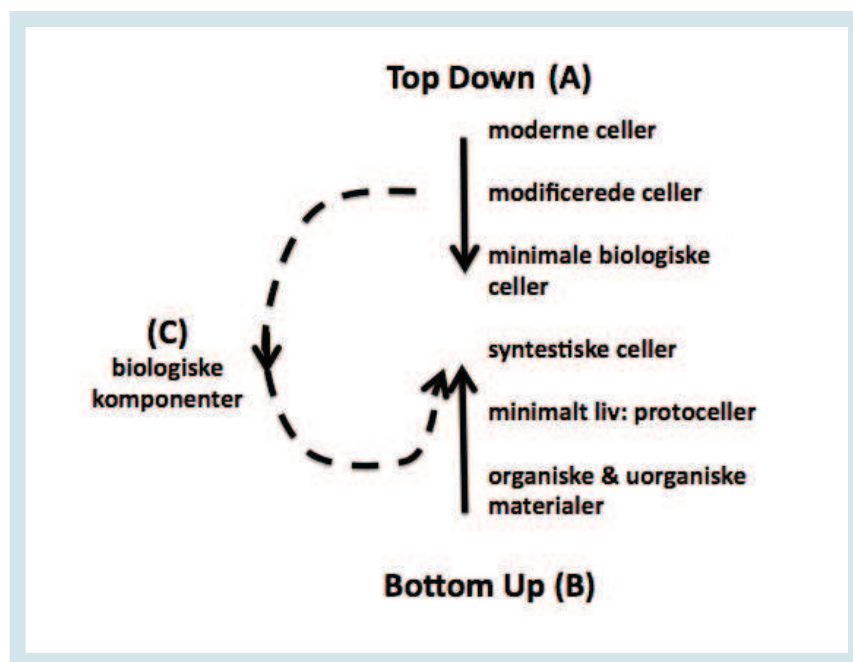
Som et eksempel på bottom-up-metoden kan nævnes et japansk forskerhold i Osaka, ledet af Tesuya Yomo, som har udviklet et design på en minimal syntetisk celle, som de nu er i gang med at implementere. Deres kunstige celle består af en kunstig celle-membran, som er fyldt med kunstigt fremstillede biokemiske komponenter, der kan kopiere et kunstigt DNA. De forskellige celler har forskelligt DNA. Cellerne "fodres", så de kan vokse og kopiere deres DNA. Derefter deles den enkelte kunstige celle i to nye datterceller. Ved at gentage denne kunstige livscyklus-

grundforskningen er med hensyn til at fremstille kunstigt liv fra grunden med henholdsvis biologiske komponenter og ikke-biologiske komponenter.

Der er endnu ikke skabt kunstigt liv i laboratoriet – hverken ved hjælp af den ene eller den anden metode.

Syntesebiologiens udbredelse anno 2011

Den første store internationale kongres om syntesebiologi blev afholdt i USA i 2004 ("SynBio 1.0"). Forsk-



Figur 1: Syntesebiologiens grundlæggende tilgange

proces forventer man at kunne observere en cellype med et bestemt DNA, der efterhånden dominerer populationen, fordi deres egenskaber giver dem de bedste vækstbetingelser. Sker dette, mener forskerne at have påvist evolution, der betragtes som et af de afgørende kriterier for, at noget kan kaldes "liv".

I afsnittet om protoceller beskriver vi endvidere forskerholdet omkring den danske forsker Steen Rasmussen og deres arbejde med at skabe kunstige celler efter bottom-up-metoden. Yomos og Rasmussens kunstige celler markerer på forskellig vis, hvor langt

ningsmiljøet for syntesebiologi er ikke desto mindre allerede relativt veletableret, og der foregår forskning på området på universiteter, forskningsinstitutioner, offentlige laboratorier og i virksomheder mange steder i verden – særligt i USA, Europa, Kina og Japan.

I USA investeres der p.t. anslået 1 mia. USD om året i syntesebiologisk forskning, hvoraf størstedelen kommer fra National Institute of Health (NIH) og dernæst fra henholdsvis Energiministeriet og Forsvarsministeriet. Private fonde og virksomheder er også begyndt

at investere på området – særligt olieindustrien og store almennyttige fonde, som finansierer forskning i alternative energiformer.

I EU har der indtil nu været afsat 30 mio. € fra ramme-programmerne til forskning i syntesebiologi¹ og ca. 18 mio. € til grænseområdet mellem syntesebiologi og informationsteknologi². I Danmark er feltet bl.a. blevet prioriteret gennem Videnskabsministeriets UNIK-pulje, der med 120 mio. kr. finansierer et femårigt syntesebiologisk forskningscenter ledet af nano- og plantebiotekforskere fra Københavns Universitet. Desuden er bottom-up-syntesebiologien sponsoreret med ca. 40 mio. kr. af Dansk Grundforskningsfond og Syddansk Universitet til en femårig finansiering af Center for Fundamental Living Technology på SDU. Herhjemme foregår der p.t. forskning i syntesebiologi på Københavns Universitet, Syddansk Universitet, Danmarks Tekniske Universitet og Aarhus Universitet.

Eksempler på toneangivende forskningscentre

Man kan danne sig et indtryk af, hvad der foregår på området ved at orientere sig på de toneangivende forskningscentres hjemmesider – her er nogle få eksempler fra henholdsvis USA og EU:

SynBERC – The Synthetic Biology Engineering Research Center (USA):

<http://www.synberc.org/>

BioBricks Foundation (USA):

www.biobricks.org

Jay Keaslings laboratorium (USA):

http://keaslinglab.lbl.gov/wiki/index.php/Main_Page

UNIK Syntesebiologi (Danmark):

http://www.plbio.life.ku.dk/Centre/UNIK_Syntesebiologi.aspx

Center for Fundamental Living Technology (Danmark):

<http://www.sdu.dk/flint>

Centre for synthetic biology and innovation (UK):

www3.imperial.ac.uk/syntheticbiology

¹ EU's aktivitet beskrives som noget nølende i Capurro, R. m.fl. (17.11.2009): Ethics of Synthetic Biology. Opinion of the European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission.

² Under EC FET projektet PACE samt EC FET programmerne Chembio-IT og FET Open.

Syntesebiologi og værdier

DEBAT

Der er mulighed for, at syntesebiologi gradvist vil udviske den nutidige skelnen mellem liv og maskine. De fleste er enige om, at der er moralske grænser for, hvordan vi kan behandle levende objekter, mens få har problemer med at fremstille, ødelægge eller ændre på maskiner. For at undgå, at maskiner gives samme status som fx dyr eller mennesker, eller at vi i fremtiden behandler alt levende som maskiner, må vi finde nye måder at adskille det levende og ikke-levende på. Men hvordan definerer man en ny meningsfuld moralsk distinktion mellem det liv vi fremstiller og naturligt skabt liv?

Syntesebiologi giver nye udfordringer

Der knytter sig etiske, juridiske og sociale udfordringer til syntesebiologi. Der er bl.a. behov for at undersøge, om den eksisterende lovgivning er tilstrækkelig, og om der er behov for at fastlægge et adfærdskodeks for forskning i syntesebiologi.

Syntesebiologien er en relativt ung disciplin, hvorfor den etiske dagsorden på området først nu er ved at tage form. Man kan dog allerede i dag konstatere, at der ved flere af de profilerede syntesebiologiske forskningscentre i verden bliver gjort forsøg på at tænke etik og sikkerhed ind fra starten. Baggrunden er bl.a. et ønske om at undgå den polarisering, som

blev resultatet af debatten om genmodificerede planter (GMO).

To årtiers debat om genmodificerede planter har vist, at det er en forudsætning for borgernes tillid, at forskermiljøerne interesserer sig for, hvordan borgerne opfatter fx nytte, risiko og etik og at emnet ikke gøres til genstand for markering af politiske særinteresser og religiøse forestillinger.

Diffus debat

Syntesebiologi udfordrer som tidligere nævnt en række kulturelt forankrede distinktioner mellem fx det levende og ikke-levende og det naturlige og det kunstige. Erfaringen viser, at skepsis i forhold til bioteknologi ofte får et diffust udtryk i den offentlige debat. Ikke mindst fordi der bliver lånt udtryk og fortællinger fra fiktionens verden: Forskere "leger Gud" eller "opfører sig som doktor Frankenstein"³, og vi er på vej mod "Fagre Nye Verden"⁴.

Oftentimes har forskerne selv bidraget til en fortegning af, hvilke implikationer teknologi har. I 1990'erne talte mange genetikere fx om generne som "livets bog" eller "livets kode". På den måde har mange forskere været med til at bringe debatten op i det leje, andre forskere siden har beklaget, og til at skabe det indtryk, at bioteknologien er mere revolutionerende – i såvel teknisk som etisk forstand - end den siden viste sig at være.

Molekylærbiologen og Nobelprismodtageren James Watson, der i 1953 sammen med Francis Crick opda-

³ Frankenstein, Mary Shelley (opr. 1818). Om Frankenstein og andre myters betydning i den offentlige debat om biologi og bioteknologi, se Jon Turney: Frankenstein's Footsteps, Yale University Press 1998.

⁴ Fagre Nye Verden, Aldous Huxley (opr. 1932)...

Syntesebiologi

dagede DNA's struktur, blev engang i en tv-debat om genteknologi spurgt, om han ikke "legede Gud?". Til det svarede han, at "hvis ikke vi leger Gud, hvem skal så gøre det!" En lignende bemærkning faldt for nylig fra en anden nobelpristager, Craig Venters samarbejds-partner Hamilton Smith, der, adspurgt om ikke forskerne i syntesebiologi "leger Gud" tørt svarede "vi leger ikke!"

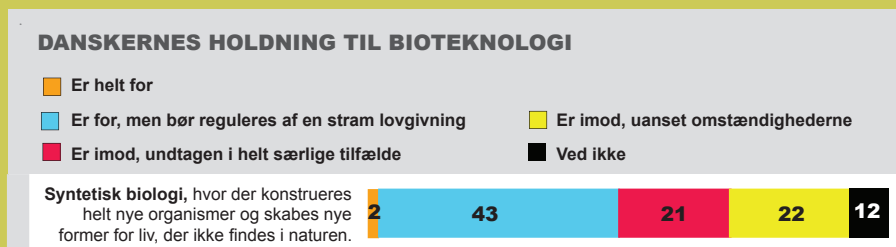
Grovkornede billeder og udtryk – hvad enten de kommer fra eksperter eller lægfolk - kan have en tendens til at fremstille sagen i et sort/hvidt lys, der ikke nødvendigvis er befordrende for en nuanceret stillingtagen.

havde hørt om syntesebiologi. Man bør således være varsom med ud fra sådanne undersøgelser at drage bastante konklusioner, om hvad borgerne "samlet set" ønsker.

Ud fra et demokratiperspektiv mener arbejdsgruppen, at reguleringen af syntesebiologi bør sikre samklang mellem udviklingen i syntesebiologien og borgernes ønsker og bekymringer. Borgernes bekymringer behøver imidlertid ikke kun omhandle risici for sundhed og miljø, men også spørgsmål om fx retfærdighed og magt. Undersøgelser af borgernes holdninger til teknologi tegner generelt et billede af, at flertallet betragter vækst og indtjening som et utilstrækkeligt

Danskeres holdning til syntesebiologi

Ifølge en Eurobarometer-undersøgelse fra 2010 svarer:



Kilde: http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/eb_special_359_340_en.htm#341

Mange danskere accepterer således den nye teknologi, men på den betingelse, at der er tilstrækkelig regulering af videnskaben, og at der findes et passende beredskab i tilfælde af ulykker. Af de danskere, som havde kendskab til syntesebiologi, var 68 % mest interesserede i at vide mere om risici ved syntesebiologi, mens 36 % prioriterede de sociale og etiske problemstillinger højest. Derudover viste undersøgelsen, at 94 % af danskerne har tillid til bioteknologiske forskere. Undersøgelsen viser videre, at danskerne er blandt de folk, som er mest parate til at løbe en risiko, hvis formålet er tilstrækkelig godt. Samtidig er vi det folk, hvor man er mest opmærksomme på, at nye bioteknologier kan være forbundet med uventede, negative effekter.

Heller ikke når vi i holdningsundersøgelser giver udtryk for, at det, der sker i laboratorierne, er "uetisk", "unaturligt" eller "risikabelt", er det altid ligetil at afgøre, hvad det konkrete budskab er. Den nævnte Eurobarometerundersøgelse viser, at mange af de borgere, der opfatter genmodificeret mad som "risikabelt", samtidig mener, at teknologien bør fremmes. Undersøgelsen viser også, at meget få borgere tidligere

formål, og at de bakker langt mere op om teknologier, der fx sigter på at forbedre vores sundhed eller at løse samfundsudfordringer som fx klimaproblemet.

Menneskets forhold til naturen

Der er ikke udsigt til, at syntesebiologisk forskning i en lang tidshorisont vil kunne fremstille eller redesigne andet end mikroorganismer som gærceller og bak-

terier. Det er organismer, hvis genetiske egenskaber videnskaben allerede i en årrække har ændret bl.a. med henblik på produktion af insulin. Vi finder det heller ikke under normale omstændigheder moralsk problematisk at slå sådanne organismer ihjel, da de kun i ringe omfang besidder moralsk relevante egenskaber såsom smerte eller bevidsthed.

Der har været udtrykt bekymring for, om syntesebiologien – og ikke mindst dens underliggende "mekaniske" opfattelse af liv – kan føre til eller forstærke et forandret og måske mindre respektfuldt syn på naturen. Man behøver ikke at tilslutte sig et bestemt natursyn som tilhænger af syntesebiologi, men om vi ved at vælge syntesebiologi som løsning på tidens udfordringer samtidig forandrer vores forhold til naturen – og om dette er moralsk problematisk – er et åbent spørgsmål.

Ingen garanti for resultater

Syntesebiologi kan betegnes som et højrisikoforskningsområde, forstået på den måde, at der på nogle af de områder, hvor der forskes, er en væsentlig risiko for, at der ikke kommer konkrete produkter eller metoder ud af forskningen. På den anden side er der er mulighed for store gevinster, hvis forskningen resulterer i banebrydende resultater, som fx kan producere nye energiformer eller løse problemer med forurening og sygdom.

Men forskningsresultater kan ikke bestilles og leveres på samlebånd. Forskning og udvikling forløber ikke lineært og investering i syntesebiologi er ikke en garanti for banebrydende resultater. Det betyder, at vi muligvis bruger ressourcer, som vi kunne have brugt på andre former for løsninger, der måske ikke ville være helt så revolutionerende, højteknologiske og gennemgribende, men som alligevel ville afhjælpe centrale samfundsproblemer.

Eksempler på syntesebiologiske visioner

DEBAT

Med sigte på at skabe samklang mellem forskning og samfundets opfattelser og efterspørgsel, er det da muligt at kortlægge, hvilke syntesebiologiske forskningsfelter, der bør opdyrkes, og på hvilke områder, forskerne og entreprenørerne kan bruge deres ressourcer bedre på andre aktiviteter?

Dette afsnit rummer en række eksempler på, hvad forskerne mener, syntesebiologi konkret kan bruges til. Forskningen i syntesebiologi befinder sig som nævnt på et grundforskningsstade, og det er derfor endnu usikkert, om den vil føre til de ønskede resultater.

Medicin baseret på syntesebiologi

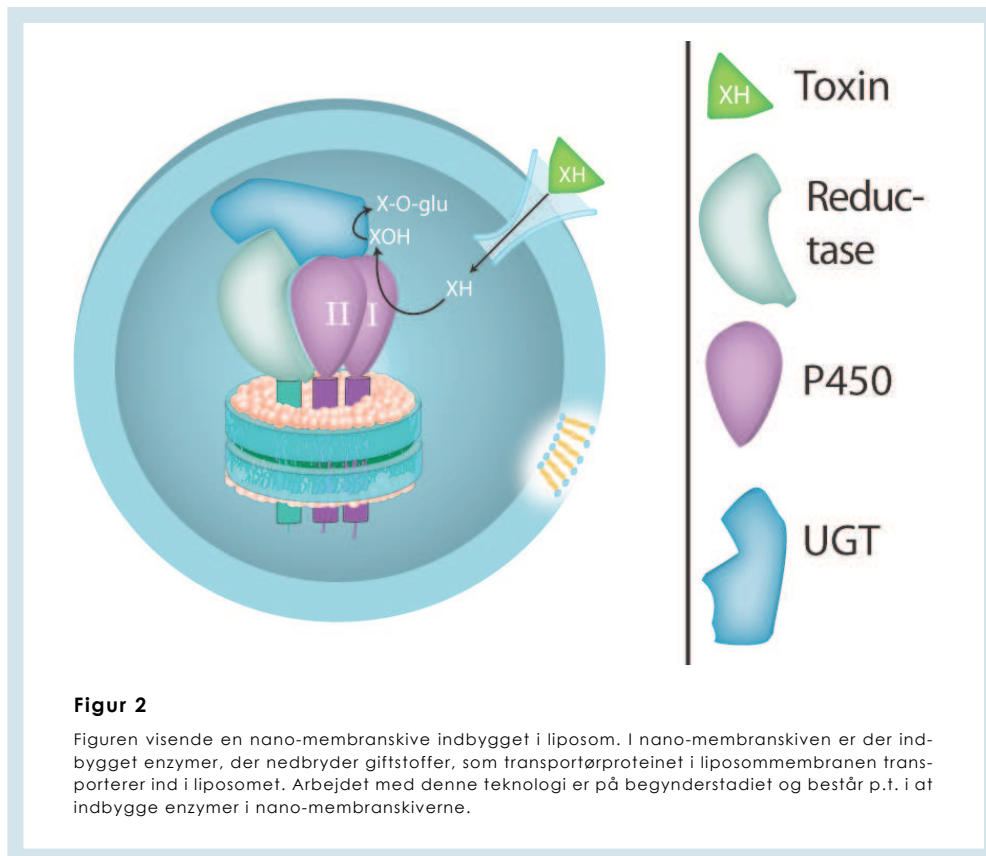
Doctor in a cell

Hvis et lægemiddel er virksomt skal det fx kunne hæmme en sygdomsfremkaldende organisme eller proces. Det kræver, at lægemidlet når frem til det sted i kroppen, hvor det skal virke. Mange lægemidler er tungtopløselige eller omsættes hurtigt i kroppen inden de når at virke. Ved at indkapsle medicinen i små liposomer (fedtblærer) kan den beskyttes mod nedbrydning. Alternativt kan prodrugs (forstadier til den medicinske aktive forbindelse) kobles til fosforlipiderne i liposomerne og frigives når disse når frem til det sted, hvor medicinen skal virke.

Hvis det drejer sig om forgiftningstilfælde, hvor et giftstof skal fjernes fra blodbanen, kan brug af syntesebiologi måske også anvise nye løsningsmodeller, hvor det bliver vigtigt at trække på de moduler, der indgår i den tidligere omtalte biobrick-samling. En fremgangsmåde vil være at indbygge de enzymer, der nedbryder giftstoffet, i små nano-membranskiver og indsætte disse i liposomer (se figur 2). I liposommembranen er der placeret en transportør, der transporterer giftstoffet ind i liposomet. Det betyder, at giftstoffet opkoncentreres inde i liposomet, hvor det enzymsystem findes, der kan nedbryde giftstoffet.

Der er globalt set udviklet forskellige teknologier, som kan bruges til at bestemme, hvilke stoffer en bestemt transportør er i stand til at transportere over en membran og ind i et liposom. Der er etableret samlinger med omkring 2000 forskellige transportører. På samme måde er der fuld gang i udviklingen af samlinger af såkaldte cytochrom P450 enzymer, som er i stand til at nedbryde giftstoffer og vil kunne sættes ind i nano-membranskiver. Der er allerede i Danmark etableret en stor samling af glycosyltransferaser, som er i stand til at sætte sukkermolekyler på de nedbrudte giftstoffer og derved nedsætte disses giftvirkning yderligere og forbedre muligheden for udskillelse.

På trods heraf vil det kræve mange år at udvikle teknologien til et stade, hvor den kan fungere til behandling af mennesker. Udvikling af et sådant system som i Center for Syntesebiologi ved Københavns Universitet beskrives "Toxin Terminator Technology", kræver afprøvning af mange enzymsystemer og transportører for at opnå den ønskede effekt.



Fotosyntese og syntesebiologi

Solens stråler skal høstes

Den solenergi som på 1.3 time rammer jorden svarer til menneskehedens samlede energiforbrug på ét år. Solenergien kan bl.a. indfanges ved hjælp af solceller, som omdanner sollysets energi til elektricitet.

Planter er også i stand til at udnytte sollyset som energikilde, men på en langt mere raffineret måde. Med luftens kuldioxid som kulstofkilde og mineraler optaget fra jorden er planter, med sollyset som energikilde, i stand til via fotosyntetiske processer at danne alle de organiske stoffer, de har brug for. Men planter kan mere end det. Da de ikke kan "løbe væk" når de angribes af mikroorganismer og dyr, forsvarer de sig i stedet ved at udvikle en række ofte meget komplicerede bioaktive forsvarsstoffer. Mange af disse anvender vi som medicinske stoffer til at bekæmpe sygdomme med – fx kræftmedicinen taxol og morfin til smertebehandling.

De fotosyntetiske processer sætter planter i stand til effektivt og hurtigt at omdanne sollysets energi til kemisk energi i form af kulhydrater, proteiner, fedtstoffer mv. Med stor præcision indfanges sollyset af grønne antennemolekyler og omdannes til kemisk energi i selve reaktionscentret.

Det er disse processer, forskerne forsøger at efterligne. I alle processerne er det enzymsystemer, der styrer de centrale reaktioner. Disse enzymsystemers funktion kan forskerne nu undersøge ved at indbygge dem i nano-membranskiver eller liposomer. Det giver mulighed for at kombinere systemerne på nye måder, så de får nye egenskaber i forhold til, hvordan de fungerer i den levende celle.

Lysdreven kemisk syntese

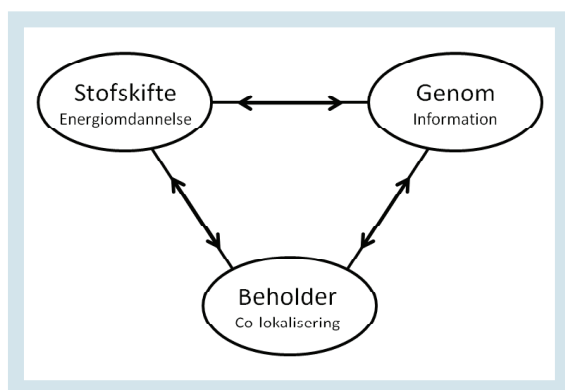
I en serie forsøg udført af danske forskere er det inden for det seneste år lykkedes at sammenkoble et af enzymkomplekserne fra planter fotosyntese, som i den levende plantecelle findes i grønkornene, med

andre membranzymer, der udfører komplekse synteser af bioaktive naturstoffer. Ved at kombinere de to enzymesystemer er det lykkedes at opbygge et syntesebiologisk system, der producerer nyttige, komplekse stoffer med sollys som eneste energikilde. Ved hjælp af dette system er det muligt at opnå en meget effektiv syntese med hastigheder, der er højere end dem, der er observeret i planterne selv. Det epokegørende ved systemet er den opnåede kombination af de fotosyntetiske processer og syntesen af komplicerede kemiske stoffer med fx ønskede medicinske virkninger.

I tidligere forsøg på at konstruere kunstige systemer til syntese af sådanne stoffer har det været nødvendigt at tilsætte meget kostbare co-faktorer (fx ATP og NADPH) for at kunne få de biologiske processer til at fungere. I det nye system er disse co-faktorer erstattet af lys. Det er der store perspektiver i, både set som et udfordrende forskningsprojekt og på længere sigt med hensyn til at få opbygget bæredygtige produktionssystemer med sollyset som energikilde i stedet for fossile brændstoffer. En bedre udnyttelse af solenergi vil kunne begrænse brugen af de CO₂-urenende energikilder kul, olie og naturgas.

Fra laboratoriet til markedet

Det er usikkert om og i givet fald hvornår menneskers udnyttelse af solenergi via kunstig fotosyntese vil være dagligdag. Det afhænger i høj grad af, om det lykkes at fremstille stabile systemer, der kan fungere i produktionsøjemed.



Figur A

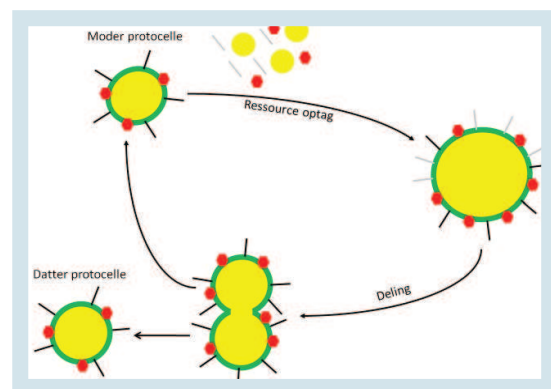
Den teknologiske udviklingshastighed afhænger også af, om der bliver skabt et marked for kunstig fotosyntese. Så længe fossile brændsler er relativt billige, vil efterspørgslen på alternative energikilder være begrænset. I det øjeblik oliepriserne stiger, vil forskningen i alternativer vokse tilsvarende. Det globale fokus på klimaforandringer er også med til at accelerere udviklingen af miljøvenlige energiformer.

Protoceller

Kunstigt liv

Ved hjælp af bottom-up-metoden fremstiller forskerne på FLinT-centeret på Syddansk Universitet livlignende og levende processer ud fra simple organiske og uorganiske byggestene. Målet er at opnå en dybere forståelse af, hvad liv egentligt er. Bottom-up-designet af FLinTs såkaldte minimale protoceller gør, at forskerne ikke er begrænset af den biokemiske kompleksitet, der præger de celler, evolutionen har frembragt. De kan frit vælge, hvad der er bedst og mest praktisk at arbejde med.

Der er enighed om, at liv kan skabes ved at få tre molekylære strukturer til at spille sammen – et informationssystem, et stofskifte og en beholder (se figur (A)). Dette er udgangspunktet for de protoceller, der fremstilles på FLinT og andre forskningsinstitutioner verden over. Desuden skal dette system kunne undergå evolution gennem en iterativ livscyklus (se figur (B)).



Figur B

For at kunstige protoceller kan kaldes levende, skal de opfylde følgende tre kriterier:

- 1) Protocellen skal have en lokaliseret identitet, dvs. en afgrænsning fra det omkringliggende miljø. Dette kræver en beholder som stofskiftet og informationssystemet er tilknyttet. Beholderen kan fx være en vesikel eller en oliedråbe. For at gøre protocellen så simpel som mulig sidder både informations- og stofskiftemolekylerne fast på ydersiden af beholderen, så udveksling af ressourcer og affaldsstoffer med omgivelserne bliver så enkel som muligt. Dette er opnået i laboratoriet.
- 2) Protocellen skal kunne vokse og dele sig – dvs. omdanne ressourcer fra miljøet til byggestene (stofskifte). I FLinTs protoceller kontrollerer en bestemt DNA-basesammensætning i et informationsmolekyle stofskifteomdannelsen af et olieligende ressourcemolekyle til en fedtsyre. Disse fedtsyremolekyler gør under visse betingelser beholderen ustabil så den deler sig. Protocelledeling kan også forgå kunstigt ved manuel påvirkning af systemet. Dette er opnået i laboratoriet.
- 3) Protocellen skal kunne udvise evolution. Derfor skal den være udstyret med et informationssystem, der kopieres og nedarves ved beholderdelingen. Ifølge definitionen skal informationsmolekylerne også delvist kontrollere vækst- og delingsprocessen. En selektion vil kunne foregå, hvis der er ressourcebegrænsninger for protocellepopulationen. Protoceller med lidt forskellige informationsmolekyler vil vokse og dele sig en anelse forskelligt. Protocellerne med de informationsmolekyler, der bedst kontrollerer den mest effektive livscyklus under de givne betingelser, vil vokse bedst og efterhånden dominere populationen, og derved har populationen undergået en primitiv form for evolution. Dette er endnu ikke opnået i laboratoriet.

Den fuldt integrerede livscyklus af proces 1-3 er endnu ikke realiseret i noget laboratorium, men forskellige kombinationer af 1, 2 og 3 fungerer.

Levende teknologier

De teknologiske anvendelsesmuligheder for kunstige, levende processer vurderes på sigt i teorien at være omfattende. Liv kan som en fysisk proces implementeres i forskellige systemer – også systemer, som ikke er baseret på kemi eller biologi. Grundforskning i fremstilling af protoceller er derfor også en del af en bredere forskningsfront, der undersøger fremstilling af kunstige, levende processer i computernetværk og robotter.

Det meste af dette arbejde foregår som nævnt på grundforskningsstadiet, og det er uvist, hvor det vil føre hen. På længere sigt kan man forstille sig, at vi baserer vores teknologier på levende processer. Gevinsten kunne være, at de ligesom det eksisterende liv kunne blive robuste, adaptive, bæredygtige, selv-reparerende og i stand til at udvikle nye egenskaber efter vores behov.

EU sponsorerer en række strategiske forskningsprojekter, der fokuserer på udvikling af levende processer i forskellige medier. FLinT-centeret er i øjeblikket med til at lede tre af disse europæiske projekter (ECCell, MATCHIT og COBRA), hvor forskningsarbejdet ligger i grænseområdet mellem nano-, bio- og informationsteknologi. Fælles for projekterne er, at de undersøger, hvordan man kan skabe og på længere sigt udnytte levende og livlignende processer i teknologiske sammenhænge.

En af flere konkrete teknologivisioner bag disse sponserede projekter er at skabe grundlaget for udvikling af et såkaldt "Bæredygtigt Personligt Fabrikator Netværk". Dette skal i princippet kunne fabricere de fleste tænkelige objekter, vi mennesker har brug for. Man kan tænke på en sådan "Personlig Fabricator" som en udvidelse af vores personlige computer med en meget avanceret bio-3D printer, som også er i stand til at kontrollere biofabrikation (tænk på en

meget avanceret brødbagningsmaskine). Dette åbner op for, at hvert enkelt menneske ville kunne designe og producere komplekse objekter på en simpel og bæredygtig måde.

Risici i forbindelse med syntesebiologi

DEBAT

Hvordan forhindrer vi udnyttelse af teknologien til skadelige formål, uden i for stort omfang at hæmme udviklingen til gavnlige formål?

Syntesebiologiens udfordringer

Syntesebiologi kan som ethvert andet teknologiområde både være til gavn for mennesker og samfund og misbruges til noget dårligt, og hvis man vælger at udnytte potentialet i syntesebiologi, er det afgørende også at minimere misbrugsmulighederne.

Det er som nævnt umuligt at forudsige de præcise risici og muligheder, syntesebiologien kan føre med sig. Man må derfor indstille sig på, at der bliver tale om en proces, hvor myndighederne løbende reviderer forventninger og vurderinger i takt med, at man bliver klogere. Som udgangspunkt for denne løbende vurdering, foreslår arbejdsgruppen, at man medtager følgende typer af risici⁵:

Negativ miljømæssig indflydelse: En situation, hvor syntetiske mikroorganismer kan have utilsigtede negative effekter i interaktionen med andre organismer.

Genafsmitning: Enhver genetisk udveksling mellem en syntetisk og en naturlig biologisk enhed kan resultere i naturlig genafsmitning. Problemet er identisk med såkaldt "genflow" mellem forskellige plantearter. I dette genflow vil der også indgå transgene

planter, hvor en del af generne fra de transgene planter overføres til andre kulturplanter eller vilde planter ved krydsbestøvning.

Run-off risiko: Problemet er bedst kendt fra nanoteknologien og indebærer en risiko for, at syntetisk produceret stof kommer ud af kontrol. Der findes hypotetiske dommedagsscenarier såsom "grey goo" problemet⁶. Det er dog ikke særlig sandsynligt, at syntesebiologi, som må indordne sig under samme betingelser som andet levende, vil kunne udvikle sig sådan. For at begrænse risikoen for "grey goo" kan det kunstige stof, der ledes ud i et naturligt miljø fx forsynes med en begrænset levetid, når det forlader laboratoriet. Kritikere påpeger imidlertid⁷, at selv om man konstruerer en sådan begrænset levetid for organismen, er der stadig risiko for, at den muterer og nedbryder sine egne begrænsninger. Samtidig fastslår andre kritikere, at selvom dyreforsøg i laboratoriet viser, at en syntetisk mikroorganisme ikke medfører sygdomme, findes der ingen beviser for, hvordan de nye organismer fungerer i en menneskekrop.

Risiko for udvikling af dødelige sygdomme i forbindelse med bioterror: Syntesebiologi rummer potentielle muligheder for at skabe skadelige sygdomme og eventuelt sætte dem i omløb. Nogle⁸ mener, at det på grund af de teknologiske forhindringer er mere sandsynligt, at syntesebiologiens potentiale vil kunne misbruges af regeringer end af terrorister. Hvis tilfælde af bioterror skulle forekomme, er det endvidere mere sandsynligt, at traditionelle biologiske

⁵ Efter Arjun Bhutkar

⁶ 'Grey goo' problemet defineres som en økologisk dommedag, altså en total nedbrydelse af økosystemet, forårsaget af ukontrollerbare multiplicerende organismer, der nedbryder eller optager livsvigtigt materiale.

⁷ B. Tucker og Raymond A. Ziilinkas

⁸ Keller (2009)

våben vil blive brugt frem for syntesebiologiske våben.

Dog er der – i takt med, at de bioteknologiske teknikker bliver stadig mere udbredte og forsimplede og mange informationer er blevet tilgængelige på internettet – opstået en gør-det-selv-mulighed for at fremstille biovåben. Opskrifter og ingredienser kan findes på nettet i form af byggesæt med bl.a. DNA-sekvenser, der koder for forskellige egenskaber, og diverse kemikalier og apparatur. Mange genomer er desuden beskrevet i offentligt tilgængelige databaser, og alle kan gå ind på gendatabaser og hente udvalgte gensekvenser. Resultatet kan være, at personer med en vis faglig indsigt kan eksperimentere med levende organismer. Og at organisationer kan frembringe biologiske våben og misbruge dem til terrorformål. Det vurderes dog at være en forudsætning, at man har adgang til et laboratorium af en vis størrelse, som fx et gennemsnitligt universitetslaboratorium, for at kunne fremstille biovåben. Der er til dato kun få offentligt kendte eksempler på bioterror. Det seneste var breve med et indhold af miltbrandbakterier i USA i 2001. Man behøver således ikke syntesebiologi for at udvikle skræmmende biologiske våben – de findes allerede.

Udover at der er en risiko for bioterror, fokuseres der stadig mere på risikoen for "bioerror". Bioerror afspejler, at der er en reel fare for, at også i autoriserede og offentligt kontrollerede laboratorier kan arbejdet

med syntesebiologi utilsigtet føre til, at syntetiske organismer ved et uheld slipper ud i miljøet og forårsager skader på mennesker eller natur.

Regulering af syntesebiologi anno 2011

For at imødegå disse risici er der implementeret love i Danmark i henhold til EU-direktivet fra 1990 om "the Contained Use of Genetically Modified Organisms". De følgende love omfatter det danske arbejde med syntesebiologi:

- Bekendtgørelse om genteknologi og arbejdsmiljø nr. 910 – 11/09/2008
- Bekendtgørelse om ændring af bekendtgørelse om genteknologi og arbejdsmiljø nr. 88 – 22/01/2010
- Bekendtgørelse af lov om miljø og genteknologi nr. 869 – 12/06/2010

Den nuværende regulering indebærer, at ethvert syntesebiologisk arbejde i både forskning og produktion skal tillades af myndighederne. Juridisk set defineres genetisk modificerede organismer som "organismer hvori der forekommer nye sammensætninger af det genetiske materiale, som ikke opstår på naturlig måde." Det kræves, at man anmelder ethvert genteknologisk arbejde til de relevante myndigheder, som skal godkende det i forhold til "en samlet vurdering af de mulige farer for menneskers sikkerhed og sundhed eller for det ydre miljø ved de biologiske systemer".

Vandmærkning

Ti studerende fra Syddansk Universitet vandt iGEM-prisen i 2010 for syntesebiologisk sikkerhed, takket være deres forslag om, at "vandmærke" syntesebiologiske organismer. Inspireret af J. Craig Venters forsøg med at implementere det første vandmærke i en bakterie i maj 2010, gik deres forslag ud på, at man internationalt kunne kræve "vandmærkning" af syntesebiologiske produkter. Alle laboratorier, institutioner og firmaer ville kunne tildeles et unikt ID-nummer, som kan tilgås via en international tilgængelig database. Vandmærke-ordningen tager højde for fx løsslupne bakterier, hvor vandmærket på den løsslupne bakterie gør det muligt at kontakte ophavspersonerne og få information til at neutralisere bakterien. Dette er et forslag til, hvordan man kan håndtere eventuelle biofejl.

Kilde:<http://2010.igem.org/Team:SDU-Denmark/safety-d>

Det skal fx vurderes, om organismen er giftig eller sygdomsfremkaldende for mennesker, eller om den har nogen overlevelsesfordel i forhold til naturlige mikroorganismer og derved kan etablere sig i naturen. Risikovurderingen af enhver anvendelse af syntesebiologi skal endvidere tage forbehold for eventuelle trusler for menneskers, dyrs, planters og miljøets velbefindende. De faciliteter, hvori syntesebiologisk arbejde foregår, skal være sikre, og man skal sørge for, at intet aktivt biologisk materiale slipper ud. Hvis et syntesebiologisk produkt skal sættes i kommerciel produktion, skal virksomheden dokumentere over for myndighederne, at produktet er vurderet sikkert i forhold til de nævnte farer.

Det er derudover forbudt at arbejde med en given organisme i tilfælde, hvor der findes en anden og mere sikker organisme. Sikkerhedsvurderingen af organismen tager udgangspunkt i, hvor smitsom og farlig den er. Hvis det er muligt at finde et passende og mindre risikabelt biologisk system, der er kompatibelt med det ønskede arbejde, skal det anvendes frem for det mindre sikre biologiske system.

Genetisk modificerede organismer må ifølge dansk lovgivning endvidere kun fremstilles, anvendes, importeres, transporteres, udsættes, sælges eller markedsføres inden for forskning eller storskalaforsøg med miljøministerens eller den relevante myndigheds godkendelse. På både europæisk og amerikansk plan gælder der også regler for import og eksport af "dual use-teknologier", som også omfatter syntesebiologiske produkter.

Inden for de områder i vores samfund, hvor der bruges potentielt farlig teknologi, er der lovgivning, som klarlægger sikkerhedsforanstaltningerne. Der har været forslag fremme om, at man på det syntesebiologiske område på samme måde kan fastsætte sikkerhedsforanstaltninger, der skal være implementeret i de biologiske maskiner. Det kunne som tidligere nævnt fx være at indbygge redundans i systemet, så maskinen selvdestrueres, hvis den ikke virker som ønsket. En anden mulighed kunne være at sikre, at de

biologiske maskiner ikke kan overleve uden signaler eller specifikke aminosyrer⁹, eller ved at gøre de syntetisk skabte DNA-sekvenser ulæselige for naturen, så de ikke kan sprede sig¹⁰.

Derudover kan man eventuelt udarbejde guidelines for virksomheder, der syntetiserer DNA, så de bl.a. screener det producerede DNA for patogener eller sekvenser, som kan være farlige for mennesker. Ved at indføre en sådan screening vil man kunne forhindre, at terrorister bestiller DNA-sekvenser, som potentielt kan være farlige¹¹.

DEBAT

Er syntesebiologi i Danmark omfattet af tilstrækkelig regulering? Er der behov for yderligere fælles internationale retningslinjer og standarder, som forpligter landene til at holde styr på syntesebiologiske aktiviteter?

Problemer forbundet med ikke at satse på syntesebiologi

Ved udviklingen af ny teknologi kan man let stirre sig blind på de risici, teknologien indebærer, og glemme, at alternative løsninger kan medføre egne risici og problemstillinger, og at der kan være ulemper forbundet med at undlade at udvikle teknologien.

⁹ En ide populariseret i Michael Crichtons bog Jurassic Park, hvor dyrene ikke har evnen til at producere en nødvendig aminosyre, lysin, og således dør hvis de ikke får tilført denne aminosyre.

¹⁰ Neumann et al, Encoding multiple unnatural amino acids via evolution of a quadruplet-decoding ribosome, Nature 464, 441-444, 18 March 2010.

¹¹ En sådan lovgivning er ved at blive implementeret i USA. Man kan læse mere om lovgivningen i dette dokument: Screening Framework Guidance for Providers of Synthetic Double-Stranded DNA (tilgængelig her: <http://www.phe.gov/Preparedness/legal/guidance/syndna/Pages/default.asp>).

Forskning og udvikling har ført til trusler mod sundhed og miljø – også selvom målet har været at bidrage til at løse problemer, som menneskeheden stod overfor. Det er fx tilfældet med den eksplosive udvikling i pesticider og andre svært nedbrydelige kemikalier. Men moderne forskning har også resulteret i nyttige opfindelser, der måske var blevet bremset, hvis man tidligt havde forholdt sig meget restriktivt til teknologien.

Afhængig af syntesebiologiens teknologiske potentiale, kan Danmark lide velfærdsmæssige og økonomiske tab ved at fravælge forskning og udvikling på dette felt. Generelt set har den teknologiske udvikling stor betydning for Danmarks konkurrenceevne og produktion inden for fx landbrug, medicinindustri og energisektor. Politisk anses højteknologiske arbejdspladser for at være det, Danmark skal leve af i fremtiden. Regulering, der stiller forskningen i Danmark anderledes end i udlandet, vil føre til en skævvridning af konkurrencen med risiko for tab af kommercielle muligheder. Derfor lægger forskere og virksomheder stor vægt på, at eventuelle begrænsninger som følge af regulering indføres på internationalt niveau.

Kilder og links

Følgende eksperter er interviewet og har i væsentligt omfang bidraget til at udarbejde og skrive dette debatoplæg:

Birger Lindberg Møller, professor, Dr. scient., leder af Center for Syntesebiologi og af Villum Kann Rasmussen Forskningscentret Pro-Active Plants.

Gunna Christiansen, professor, Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi ved Aarhus Universitet.

John-Erik Stig Hansen, overlæge, dr.med., chef for Center for Biosikring og -beredskab, Statens Serum Institut.

Maja Horst, lektor, ph.d., Institut for Organisation, Copenhagen Business School.

Steen Rasmussen, professor, leder af Center for Fundamental Living Technology, Syddansk Universitet og af EC projektet under Chembio-IT.

Sune Holm, filosof, post.doc., Institut for Medier, Erkendelse og Formidling, Københavns Universitet.

Thomas Bjørnholm, professor, tidl. leder af Nano-Science Center på Københavns Universitet, fra september 2010 prorektor ved Københavns Universitet.

Thomas Breck, seniorrådgiver ved Center for Risikokommunikation.

Desuden har ph.d.-studerende Wendie Jørgensen og Anders Albertsen, og BS-student Mike Barnkob, alle SDU, været med til at skabe afsnittet om protoceller side 21.

Følgende skriftlige kilder er anvendt ifm. udarbejdelsen af dette debatoplæg:

"Ethics of Synthetic Biology". Rapport nr. 25, 17/11/2009, The European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE). Link: http://ec.europa.eu/european_group_ethics/docs/opinion25_en.pdf

"Ethical Issues in Synthetic Biology". Rapport fra The Hastings Center, Garrison, New York, 2009. Link: <http://www.synbioproject.org/process/assets/files/6334/synbio3.pdf>

"Synthetic Biology – A Nest Pathfinder Initiative". Rapport fra EU Kommissionen, Directorate-General for Research, 2007. Link: <ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/5-nest-synthetic-080507.pdf>

"A synthetic creation story". Artikel i Nature af Philip Ball. Link: <http://www.nature.com/news/2010/100524/full/news.2010.261.html>

"Extreme Genetic Engineering – an Introduction to Synthetic Biology". Rapport fra ETC Group, 2007. Link: <http://www.etcgroup.org/upload/publication/602/01/synbioreportweb.pdf>

Synthetic Biology – The Technoscience and Its Societal Consequences. Springer Science+Business Media B.V. 2009. Link: <http://www.springerlink.com/content/w96l83/front-matter.pdf>

Balmer A., Martin P., 2008, Synthetic Biology: Social and Ethical Challenges, Institute for Science and Society, University of Nottingham. http://www.bbsrc.ac.uk/web/FILES/Reviews/0806_synthetic_biology.pdf

IRGC 2008, Concept note: Synthetic Biology: Risk and Opportunities of an emerging field, International Risk Governance Council, Geneva. http://www.irgc.org/IMG/pdf/IRGC_ConceptNote_SyntheticBiology_Final_30April.pdf

Parliamentary Office of Science and Technology (POST), POSTNOTE – Synthetic Biology, January 2008, N° 298. <http://www.parliament.uk/documents/post/post-pn298.pdf>

Schmidt M., 2008, Diffusion of synthetic biology: a challenge to biosafety, Syst Synth Biol, June 2008. http://www.synbiosafe.eu/uploads///pdf/Diffusion_of_synthetic_biology.pdf

Synthetic biology: a view from SCENIHR. http://ec.europa.eu/health/dialogue_collaboration/docs/ev_20100318_co14.pdf

Synthetic Biology: scope, applications and implications. The Royal Academy of Engineering, UK. http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/Synthetic_biology.pdf

Europeans and biotechnology in 2010: Winds of Change?. Science in Society and Food, Agriculture, Fisheries, & Biotechnology, EU. http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_341_winds_en.pdf

Living technology working group documents, Initiative for Science, Society and Policy (ISSP), University of Southern Denmark. Link: <http://www.science-society-policy.org/living-technology>

Artikler i internationale og danske fagtidsskrifter og aviser.

Informationsressourcer på nettet:

<http://www.synbiosafe.eu/>

<http://www.synbioproject.org/>

<http://bbf.openwetware.org/>

<http://syntheticbiology.org/>

http://www.youtube.com/watch?v=_DUrpfAzNY.
Video om etiske problemstillinger i forhold til kunstigt liv.

SYN TESE BIOLOGI