

Fronteras genéticas para la conservación

Una evaluación de la biología sintética y la conservación de la biodiversidad Editado por: Kent H. Redford, Thomas M. Brooks, Nicholas B.W. Macfarlane, Jonathan S. Adams



UNIÓN INTERNACIONAL PARA LA CONSERVACIÓN DE LA NATURALEZA

Acerca de la UICN

La UICN, Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza, es una Unión de Miembros única formada por organizaciones gubernamentales y de la sociedad civil. Pone a disposición de las entidades públicas, privadas y no gubernamentales, los conocimientos y las herramientas que posibilitan, de manera integral, el progreso humano, el desarrollo económico y la conservación de la naturaleza.

Creada en 1948, la UICN se ha convertido en la red ambiental más grande y diversa del mundo. Cuenta con la experiencia, los recursos y el alcance de sus más de 1.300 organizaciones Miembro y los aportes de más de 10.000 expertos. Es la autoridad mundial en cuanto a datos, evaluaciones y análisis de conservación. Su diversa membresía hace de la UICN una incubadora y un repositorio confiable de mejores prácticas y herramientas de conservación, así como de estándares internacionales.

La UICN proporciona un foro neutral en el que gobiernos, ONG, científicos, empresas, comunidades locales, grupos indígenas y otros pueden trabajar juntos para crear e implementar soluciones a los retos ambientales y lograr un desarrollo sostenible.

Trabajando con una gran variedad de asociados y colaboradores, la UICN implementa una amplia y diversa cartera de proyectos de conservación en todo el mundo. Combinando los últimos avances científicos con los conocimientos tradicionales de las comunidades locales, estos proyectos trabajan para revertir la pérdida de hábitats, restaurar los ecosistemas y mejorar el bienestar de las personas.

www.iucn.org/es

https://twitter.com/IUCN/

Acerca del Grupo de Trabajo de la UICN sobre Biología Sintética y Conservación de la Biodiversidad

El Grupo de Trabajo de la UICN sobre Biología Sintética y Conservación de la Biodiversidad y su correspondiente Subgrupo Técnico fueron creados para llevar a cabo las tareas descritas en la Resolución WCC-2016-Res-086 del Congreso Mundial de la Naturaleza 2016. Esta Resolución pidió (en parte) a la Directora General y a las Comisiones que realicen una evaluación para:

examinar los organismos, componentes y productos resultantes de las técnicas de la biología sintética y las repercusiones de su producción y uso, que puedan ser beneficiosas o perjudiciales para la conservación y el uso sostenible de la diversidad biológica y las consideraciones sociales, económicas, culturales y éticas conexas...

Además, pidió a la Directora General y a las Comisiones, con urgencia:

evaluar las repercusiones de los conductores genéticos (Gene Drives) y las técnicas conexas y sus posibles consecuencias en la conservación y el uso sostenible de la diversidad biológica, así como la participación equitativa en los beneficios derivados de los recursos genéticos...

Esta evaluación es el resultado del trabajo del Subgrupo Técnico, bajo la dirección del Grupo de Trabajo, ambos establecidos en enero de 2018.

https://www.iucn.org/synbio

Fronteras genéticas para la conservación

Una evaluación de la biología sintética y la conservación de la biodiversidad Editado por: Kent H. Redford, Thomas M. Brooks, Nicholas B.W. Macfarlane, Jonathan S. Adams

La presentación del material en esta publicación y las denominaciones empleadas para las entidades geográficas no implican en absoluto la expresión de una opinión por parte de la UICN sobre la situación jurídica de un país, territorio o zona, o de sus autoridades, o acerca de la demarcación de sus límites o fronteras.

Los puntos de vista que se expresan en esa publicación no reflejan necesariamente los de la UICN.

La UICN declina cualquier error u omisión en la traducción de este documento de la versión original en inglés al español. En caso de discrepancia, remítase, por favor, a la edición original. Título de la edición original: *Genetic frontiers for conservation: An assessment of synthetic biology and biodiversity conservation.* Technical assessment. (2019). Publicado por: UICN, Gland, Suiza. DOI: https://doi.org/10.2305/IUCN.CH.2019.05.en

La Oficina Federal Suiza para el Medio Ambiente, el Instituto Luc Hoffmann del Fondo Mundial para la Naturaleza - Internacional, el Ministerio francés para la Transición Ecológica e Inclusiva y la Fundación Gordon y Betty Moore proporcionaron un apoyo financiero para el desarrollo de esta evaluación, la cual fue escrita en base a las discusiones mantenidas en el Jesus College de Cambridge, Reino Unido (abril de 2018), en el Instituto de Pesquisas Ecológicas de Nazaré Paulista, Brasil (julio de 2018) y en las oficinas de la UICN en Washington D.C. (noviembre de 2018).

Referencias trazables En el Capítulo 7, las referencias indicadas entre corchetes (por ejemplo, {2.3.1, 2.3.1.2, 2.3.1.3}) son

referencias trazables y se refieren a secciones de los capítulos anteriores.

Publicado por: UICN, Gland, Suiza

Derechos reservados: © 2019 UICN, Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza y de los Recursos Naturales

Se autoriza la reproducción de esta publicación con fines educativos y otros fines no comerciales sin permiso escrito previo de parte de quien detenta los derechos de autor con tal de que se mencione la

fuente completa.

Se prohíbe reproducir esta publicación para la venta o para otros fines comerciales sin permiso escrito

previo de quien detenta los derechos de autor.

Citación: Redford, K.H., Brooks, T.M., Macfarlane, N.B.W. y Adams, J.S. (eds.) (2019). Fronteras genéticas para

la conservación: una evaluación de la biología sintética y la conservación de la biodiversidad. Evaluación

técnica. Gland, Suiza: UICN. xiv + 180pp.

ISBN: 978-2-8317-2011-1 (PDF)

DOI: https://doi.org/10.2305/IUCN.CH.2019.05.es

Fotografía de la cubierta: © Shutterstock / Enrique Aguirre. Trabajar con las herramientas de la biología sintética representará una

serie de desafíos y oportunidades para la conservación, que se extenderán en todo el mundo natural,

hasta lugares como la Cordillera de los Andes con sus icónicos guanacos.

Dirección creativa,

diseño y maquetación: Nadine Zamira Syarief, Abiyasa Adiguna Legawa, Raisa Ramdani, Dwita Alfiani Prawesti

Traducción y revisión: INTUITIV, slu – www.intuitivme.com

Disponible en: UICN (Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza)

Rue Mauverney 28 1196 Gland, Suiza Tel +41 22 999 0000 Fax:+41 22 999 0002

www.iucn.org/resources/publications

Tabla de contenidos

Prólogo	vi
Declaración de principios del Grupo de Trabajo de la UICN sobre Biología	
Sintética y Conservación de la Biodiversidad	vii
Contribuciones	ix
Agradecimientos	х
Glosario	хi
Lista de tablas, figuras y recuadros	xiv
1. ¿Qué tienen que ver la biología sintética y la impulsión genética con la	
conservación de la biodiversidad?	- 1
1.1 Introducción	2
1.2 Interacciones entre las comunidades de la biología sintética y de la conservación	
de la biodiversidad	3
1.3 ¿Qué es la biología sintética?	6
1.4 ¿Qué es la impulsión genética?	9
1.5 Los valores en la biología sintética y la conservación de la biodiversidad	11
	12
1.6 Tamaño y expansión de los financiamientos y mercados de biología sintética	
1.7 Informes sobre la biología sintética	14
1.8 Deliberaciones internacionales	16
	40
2. Gobernanza de la biología sintética y conservación de la biodiversidad	19
2.1 Principios	20 20
2.1.1 Principio/enfoque de precaución2.1.2 Soberanía y responsabilidad de los Estados por los daños internacionales	21
2.1.3 Acceso a la información, participación pública y acceso a la justicia en materia ambiental	22
2.1.4 Derechos de los pueblos a la autodeterminación y consentimiento libre, previo e informado	23
2.1.5 Equidad intergeneracional y desarrollo sostenible	24
2.2 Marcos de gobernanza pertinentes para los impactos de la biología sintética	
en la biodiversidad	24
2.2.1 Evaluación y reglamentación del riesgo	26
2.2.1.1 Ámbito de aplicación de la supervisión reglamentaria	27
2.2.1.2 Etapas y requisitos reglamentarios	29 30
2.2.1.3 Factores para la evaluación de riesgos2.2.1.4 Sopesar los riesgos frente a los beneficios	30
2.2.1.5 Metodologías de evaluación del riesgo	32
2.2.1.6 Seguimiento	33
2.2.2 Responsabilidad	33
2.2.3 Propiedad intelectual	35
2.2.4 Acceso y distribución de beneficios	36
2.2.5 Marcos indígenas, consuetudinarios y religiosos	38
2.2.6 Gobernanza por la industria y las comunidades de práctica	40
2.3 Desafíos de gobernanza planteados por la biología sintética y la conservación	41
2.3.1 Aplicabilidad de los reglamentos existentes a las nuevas técnicas	42
2.3.2 Evaluación de riesgos/beneficios de los nuevos organismos	43
2.3.3 Movimiento transfronterizo	44
2.3.4 Información digital sobre secuencias 2.3.5 "Bio-bricolaje" (DIYbio)	45 46
ביסים אוויסומופ (בודאוט)	40

2.3.6 Capacidad de investigación y gobernanza	47
2.3.7 Financiación y flujos financieros	49
2.3.8 Riesgo moral	50
2.3.9 Integración de múltiples perspectivas y ética	50
3. La evidencia en el contexto de la biología sintética y la conservación	
de la biodiversidad	5 3
3.1 ¿Qué significa "basado en la evidencia"?	54
3.2 ¿Qué es la evidencia científica?	55
3.2.1 Revisión por pares	56
3.2.2 Normas de reproducibilidad y replicabilidad	57
3.3 Integrar la incertidumbre	57
3.4 Factores que influyen en la producción de evidencia	58
3.4.1 Investigación y desarrollo	59
3.4.2 Contextos económicos, políticos y reglamentarios	59
3.4.3 Evaluación del riesgo	59
3.4.4 Directrices y normas para la evaluación de riesgos	61
3.4.5 ¿Quién lleva a cabo los estudios?	61
3.4.6 Contextualizar esta evaluación	61
4. Marco analítico para la evaluación de la biología sintética y la conservación	1
de la biodiversidad	65
4.1 Función de los estudios de casos	66
4.2 Proceso de selección de los estudios de caso	66
4.3 Marco analítico para los estudios de caso	68
4.3.1 Problemática de conservación	68
4.3.2 Intervenciones existentes y sus límites	68
4.3.3 Descripción de la aplicación de biología sintética4.3.4 Beneficios potenciales para la conservación	69 69
4.3.5 Posibles efectos adversos y limitaciones	69
4.3.6 Consideraciones sociales, económicas y culturales	69
4.3.7 Evaluación basada en principios	70
E Aplicaciones de biología ciutática destinadas a un beneficia de concentacio	ám 74
5. Aplicaciones de biología sintética destinadas a un beneficio de conservaciones de biología sintética destinadas a un beneficio de conservaciones de biología sintética destinadas a un beneficio de conservaciones de biología sintética destinadas a un beneficio de conservaciones de biología sintética destinadas a un beneficio de conservaciones de biología sintética destinadas a un beneficio de conservaciones de biología sintética destinadas a un beneficio de conservaciones de biología sintética destinadas a un beneficio de conservaciones de biología sintética destinadas a un beneficio de conservaciones de biología sintética destinadas a un beneficio de conservaciones de biología sintética destinadas a un beneficio de conservaciones de biología sintética de biología de biologí	
5.1 Visión general	72
5.2 Mitigación de amenazas	73
5.2.1 Lucha contra las especies exóticas invasoras	73
5.2.1.1 Posibles aplicaciones de la biología sintética para la gestión de vertebrados invaso	
Estudio de caso 1: Erradicación de roedores invasores en las islas	76
5.2.1.2 Posibles aplicaciones de la biología sintética para la gestión de invertebrados y	
plantas invasores	79
Estudio de caso 2: Control de mosquitos invasores para prevenir las extinciones de aves en Ha	
5.2.1.3 Posibles efectos adversos y limitaciones	83
5.2.2 Reducir las presiones del comercio de vida silvestre	84 85
5.2.2.1 Posibles aplicaciones de la biología sintética5.2.2.2 Posibles efectos adversos y limitaciones	86
5.3 Adaptación	86
5.3.1 Mejorar la resiliencia de las especies ante las amenazas	86
5.3.1.1 Posibles aplicaciones de la biología sintética para mejorar la viabilidad general de l	
especies 5.3.1.2 Posibles aplicaciones de la biología sintética para mejorar la resiliencia de las espe	89 cies
ante las enfermedades	90
Estudio de caso 3: La biología sintética para luchar contra las amenazas a la conservación de lo	
hurones de pies negros	91
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	

Estudio de caso 4: Restauración potencial de los bosques con castaño americano transgénico 5.3.1.3 Posibles aplicaciones de la biología sintética para el aumento de la resiliencia	93
al cambio climático	97
Estudio de caso 5: Corales y adaptación al cambio climático/la acidificación	97
5.3.1.4 Posibles efectos adversos y limitaciones	100
5.3.2 Creación de substitutos de especies extintas	101
5.3.2.1 Posibles aplicaciones de la biología sintética	102
5.3.2.2 Posibles efectos adversos y limitaciones	102
5.4 Resumen	103
6. Implicaciones para la conservación de la biodiversidad de las aplicaciones	
de la biología sintética no destinadas directamente a beneficios de	
conservación	105
6.1 Visión general	106
6.2 Aplicaciones de la biología sintética para la agricultura	106
6.3 Aplicaciones de la biología sintética para el control de plagas	107
Estudio de caso 6: Enfoque de impulsión genética para la supresión de la malaria en África	108
Estudio de caso 7: Solucionar el colapso de las colonias de abejas	112
6.4 Aplicaciones de la biología sintética para la substitución de productos	113
Estudio de caso 8: Substitución del cangrejo de herradura para la prueba de lisado de	
amibocitos de Limulus	114
6.4.1 Aceites Omega-3 6.4.2 Escualeno	116 117
6.4.3 Vainillina	117
6.4.4 Cuero	118
6.4.5 Carne de cultivo	118
6.5 Ingeniería ambiental	120
6.5.1 Biorremediación	120
6.5.2 Biominería	121
6.6 Cambiando las fronteras de la innovación en la biología sintética	122
6.6.1 Información digital sobre secuencias	123
6.6.2 Ingeniería inversa y comprensión de los genomas	125
6.6.3 iGEM 6.6.4 Desafío Biodesign	126 127
6.6.5 DIYbio	128
7. Resumen y perspectivas de futuro	131
7.1 Síntesis	132
Mensajes clave	133
7.2 Perspectivas de futuro: el proceso de la UICN, interpretar la evidencia y llegar a una	
recomendación de política	135
7.3 Tecnología, sociedad y naturaleza	137
1.0 16011010gla, sociedad y Hatulaidza	101
Referencias, instrumentos y casos jurídicos	140

Prólogo

La investigación sobre el ADN ha propiciado una explosión de conocimientos extraordinaria. El reciente y rápido desarrollo de las tecnologías de secuenciación y edición de genes ha llevado a la creación de una nueva generación de herramientas. El conjunto de tecnologías que permiten a los seres humanos alterar los genes de los organismos para hacerlos hacer cosas que ellos quieran y que esos organismos no harían normalmente, por ejemplo, la creación de levaduras capaces de producir plástico o medicamentos humanos, se llama "biología sintética". Un activo debate internacional se está llevando a cabo sobre la mejor manera de definir este campo.

Los científicos disponen, hoy en día, de herramientas que, en principio, pueden permitirles cambiar las características genéticas de casi todas las especies, incluso, pero también mucho más allá de la manipulación de un sólo gen. El ADN puede ser copiado en forma digital, reordenado, convertido de nuevo en forma orgánica e insertado de nuevo en células vivas en un intento de fortalecer o crear características deseables o eliminar las que sean problemáticas. Estas tecnologías nuevas y en rápida evolución crean oportunidades interesantes en muchos campos, incluyendo nuevos tipos de conservación, pero también plantean preguntas serias y desafíos complejos.

Fue tanto una profunda preocupación como un entusiasmo moderado lo que llevó a la UICN a encargar una amplia evaluación del estado actual de la ciencia y las políticas en torno a las técnicas de biología sintética y la biodiversidad. El objetivo de esta evaluación es, por lo tanto, proporcionar un análisis claro, basado en la mejor evidencia disponible, de las cuestiones relevantes relacionadas con la biología sintética susceptibles de tener un impacto, positivo o negativo, en la conservación y el uso sostenible de la diversidad biológica. Producida por

un equipo global de profesionales e investigadores, esta evaluación responde, en parte, a una Resolución de la UICN adoptada en el Congreso Mundial de la Naturaleza de 2016: "Formulación de una política de la UICN sobre la conservación de la biodiversidad y la biología sintética" (WCC-2016-Res-086).

La aplicación de la biología sintética a la conservación aún se encuentra en su fase inicial. Esto hace que el requisito de que esta evaluación utilice un planteamiento basado en hechos sea más difícil, pero aún más vital. Mientras que los debates políticos involucran necesariamente valores y preferencias, las afirmaciones en apoyo o en oposición a la biología sintética derivadas principalmente de estos debates se tienen que diferenciar de aquellas basadas en hechos. Por lo tanto, esta evaluación tiene como objetivo aclarar el estado de este campo de investigación en base a los posibles beneficios y perjuicios discernibles hasta la fecha. No puede ser, ni pretende ser, una evaluación de riesgos exhaustiva. Más bien, el objetivo de esta evaluación es informar las deliberaciones futuras y mejorar la comprensión de las diferentes maneras en que se genera, utiliza e interpreta la evidencia sobre el impacto potencial de la biología sintética en la conservación.

Esta evaluación es el inicio de un proceso que llevará al desarrollo de una política de la UICN para guiar a la Directora General, las Comisiones y los Miembros de la Unión. El proyecto de política será discutido en muchos foros antes de ser llevado a votación durante el Congreso Mundial de la Naturaleza de 2020. Una mayor atención del público hacia el tema de la biología sintética y la conservación de la biodiversidad es esencial, dado el impacto potencial de los descubrimientos científicos y de las futuras decisiones políticas, y también teniendo en cuenta la necesidad de amplias alianzas para hacer frente a los retos que las comunidades de la conservación y de la biología sintética tendrán que enfrentar inevitablemente.



Inger Andersen
Directora General, UICN



Angela Andrade

Presidenta de la Comisión de Gestión de Ecosistemas de la UICN



Presidente de la Comisión Mundial de Derecho Ambiental de la UICN



Kathleen MacKinnon

Presidenta de la Comisión Mundial de Áreas Protegidas de la UICN

Jon Paul Rodríguez

John Faul Nouriguez

Presidente de la Comisión de Supervivencia de Especies de la UICN



Presidente de la Comisión de Educación y Comunicación de la UICN

Kristen Walker-Painemilla

Presidenta de la Comisión de Política Ambiental, Económica y Social de la UICN

Declaración de principios del Grupo de Trabajo de la UICN sobre Biología Sintética y Conservación de la Biodiversidad

Reconociendo la complejidad y los grandes impactos positivos y negativos potenciales del tema, tanto dentro como fuera de la comunidad mundial de la conservación, esta evaluación se basa en los valores y procesos probados de la UICN para proporcionar un recurso compartido y confiable para futuras deliberaciones.

En la preparación de esta evaluación, en nombre de los Miembros de la UICN, el Subgrupo Técnico ha procurado adherirse a los principios siguientes:

Objetividad: evaluar los hechos y trabajar para minimizar y equilibrar cualquier sesgo subjetivo;

Inclusión: reconocer y considerar toda la diversidad de puntos de vista e intereses; **Robustez**: garantizar que todas las conclusiones se basen en un razonamiento claro;

Humanidad: interactuar con todas las partes interesadas de una manera respetuosa y honesta;

Transparencia: asegurar que el proceso aplicado y todos los productos finales derivados sean de libre acceso; **Consulta**: dar oportunidades significativas para que todas las partes interesadas puedan participar en el proceso, y responder a todas las peticiones formales.

Este trabajo se ha realizado bajo los auspicios del Código de Conducta de las Comisiones de la UICN y del Código de Conducta de la Secretaría de la UICN.

Contribuciones

Autores de la evaluación y su afiliación

Las afiliaciones se indican únicamente para fines de identificación y no implican un respaldo institucional.

Jonathan S. Adams, Pangolin Words, EE.UU. Luke Alphey, Instituto Pirbright, Reino Unido Elizabeth L. Bennett, Wildlife Conservation Society, EE.UU.

Thomas M. Brooks, UICN, Suiza Jason Delborne, Universidad Estatal de Carolina del Norte, EE.UU.

Hilde Eggermont, Plataforma Belga para la Biodiversidad, Bélgica

Kevin Esvelt, Media Lab del Instituto de Tecnología de Massachusetts, EE.UU.

Ann Kingiri, Centro Africano de Estudios Tecnológicos, Kenia

Adam Kokotovich, Universidad Estatal de Carolina del Norte, EE.UU.

Bartlomiej Kolodziejczyk, Universidad de Estocolmo, Suecia

Todd Kuiken, Universidad Estatal de Carolina del Norte, FE.UU.

Nicholas B. W. Macfarlane, UICN, EE.UU.

Aroha Te Pareake Mead, Ngāti Awa, Ngāti Porou,

Nueva Zelanda

Maria Julia Oliva, Unión para el Biocomercio Ético,

Países Bajos

Edward Perello, Arkurity, Reino Unido

Kent H. Redford, Archipelago Consulting, EE.UU.

Lydia Slobodian, UICN, Alemania

Delphine Thizy, Target Malaria, Reino Unido

Daniel M. Tompkins, Predator Free 2050, Nueva

Zelanda

Gerd Winter, Universidad de Bremen, Alemania

Autores de los casos de estudio y de los recuadros

(salvo indicación contraria, los recuadros han sido escritos por los autores del capítulo)

Luke Alphey, Instituto Pirbright, Reino Unido Karl Campbell, Island Conservation, Ecuador Johanna E. Elsensohn, Universidad Estatal de Carolina del Norte, EE.UU.

Chris Farmer, American Bird Conservancy, EE.UU.

Reid Harris, Universidad James Madison, EE.UU.

Nick Holmes, Island Conservation, EE.UU.

Brad Keitt, American Bird Conservancy, EE.UU.

Phil Leftwich, Instituto Pirbright, Reino Unido

Tom Maloney, Revive & Restore, EE.UU.

Daniel Masiga, Centro Internacional de Fisiología y

Ecología de los Insectos. Kenia

Andrew E. Newhouse, Facultad de Ciencias

Ambientales y Forestales, EE.UU.

Ben Novak, Revive & Restore, EE.UU.

Ryan Phelan, Revive & Restore, EE.UU.

William A. Powell, Universidad Estatal de Nueva York, EE.UU.

Louise Rollins-Smith, Universidad Vanderbilt, EE.UU.

Delphine Thizy, Target Malaria, Reino Unido

Madeleine van Oppen, Universidad de Melbourne, Australia

Agradecimientos

Queremos agradecer a los otros miembros del Grupo de Trabajo de la UICN sobre Biología Sintética y Conservación de la Biodiversidad así como de su Subgrupo Técnico: Drew Endy, Sonia Peña Moreno, Gernot Segelbacher, Cyriaque Sendashonga, Risa Smith, Simon Stuart, Wei Wei, y Anne Gabrielle Wüst Saucy. También estamos muy agradecidos por la ayuda de Carolyn Pereira Force, Roisin Gorman, Sarah McKain, Deborah Murith, Leonor Ridgway, Melanie Ryan y Victoria Romero. Muchas gracias a Owain Edwards, Kate Jones, Alfred Oteng-Yeboah y a todos los expertos que revisaron el manuscrito, así como al Instituto Luc Hoffmann por haber permitido que este trabajo se haga de forma más rápida.

Glosario

Véase el Recuadro 1.1 para los términos introductorios estándar de la genética.

Alelo: variante de un gen en una posición particular (locus) de un cromosoma.

Autosoma: cromosomas que no son cromosomas sexuales (tales como X e Y en los mamíferos).

Bioaumentación: adición de arqueas o de cultivos bacterianos necesarios para acelerar la velocidad de degradación de un contaminante.

Biodiversidad: o diversidad biológica, "la variabilidad de organismos vivos de cualquier fuente, incluidos, entre otros, los ecosistemas terrestres, marinos y otros ecosistemas acuáticos y los complejos ecológicos de los que forman parte, incluyendo la diversidad dentro de las especies, entre las especies y de ecosistemas" (CBD 1992).

CITES: Convención sobre el Comercio Internacional de Especies Amenazadas de Fauna y Flora Silvestres. Acuerdo internacional entre gobiernos destinado a garantizar que el comercio internacional de especímenes de animales y plantas silvestres no ponga en peligro su supervivencia. Entró en vigor en 1975 y cuenta actualmente con una membresía de 183 Partes Contratantes.

Cuello de botella (población): un evento ecológico que reduce drásticamente una población produciendo impactos evolutivos.

De-extinción (o recuperación de especies): desarrollo de substitutos funcionales de especies anteriormente extintas.

Deriva genética: cambio aleatorio de variación genética de una generación a otra.

Depresión endogámica: fenómeno por el cual es más probable la expresión de rasgos recesivos deletéreos debido a la menor diversidad de genes, lo que resulta en una disminución de la fecundidad y/o supervivencia.

Detección genómica funcional: un descubrimiento clave que permite la identificación de la función de los genes y de las proteínas.

Edición del genoma: realizar cambios dirigidos al genoma de un organismo, predominantemente mediante el uso de endonucleasas específicas de un sitio tales como CRISPR-Cas9.

Escualeno: un compuesto orgánico natural de carbono 30 obtenido originalmente con fines comerciales principalmente a partir de aceite de hígado de tiburón (de ahí su nombre, ya que Squalus es un género de tiburones).

Especies exóticas invasoras: taxones que se introducen accidentalmente o deliberadamente en un entorno natural en el que no se encuentran normalmente, con graves consecuencias negativas para su nuevo entorno.

Evaluación del riesgo: proceso estructurado para el análisis del riesgo.

Fenotipo: conjunto de características observables mostradas por un organismo.

Flujo de genes: intercambio de material genético entre poblaciones, ya sea a través de individuos, o mediante el polen, las esporas, semillas u otros gametos.

Genotipo: constitución genética de un organismo individual.

Herencia mendeliana: forma de herencia propuesta por Gregor Mendel con las siguientes leyes: ley de segregación, ley de distribución independiente, ley de dominación. Las características se heredan de los padres a la descendencia según proporciones previsibles de estas leyes.

Impulsión genética (gene drive): un fenómeno de herencia sesgada en la que la capacidad de un elemento genético para pasar de un parental a su descendencia a través de la reproducción sexual se mejora, favoreciendo un genotipo específico que puede determinar un fenotipo específico de una generación a la siguiente, y potencialmente en toda una población. Un elemento de impulsión genética heredable es aquel preferentemente transmitido a la descendencia que presiona una configuración genética concreta. Éstos elementos de impulsión genética pueden ser referidos como sistemas de impulsión genética".

Información digital sobre secuencias de recursos genéticos: término controvertido que se refiere a cierto tipo de información genética derivada de la secuenciación del ADN.

Liberación de insectos portadores de un dominante letal (RIDL): liberación en el medio natural de insectos portadores un gen o un sistema genético dominante letal.

Macho estéril: unos machos estériles son liberados en la naturaleza de tal manera que, al aparearse con hembras silvestres, no producen descendencia. Los machos son esterilizados por radiación o por manipulación genética.

Organismo genéticamente modificado (OGM):

también conocido como "organismo vivo modificado" (OVM), un organismo cuyas características han sido modificadas por ingeniería genética (por oposición a los clásicos experimentos de selección o a la forma natural por apareamiento y/o recombinación).

Patógeno: agente biológico que causa una enfermedad a su huésped.

Ratones SRY: Sry es un gen determinante del sexo que regula la diferenciación de los testículos. En los ratones SRY este gen se coloca en un autosoma y la descendencia sólo produce machos.

Recombinación: en el proceso de transferencia de información genética de los padres a su descendencia, nuevas combinaciones de rasgos pueden ocurrir, causadas por la recombinación de los cromosomas durante la meiosis.

Rescate genético: introducción deliberada de individuos o gametos como vehículos para la infusión de nuevos alelos (aumentando así el flujo de genes, la diversidad genética y la capacidad adaptativa).

Riesgo: la probabilidad y severidad de un posible efecto adverso. Por ejemplo, si la probabilidad de que se produzca un efecto adverso es alta, pero la severidad del efecto adverso es muy baja, el riesgo global será bajo. Sin embargo, si la severidad del efecto adverso es extremadamente alta, incluso una baja probabilidad de que se produzca puede seguir considerándose un riesgo elevado. Es decir, incluso si sólo hay un 1% de probabilidades de que un asteroide destruya la tierra, esto probablemente será considerado un alto riesgo que necesita ser remediado.

Secuenciación del ADN: detección de la secuencia de las cuatro bases (adenina, timina, guanina, citosina) que conforman el código de la información genética en el ADN.

Selección: algunos individuos de una población tienen mayor éxito reproductivo, al poseer características que los hacen más adaptados a su entorno.

Simbiosis: cualquier tipo de interacción biológica estrecha y a largo plazo entre dos organismos biológicos diferentes, ya sea mutualista (beneficiosa para ambos), comensal (beneficiosa para uno sin ser dañina para el otro) o parasitaria (beneficiosa para uno y dañina para el otro). Los organismos, cada uno llamado simbionte, pueden ser de la misma especie o de especies diferentes.

Síntesis de ADN: proceso de creación de moléculas de ADN naturales o artificiales.

Técnica de insecto estéril (SIT): técnica en la que se generan, en el laboratorio, individuos estériles de

una especie (por ejemplo, a través de radiaciones) para liberarlos luego en el medio silvestre.

Tecnología CRISPR-Cas9: método

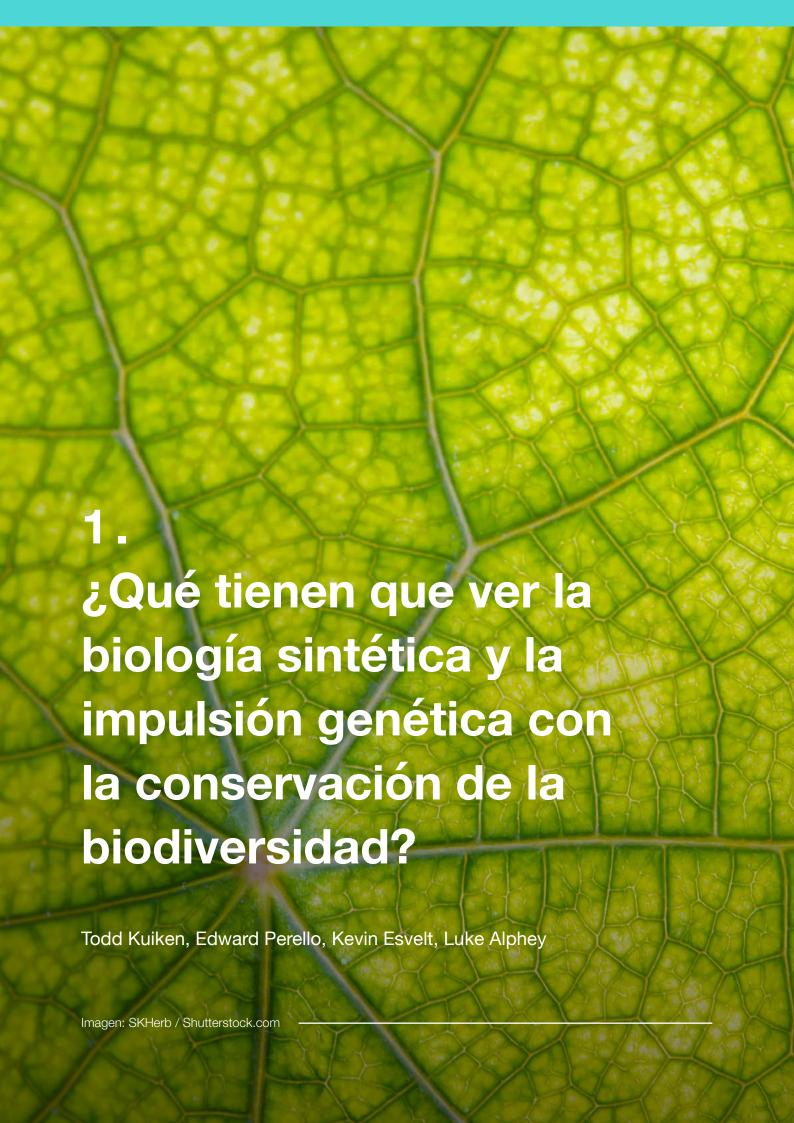
bioquímico utilizando ARN guía de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR) conjuntamente con la nucleasa Cas9 (CRISPR-associated 9) para cortar y editar el ADN de manera eficiente.

Transgen: un gen o material genético que ha sido transferido de forma natural, o por cualquiera técnica de ingeniería genética, de un organismo a otro. La introducción de un transgen (llamado "transgénesis") tiene el potencial de cambiar el fenotipo de un organismo.

Vector: cualquier agente que transporta y transmite un patógeno infeccioso a otro organismo vivo.

Lista de tablas, figuras y recuadros

Tablas	
Tabla 1.1 Muestra de informes que analizan los impactos de la biología sintética y de los sistemas de impulsión genética. Tabla 2.1 Marcos jurídicos Internacionales.	ca. 14
Tabla 4.1 Características de los estudios de caso presentados en los Capítulos 5 y 6.	6
Tabla 6.1 Ejemplos de técnicas de edición del genoma relevantes para la agricultura.	106
Figuras	
Figura 1.1 Productividad en la síntesis y secuenciación del ADN en comparación con la Ley de Moore.	4
Figura 1.2 ¿Qué es la biología sintética?	
Figura 1.3 ¿Qué es la impulsión genética?	Ç
Figura 1.4 Crecimiento de los financiamientos para empresas de biología sintética.	1:
Figura 1.5 Incremento en las publicaciones de biología sintética.	13
Figura 1.6 Mapa del equipo iGEM 2018.	13
Figura 1.7 Proceso de la UICN para el desarrollo de una política sobre biología sintética y conservación de la biodivers	sidad. 18
Figura 2.1 Países que disponen de una legislación nacional de regulación de riesgos y figuran en la lista del Centro de	
Intercambio de Información sobre Seguridad de la Biotecnología.	2
Figura 2.2 Etapas típicas en la regulación del riesgo aplicable a la biología sintética.	29
Figura 2.3 Las seis etapas de la evaluación del riesgo ambiental de la UE.	32
Figura 2.4 Solapamiento de los sistemas normativos.	38
Figura 2.5 Mapa de los sistemas jurídicos mundiales.	39
Figura 2.6 Leyes de bioseguridad en África.	48
Figura 3.1 Términos de incertidumbre cualitativa.	58
Figura 3.2 Visión general del proceso de evaluación de riesgo ecológico.	60
Figura 5.1 Proporción de especies existentes evaluadas en la Lista Roja de la UICN de Especies Amenazadas en cada	а
categoría.	6
Figura 6.1 Estructura de la Plataforma del Banco de Códigos de la Tierra.	124
Figura 6.2 Participación global en el iGEM de 2004 a 2018.	126
Figura 6.3 Mapa de los laboratorios comunitarios de biotecnología y de las incubadoras comunitarias en 2018.	128
Recuadros	
Recuadro 1.1 Introducción al dogma central de la genética	
Recuadro 1.2 Ejemplo de definiciones de la biología sintética	
Recuadro 1.3 Modificación de los epigenomas mediante la biología sintética	10
Recuadro 2.1 Evaluación del riesgo ambiental en la UE	3
Recuadro 5.1 Desafío futuro: uso potencial de la biología sintética para controlar hongos patógenos letales en los anfi	bios 8
Recuadro 6 1 Provecto Riogenoma de la Tierra	12



1.1 Introducción

La pérdida de biodiversidad del planeta se está acelerando a un ritmo sin precedentes, a todos los niveles: ecosistemas, especies y genes. Ningún rincón de la Tierra, por remoto que sea, está hoy libre de la influencia humana, ya sea por la modificación de la atmósfera, la expansión de las ciudades, la contaminación omnipresente y las especies invasoras, la conversión de tierras silvestres y la pérdida de tierras de cultivo que una vez fueron fértiles, o la expansión de la explotación y el comercio de especies silvestres. Los gobiernos han establecido objetivos ambiciosos para hacer frente a la pérdida de biodiversidad en todo el mundo, como los Objetivos de Aichi del Plan Estratégico 2011-2020 del Convenio sobre la Diversidad Biológica y los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) acordados por las Naciones Unidas en 2015 (ONU, 2015). Sin embargo, hasta la fecha, tanto los objetivos como los arreglos institucionales que los respaldan están fallando singularmente (Tittensor et al., 2014).

En los últimos años, la biología sintética ha surgido como un conjunto de técnicas y tecnologías que permiten a los seres humanos leer, interpretar, modificar, diseñar y producir ADN para influir rápidamente en las formas y funciones de las células y los organismos, con

el potencial de llegar a especies y ecosistemas enteros. A medida que la biología sintética sigue evolucionando, surgen nuevas herramientas, se proponen nuevas aplicaciones y se aplica la investigación básica. Sin embargo, queda mucho por aprender sobre qué genes influyen en qué rasgos y cómo pueden interactuar entre sí y con factores ambientales, incluso a través de fenómenos epigenéticos (para una descripción de la epigenómica, véase el Recuadro 1.3). Gran parte de la innovación en biología sintética, especialmente en las tecnologías de apoyo (Figura 1.1) se considera exponencial, y un dominio de la Cuarta Revolución Industrial, desdibujando los límites entre las esferas física, digital y biológica. La Revolución Industrial se refiere a la cuarta gran revolución industrial y se caracteriza por su "velocidad, alcance e impacto sistémico" así como por la combinación de tecnologías de los campos físicos, digitales y biológicos (Schwab, 2016). Estas capacidades emergentes, aplicadas a la conservación de la biodiversidad, ofrecen un gran potencial para remodelar el campo de la conservación de manera insospechada, tanto positiva como negativamente y a plazos desconocidos.

Esta evaluación es parte de los esfuerzos de la UICN para proporcionar recomendaciones y orientaciones con respecto a los posibles impactos positivos y negativos de la biología sintética en la conservación de la biodiversidad.

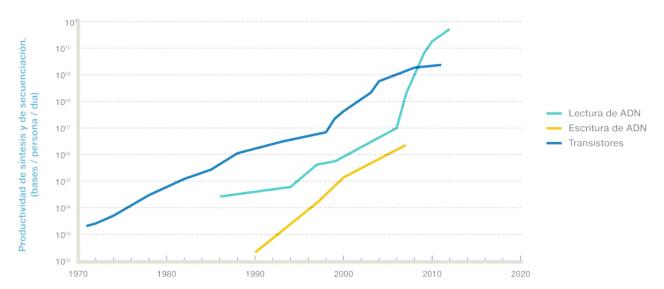


Figura 1.1 Productividad en la síntesis y secuenciación del ADN, medidas en bases por persona y por día, utilizando los instrumentos disponibles comercialmente, y en comparación con la Ley de Moore, utilizada para cuantificar la productividad en las tecnologías de la información. La productividad en la secuenciación del ADN ha aumentado mucho más rápido que la Ley de Moore en los últimos años. La productividad en la síntesis de ADN, sin duda debe haber aumentado sustancialmente con sintetizadores desarrollados y ensamblados de forma privada, pero no se ha construido o publicado ningún instrumento de síntesis, o ninguna cifra de rendimiento pertinente, desde 2008. Adaptado de Bioeconomy Capital, 2018.

En anteriores esfuerzos y resoluciones de la UICN se han examinado los impactos y posibles usos de los organismos genéticamente modificados en relación con la biodiversidad (Congreso Mundial de la Naturaleza de la UICN, 2000, 2004; Balakrishna, Dharmaji & Warner, 2003; Congress, 2004; Young, 2004). En conjunto, estos esfuerzos servirán como insumo para el desarrollo de recomendaciones políticas que serán debatidas y votadas por los Miembros de la UICN en el Congreso Mundial de la Naturaleza de 2020, en Marsella.

1.2 Interacciones entre las comunidades de la biología sintética y de la conservación de la biodiversidad

La aparición de la biología sintética ha llevado a algunas tensiones dentro de la comunidad mundial de la conservación así como a una creciente comprensión de la utilidad de una interacción más profunda y más significativa entre las comunidades de la conservación contemporánea y de la biología sintética (Piaggio et al., 2017). Los gobiernos de muchos países en desarrollo, los líderes indígenas y las comunidades locales también han expresado su preocupación acerca de cómo la biología sintética podría afectar sus culturas, derechos y medios de subsistencia. Tanto las esperanzas como los temores que rodean la aplicación de la biología sintética a la conservación provienen de la misma observación preocupante: la pérdida de biodiversidad continúa, a pesar de la creciente sofisticación de las actividades de conservación y de la ciencia de la conservación, mientras que los gobiernos, a todos los niveles, y la sociedad civil son cada vez mas consientes de que el bienestar humano depende de un mundo natural próspero.

Para algunos en la comunidad de la conservación, existe el sentimiento de que si bien el simple mejoramiento de los enfoques existentes podría no ser suficiente, aquellos enfoques tales como el fortalecimiento de las áreas protegidas o la mejora de las políticas con respecto al uso y la protección de los recursos naturales, trabajando en estrecha colaboración con las comunidades que dependen de la

naturaleza para su supervivencia, siempre tendría que ser la primera opción. Al mismo tiempo, una creciente minoría, dentro de la comunidad de la conservación, está explorando nuevas herramientas, como las que ofrece la biología sintética, que podrían complementar, y en algunos casos incluso reforzar, las técnicas de conservación existentes. La conservación ya es una disciplina integradora, y la incorporación de nuevas herramientas no debería ser ninguna sorpresa. Sin embargo, el kit de la biología sintética no es sólo un conjunto de capacidades, sino que en muchos casos modifica los organismos para convertirlos en herramientas ellos mismos. En este sentido, la biología sintética, y especialmente la impulsión genética¹, desafía los conceptos acordados de herramientas, organismos y conservación, y debe ser objeto de especial consideración por parte de los conservacionistas y de los biólogos, para definir un camino a seguir.

Desafortunadamente el impacto potencial de la biología sintética en la conservación es un "problema perverso", sin rumbo claro hacia una solución y sin punto de parada obvio (Rittel & Webber, 1973; Redford, Adams & Mace, 2013). El uso de organismos vivos modificados (OVM), y su impacto en la biodiversidad, siguen siendo un precedente controvertido pero útil. Un reciente informe del Grupo Especial de Expertos Técnicos (GEET) del Convenio sobre la Diversidad Biológica (Ad Hoc Technical Expert Group on Synthetic Biology, 2017) señaló que, más allá de la experiencia adquirida con los OVM ya liberados en el medio ambiente, existen pocas pruebas empíricas directas, hasta la fecha, sobre los beneficios o efectos adversos en la biodiversidad resultantes de organismos, componentes y productos de la biología sintética. Sin embargo, algunos han argumentado que en relación con la impulsión genética existen diferencias cruciales en comparación con los OVM y podrían ser necesarias evaluaciones de riesgo adaptadas para evaluar sus impactos (Simon, Otto & Engelhard, 2018).

Para algunos, el interés en la biología sintética representa una fascinación por lo nuevo, una esperanza fuera de lugar en una "tecnología mágica" que resolverá problemas hasta ahora insolubles. Desde este punto de

¹ Utilizamos aquí "impulsores genéticos modificados" como traducción del término en inglés "gene drive". El término "conductores genéticos" se utilizó en la Resolución WCC-2016-RES-086.

vista, cuando la conservación se ha quedado corta, ha sido porque la aplicación de las técnicas existentes era inadecuada para abordar la naturaleza o la escala de los problemas. Otros en la comunidad de la conservación creen que si se puede demostrar la utilidad de una nueva técnica, se debe utilizar, independientemente de si el potencial del enfoque antiguo se ha agotado o no. Según esta opinión, mientras toda nueva tecnología debe ser abordada con precaución, dada la escala y el ritmo de la crisis de la biodiversidad, tiene sentido seguir investigando nuevos enfoques, teniendo en cuenta el principio de precaución (Harremoës et al., 2002; EEE, 2013), y utilizar estos enfoques tan pronto como se pueda demostrar que son eficaces, seguros y aceptables para las comunidades locales.

Hasta la fecha, la biología sintética y la conservación se han desarrollado en gran medida aisladas una de otra (Redford et al., 2014). Las especialidades y los científicos que las practican difieren en aspectos obvios, tales como la formación y la práctica científica, pero también en formas más sutiles, incluyendo las visiones del mundo, el enfoque a la incertidumbre y al riesgo, y los sistemas de valores. A pesar de estas diferencias, existe un creciente sentimiento de que, en los próximos años, la conservación y la biología sintética convergerán o, como algunos temen, chocarán. Las nuevas formas de abordar problemas aparentemente insolubles con tecnología escalable también plantean una serie de desafíos nuevos e imprevistos. Es importante señalar que un diálogo establecido y continuo puede minimizar el daño potencial de los productos de la biología sintética que están siendo desarrollados para múltiples propósitos, reducir los malentendidos mutuos, y maximizar su utilidad para la conservación de la naturaleza (Redford et al., 2014; Revive & Restore, 2015; Piaggio et al., 2017).

Frente a los límites borrosos entre la biología sintética y la esfera digital, un debate sobre el uso de la información digital sobre secuencias (IDS) de ADN de los organismos vivos se está llevando a cabo en el marco del Convenio sobre la Diversidad Biológica (CDB) y su Órgano Subsidiario de Asesoramiento Científico, Técnico y Tecnológico, que ha convocado Grupos Especiales de Expertos Técnicos sobre ambas cuestiones. Por un lado, esto representa la integración de una interacción importante entre las políticas de

conservación y la biología sintética. Pero por otro, la Convención todavía no ha sido capaz de decidir si la biología sintética debe clasificarse como una cuestión nueva y emergente, de acuerdo con los criterios establecidos en la decisión IX/29 sobre seguridad de las biotecnologías del Convenio sobre la Diversidad Biológica (Secciones 2.2.1 y 2.2.2), y si la información digital sobre secuencias estaría o no cubierta por el marco existente del Protocolo de Nagoya sobre el Acceso a los Recursos Genéticos y la Distribución Justa y Equitativa de los Beneficios Derivados de su Utilización en el Convenio sobre la Diversidad Biológica (Secciones 2.2.4 y 2.3.2). Estos desafíos tal vez reflejan otras preocupaciones de la sociedad con respecto a las interacciones potenciales entre la biología sintética y la conservación, como lo demuestra la carta abierta "Una llamamiento a una conservación con conciencia: no hay lugar para la impulsión genética en la conservación" (Synbiowatch, 2016). Sin embargo, esto no representa al "público" en su conjunto, y pocos estudios han analizado la comprensión y los puntos de vista del público hacia la biología sintética y la impulsión genética (Schmidt et al., 2009; Eden, 2014).

La biología sintética y la conservación tienen, sin duda, el potencial de interactuar de innumerables maneras. Se podría mejorar la conservación mediante la adaptación de herramientas y procesos de la biología sintética para seguir desarrollando los propios objetivos conservación, al igual que los conservacionistas hicieron con la genética clásica (DeSalle & Amato, 2004). Las especies invasoras se podrían controlar con elementos limitantes de impulsión genética (Estudio de caso 1). Los derrames de petróleo podrían remediarse con microbios diseñados para digerir compuestos dañinos (Dvořák et al., 2017). Las enfermedades infecciosas y emergentes podrían ser tratadas o prevenidas (Estudio de caso 4), y la diversidad genética podría ser restaurada donde se ha perdido (Estudio de caso 3). A través de todos estos ejemplos, la pregunta crítica es cómo podrían estas aplicaciones de la biología sintética impactar la diversidad biológica, mirando no sólo el estado actual de la biodiversidad, sino también un futuro potencial en el que se permite que las cosas sigan como de costumbre. Algunas aplicaciones de la biología sintética a la conservación han sido particularmente controvertidas y han llamado mucho la atención. Por ejemplo, "de-extinción", o proceso

de creación de un animal/organismo que pertenece a una especie extinta o sirve como substituto que pueda restaurar el valor ecológico perdido de sus contrapartes extintas (IUCN SSC, 2016), ha sido descrito como "una idea fascinante pero estúpida" porque desviaría recursos de la conservación de especies en peligro y de sus hábitats (Ehrlich & Ehrlich, 2014). Por otro lado, ciertas aplicaciones de la conservación, por

ejemplo la ingeniería de microbios para biosintetizar productos que provienen normalmente de especies amenazadas, como una molécula de alto valor médico que se encuentra en la sangre de los cangrejos de herradura, ya están en marcha (Maloney, Phelan & Simmons, 2018; véase Estudio de caso 8 en el Capítulo 6 - Cangrejo de herradura).

Recuadro 1.1 Introducción al dogma central de la genética

Phil Leftwich

Del ADN al ARN a las proteínas

El dogma central de la biología ha sido un modelo muy útil para entender el ADN (ácido desoxirribonucleico), una molécula compleja que lleva toda la información necesaria para construir y mantener un organismo en vida. El ADN puede ser leído por la maquinaria celular para codificar el ARN y las proteínas, y las tres clases de moléculas se pueden considerar intercambiables y comunes a toda vida en la Tierra. Los individuos pueden transmitir esta información de padres a descendientes durante generaciones, o directamente entre sí a través de la transferencia horizontal de genes.

Los segmentos de ADN que codifican la información para una proteína específica son conocidos como genes, y todos los organismos dentro de una especie comparten un conjunto común de genes, muchos de los cuales pueden diferir ligeramente entre los individuos, estas variaciones siendo conocidas como alelos. El efecto combinado de todas estas diferencias alélicas puede tener un papel importante en la adecuación de un organismo a su entorno, y ayuda a definir los rasgos biológicos de un individuo y de su especie.

Estructura del ADN

La molécula de ADN se presenta físicamente como una doble hélice, compuesta por dos largas hebras paralelas de polinucleótidos que se enrollan, una alrededor de la otra, para parecerse a una escalera de caracol. Cada hebra es una larga cadena de unidades más pequeñas llamadas nucleótidos, que pueden ser una de las cuatro bases orgánicas: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). Las bases, a lo largo de estas dos hebras, se vinculan entre sí de una manera específica: A sólo se puede unir con T en la hebra contraria, y C sólo se puede unir con G. La doble hélice contiene ADN en su estructura lineal que permite el almacenamiento de información a través de la secuencia de los nucleótidos a lo largo de las dos hebras de código. La estructura también puede ser

desenrollada de tal manera que cada hebra sirve como plantilla para formar dos nuevas moléculas idénticas cuando las células se dividen. Las secuencias de información almacenadas pueden ser transmitidas a las moléculas descendentes mediante las dos mitades separadas, e incluso pueden ser recombinadas entre organismos durante la reproducción, proporcionando la base molecular para la herencia y la variación en la descendencia.

Expresión génica

Un gen puede ser definido como una sección del ADN que codifica una proteína particular, el orden de los nucleótidos controlando el conjunto ordenado de aminoácidos en una cadena de proteínas. Las cadenas proteicas se pliegan en estructuras tridimensionales que ,a su ve, determinan la función de la proteína plegada. El proceso de control de la síntesis de proteínas se conoce como expresión génica, y puede ocurrir en todo momento, o en respuesta a señales ambientales particulares. Dada la importancia vital de los genes en la fabricación de todas las proteínas que permiten que un organismo funcione, constituyen una proporción sorprendentemente pequeña del genoma total. El genoma humano se compone de aproximadamente 21.000 genes que codifican proteínas, pero esto representa menos del 2% de los nucleótidos del genoma total. A pesar de esto, las moléculas de proteínas son la base de todos los tejidos vivos y desempeñan un papel central en todos los procesos biológicos. Los anticuerpos, las enzimas y las proteínas estructurales, o las hormonas son ejemplos de proteínas.

Más allá del modelo genético

El dogma central y el modelo de genes constituyen una base útil para introducir conceptos de genética, pero estas simplificaciones ocultan la complejidad de cómo ocurren los genomas, los genes, los procesos reguladores de genes, la manifestación de los rasgos y otros fenómenos genéticos complejos. Para una introducción más detallada sobre genética, véase el Apéndice 1 (www.iucn.org/synbio).

1.3 ¿Qué es la biología sintética?

Todos los organismos vivos contienen componentes fundamentales compartidos que forman un conjunto de instrucciones para determinar cómo se ven los organismos, qué hacen y cómo funcionan (Recuadro 1.1). Mientras que la biología sintética está evolucionando tan rápidamente que no existen definiciones comúnmente aceptadas (Recuadro 1.2), subyacente a todas las definiciones está el concepto de que la biología sintética es la aplicación de principios de ingeniería a estos componentes fundamentales de la biología. A medida que el campo crece, más y más disciplinas se alinean con él, haciendo aún más difícil encontrar una sola definición (Shapira, Kwon & Yotie, 2017). Esta evaluación utiliza la definición operacional considerada por el GEET del CDB como un punto de partida útil para las discusiones sobre la biología sintética: "un desarrollo adicional y una nueva dimensión de la biotecnología moderna que combina la ciencia, la tecnología y la ingeniería para facilitar y acelerar la comprensión, el diseño, el rediseño, la fabricación y/o la modificación de materiales genéticos, organismos vivos y sistemas biológicos" (UN CBD, 2017).

Los seres humanos han estado alterando el código genético de plantas y animales durante milenios, mediante la cría selectiva de individuos con características deseables, para reafirmar y acentuar rasgos en las poblaciones a través del tiempo, y en entornos formados por prácticas de cría, sistemas sociales y factores ecológicos. La aparición de la biotecnología permitió a los humanos leer y editar con mayor precisión el código que rige la genética, permitiéndoles modificar la información genética y los rasgos de manera útil. Esta es la base de la ingeniería genética, y ha permitido a los investigadores acelerar el proceso de desarrollo de nuevas razas de plantas y animales relevantes para la agricultura y la investigación médica. Los avances más recientes en la intersección de la biotecnología, de la ingeniería moderna, de la computación y de la química han permitido a los científicos diseñar y sintetizar nuevas secuencias de ADN, desde cero, propiciando el diseño de células y organismos capaces de hacer cosas nuevas, como producir biocombustibles, secretar precursores de

fármacos clínicos o actuar como biosensores. Muchos creen que diseñar ADN nuevo para obtener funciones específicas es la esencia de la biología sintética.

La biología sintética ha sido posible y se ha visto impulsada por la capacidad de convertir y representar pares de bases de ADN, codones, aminoácidos, genes y elementos reguladores en una forma digital (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017). La información digital sobre secuencias no sólo permite a los investigadores ver y entender los planos de un organismo en un entorno computacional, sino que también abre la puerta a diseñar, editar y modelizar componentes biológicos antes de producirlos físicamente e insertarlos en una célula o un organismo. La simulación y las pruebas de diseños biológicos usando programas informáticos es una oportunidad emergente para evaluar las interacciones biológicas entre organismos, y potencialmente incluso entre ecosistemas, antes de la liberación de un organismo modificado, si bien aún quedan retos en la modelización precisa de sistemas complejos. En términos más generales, el aumento del acceso público a la información digital sobre secuencias, a las colecciones de componentes biológicos y a la automatización informática ha reducido considerablemente el tiempo necesario para diseñar nuevos componentes biológicos y ha permitido a nuevos actores participar en la biología sintética (Sección 6.6).

Los primeros conceptos que sustentan la biología sintética surgieron hace más de un siglo (Leduc, 1912), y se formalizaron más recientemente con la fusión de los principios de la biología molecular con los de la ingeniería. Hoy en día, la biología sintética existe, y se materializa, en un amplio conjunto de herramientas, procesos y disciplinas. Las herramientas pueden incluir reactivos CRISPR-Cas9 que se utilizan para cortar y empalmar el ADN, así como secuenciadores y paquetes de software de diseño de ADN. Los procesos importantes de biología sintética incluyen la edición genómica, la secuenciación de genomas completos y el cribado funcional. Las disciplinas asociadas con la biología sintética incluyen la biología sistémica, la bioinformática, la biología molecular, la ecología microbiana y la virología vegetal (Figura 1.2). Una característica de la



- Diooipiii ao aoaaoiiii oao oa
- · Diseño de proteínas

· Bioquímica / biología molecular

- · Evolución dirigida
- · Ingenieria metabolica
- · Genómica metagenómica
- · Biologia de sistemas
- Teoría de sistemas

Figura 1.2 ¿Qué es la biología sintética? La biología sintética es a la vez una tecnología de plataforma (la construcción de una base sistemática para un diseño que combine la biológica, la ingeniería y la capacidades de cálculo) y una tecnología transversal (que proporciona un vínculo entre una amplia gama de disciplinas, de la bioquímica a la teoría de sistemas, y aplicaciones prácticas en una amplia gama de sectores del mercado). Adaptado de una figura del Grupo británico de coordinación de una hoja de ruta para la biología sintética.

biología sintética es que esta diversidad de campos, y el uso de herramientas de dominios de la biología no-sintética, hace que su taxonomía sea un desafío. Rara vez se puede decir que una herramienta o un proceso específico está vinculado exclusivamente a la biología sintética. El CRISPR-Cas9, por ejemplo, puede ser utilizado en múltiples contextos de la biología no-sintética, y los productos resultantes de la utilización de una herramienta o proceso no siempre son productos intrínsecos de la biología sintética.

La biología sintética es una rama convergente de la biología y la ingeniería, que tal vez se articule mejor no como una lista de herramientas, procesos y campos, sino más bien por los usos para los que estos se desarrollan y se utilizan. Estos usos se están expandiendo a medida que las interacciones entre la nanotecnología, la inteligencia artificial, la robótica y una miríada de innovaciones biológicas producen

avances en materiales inteligentes, estructuras materiales, generación de energía, remediación de la contaminación y mucho más. La biología sintética es sólo una de un conjunto de nuevas tecnologías que se está desarrollando y desplegando. Existe una constante, fluida y potencialmente amplísima frontera de interacción e innovación entre esta "Cuarta Revolución Industrial" y la biodiversidad (World Economic Forum's System Initiative on Shaping the Future of Environment and Natural Resource Security, 2018). La Cuarta Revolución Industrial se refiere a la cuarta mayor revolución industrial y se caracteriza por su "velocidad, alcance y impacto sistémico" así como por la combinación de tecnologías de los reinos físico, digital y biológico (Schwab, 2016).

Cuando se aplica a la conservación, cada aplicación, herramienta y proceso derivado de las diversas disciplinas del campo de la biología sintética debe ser evaluado en base a la evidencia de los impactos positivos y/o negativos que pueda tener sobre cualquier objetivo de conservación. En todos los casos, las evaluaciones deben investigar ampliamente cómo un enfoque de biología sintética influirá en toda la pluralidad de los objetivos de conservación para toda la biodiversidad impactada. Sólo entonces se podrán

tomar decisiones informadas. Tales evaluaciones deberían reunir un conjunto de conocimientos para guiar a los futuros tomadores de decisiones en la amplia gama de aplicaciones de la biología sintética, y los aspectos que considerar a la luz de sus impactos en la conservación de la biodiversidad.

Recuadro 1.2 **Ejemplo de definiciones de la biología sintética**

- Un desarrollo adicional y una nueva dimensión de la biotecnología moderna que combina la ciencia, la tecnología y la ingeniería para facilitar y acelerar la comprensión, el diseño, el rediseño, la fabricación y/o la modificación de materiales genéticos, organismos vivos y sistemas biológicos (UN CBD, 2017).
- La aplicación de la ciencia, la tecnología y la ingeniería para facilitar y acelerar el diseño, la fabricación y/o la modificación del material genético de los organismos vivos (SCENIHR, SCCS, 2014).
- El diseño deliberado de sistemas biológicos y organismos vivos usando principios de ingeniería (Balmer & Martin, 2008).
- El diseño y la construcción de nuevas vías, organismos y dispositivos biológicos artificiales o el rediseño de los sistemas biológicos naturales existentes (The Royal Synthetic Biology Society, 2017).
- El uso de ingeniería biológica asistida por ordenador para diseñar y construir nuevas piezas, dispositivos y sistemas biológicos sintéticos que no existen en la naturaleza y el rediseño de organismos biológicos existentes, particularmente de piezas modulares (International Civil Society Working Group on Synthetic Biology, 2011).
- Un nuevo campo de investigación en el que científicos e ingenieros tratan de modificar los organismos existentes mediante el diseño y la síntesis de genes o proteínas artificiales, vías metabólicas o de desarrollo y sistemas biológicos completos con el fin de comprender los mecanismos moleculares básicos de los organismos biológicos y aconseguir funciones nuevas y útiles (The European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission, 2009).

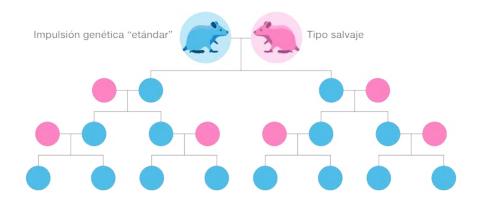
- Un nuevo campo definido por la aplicación de los principios de la ingeniería a los sistemas vivos para aplicaciones útiles en la salud, la agricultura, la industria y la energía (UK BBSRC, 2017).
- Una tecnología de plataforma que permite el diseño y la ingeniería de sistemas con base biológica. Como campo de la ciencia, abarca tanto el aspecto biológico del diseño de sistemas para ayudar a entenderlos, como el aspecto de ingeniería del diseño de sistemas con el objetivo de lograr un objetivo definido. Por lo tanto, en general implica el diseño de nuevos sistemas de vida que pueden llevar a cabo funciones específicas o generar productos (Parks et al., 2017).
- Un nuevo campo de investigación en biotecnología que se basa en los principios de la ingeniería para manipular el ADN de los organismos. Permite el diseño y la construcción de nuevas piezas biológicas y el rediseño de sistemas biológicos naturales con fines útiles (OCDE, 2016).
- La modificación, a escala de la biología molecular, de organismos conocidos y en su mayoría orientados a aplicaciones, y cada vez más basada en información digital. Estos enfoques apuntan a la fabricación de productos químicos por medio de nuevas formas de biosíntesis o al diseño de circuitos genéticos para nuevas funciones sensoriales y reguladoras de las células en organismos existentes. La biología sintética, en el sentido más amplio, va más allá de los enfoques simples para modificar genéticamente las rutas metabólicas de los organismos (la llamada ingeniería metabólica). Para esto, utiliza cada vez más procesos de diseño y modelización asistidos por ordenadores (Sauter et al., 2015).
- Una disciplina emergente que combina enfoques científicos y de ingeniería para el estudio y la manipulación de la biología (NRC, 2013).

1.4 ¿Qué es la impulsión genética?

Además de centrarse en la biología sintética, la resolución WCC-2016-Res-086 de la UICN pidió una avaluación de los sistemas de impulsión genética en relación con la conservación de la biodiversidad.

La impulsión genética es un fenómeno natural ubicuo en el que la probabilidad de que se herede un elemento genético aumenta a una frecuencia superior al habitual 50%, copiándose a sí mismo o eliminando selectivamente elementos competidores (Figura 1.3) (Burt & Trivers, 2006; NASEM, 2016a). Esto potencialmente permite que los elementos de

A. Los sistemas de impulsión genética se propagan distorsionando la herencia



B. Los sistemas de impulsión genética pueden suprimir poblaciones



C. Algunas impulsiones son invasores, otras son localizadas

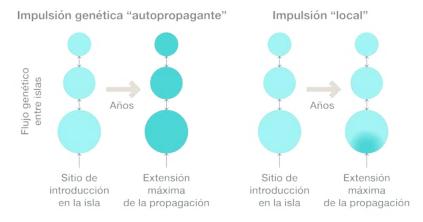


Figura 1.3 ¿Qué es la impulsión genética? Los sistemas de impulsión genética distorsionan la herencia a su favor, permitiéndoles propagarse verticalmente a través de poblaciones durante generaciones (a). Algunos tipos de sistemas de impulsores genéticos modificados pueden suprimir poblaciones, ya sea procurando que los organismos que hereden una copia de cada padre no sean viables o sean estériles, o haciendo que los organismos que hereden una sola copia sean exclusivamente de un solo sexo, por ejemplo, todos machos (b). Se predice que los sistemas de impulsión genética auto-propagados invadirán la mayoría o todas las poblaciones potenciales conectadas por flujo genético, mientras que la dispersión geográfica de los sistemas de impulsión locales está limitada por su dependencia a la frecuencia de otros elementos genéticos, reduciendo su capacidad de propagación o invasión de poblaciones distantes de los sitios de liberación (c).

impulsión genética se puedan difundir a través de las poblaciones, incluso sin proporcionar una ventaja adaptativa a los individuos portadores, aunque una desventaja adaptativa ralentizaría y tal vez evitaría la propagación. Dicha propagación puede ser rápida en comparación con los cambios genéticos "normales", pero sigue siendo lenta en comparación con los elementos genéticos que pueden fácilmente transferirse entre individuos ("transferencia horizontal de genes"), como los virus o los plásmidos. Casi cada organismo cuyo genoma ha sido secuenciado contiene elementos activos o rotos de impulsión genética, que en algunas especies pueden representar la mayor parte del ADN (Feschotte & Pritham, 2007; de Koning et al., 2011).

Los científicos están trabajando para aprovechar la impulsión genética, ya sea reutilizando sistemas que ocurren de forma natural o construyendo versiones sintéticas, los impulsores genéticos modificados, que podrían ser utilizados para propagar cambios de ingeniería a través de poblaciones silvestres a lo largo de muchas generaciones. Algunos métodos pueden permitir suprimir poblaciones, distorsionando la proporción de sexos o alterando la fertilidad de los organismos que hereden dos copias, lo cual

podría ser relevante para el control de especies invasoras. Los modelos matemáticos que analizan la propagación espacial de genes modificados para la supresión de poblaciones en especies como los mosquitos predicen que la supresión no debería llegar a una extinción, en ausencia de otras presiones ecológicas (Eckhoff et al., 2017). Se encuentran muchos tipos de impulsión genética en la naturaleza y, fundamentalmente, diferentes mecanismos dan lugar a diferentes comportamientos. Se predice que algunos elementos de impulsión genética, incluyendo muchos encontrados en la naturaleza y algunos diseñados, seguirán extendiéndose a la mayoría de las poblaciones de la especie objetivo (Marshall, 2009; Noble et al., 2018). Otros tipos de sistemas de impulsión están intrínsecamente localizados debido a alguna forma de dependencia de frecuencia. En este caso, al igual que los genes no impulsados, no se prevé que los sistemas de impulsión genética local se extiendan mucho más allá de las poblaciones en las que se introducen (Hoffmann et al., 2011; Marshall & Hay, 2012). Para obtener información más detallada sobre los sistemas de impulsión genética, véase el Apéndice 2 (www.iucn.org/synbio).

Recuadro 1.3 Modificación de los epigenomas mediante biología sintética

Johanna E. Elsensohn

La epigenética es un campo de estudio que examina cómo los factores ambientales (es decir, no genéticos) pueden afectar cómo, si y cuándo se expresan los genes. Los cambios epigenéticos pueden ser transitorios, presentes a lo largo del ciclo de vida del organismo o, en algunos casos, transmitidos a las generaciones posteriores.

Esta última posibilidad, llamada herencia epigenética transgeneracional (HET), está bien estudiada en plantas, microbios, levaduras y nematodos, entre otros organismos (Rusche, Kirchmaier & Rine, 2003; Casadesús & Low, 2006; Quadrana & Colot, 2016; Minkina & Hunter, 2017). Ya que las modificaciones epigenéticas pueden apuntar al patrón de expresión de un gen específico en un momento específico, las implicaciones para su uso en biología sintética y sistemas de impulsores genéticos modificados podrían ser significativas (Jurkowski, Ravichandran & Stepper, 2015; Keung et al., 2015). Sin embargo, los biólogos sintéticos sólo están empezando a

explorar las implicaciones de estos estudios (Rodriguez-Escamilla, Martínez-Núñez & Merino, 2016; Maier, Möhrle & Jeltsch, 2017).

La existencia de HET en los mamíferos sigue siendo poco clara. En primer lugar, no se han identificado mecanismos, con excepciones específicas (por ejemplo, los investigadores han conseguido silenciar, pero no alterar, las secuencias de ciertos genes de ratones agutíes recién nacidos mediante la alimentación de sus madres con vitaminas adicionales durante el embarazo). En segundo lugar, las células germinales de los mamíferos (es decir, óvulos y espermatozoides) se desarrollan de forma dinámica, lo que puede eliminar los cambios epigenéticos (Feil & Fraga, 2012; Skvortsova, lovino & Bogdanović, 2018). Los desafíos para el uso de las modificaciones epigenéticas para la conservación u otros fines son similares a los de la edición de genes, e incluyen una falta de claridad en cuanto a la estabilidad de las alteraciones epigenéticas

diseñadas dentro y entre generaciones, y las regulaciones que se aplicarían a los organismos modificados.

Algunos investigadores están explorando la posibilidad de que unas terapias con epigenomas puedan ayudar a preparar ciertos genes de especies amenazadas contra factores de estrés específicos. La edición epigenómica ha sido explorada principalmente en humanos (Kungulovski

& Jeltsch, 2016; Holtzman & Gersbach, 2018), pero tiene un potencial mucho más amplio (Keung et al., 2015; Sharakhov & Sharakhova, 2015). Tales cambios no se transmitirían a las generaciones posteriores y no responderían a los problemas subyacentes a los que muchas especies se enfrentan, pero la epigenética podría ofrecer una ayuda provisional durante períodos de estrés agudo, como las sequías o el aumento de la salinidad.

1.5 Los valores en la biología sintética y la conservación de la biodiversidad

Los valores determinan cómo evaluamos, individual y colectivamente, las tecnologías. La biología sintética no es, en ese sentido, diferente de otros descubrimientos científicos transformacionales. Los valores pueden ser entendidos como objetos de motivación profundamente arraigados en la cultura material, los comportamientos colectivos, las tradiciones y las instituciones sociales. A menudo, sirven para definir y vincular grupos, organizaciones y sociedades (Manfredo et al., 2017). Como tal, los valores dan forma a cómo los humanos evalúan, individualmente y colectivamente, las nuevas tecnologías como la biología sintética. Los valores que subyacen en el debate público sobre el uso de productos de la biología sintética están planteando una mezcla de cuestiones morales, metafísicas, sociopolíticas y éticas.

Una de las preocupaciones recurrentes es que las intervenciones de biología sintética son equivalentes a "jugar a ser Dios" (Dabrock, 2009; Akin et al., 2017), lo que constituye actos que no deben ser perseguidos, ya sea por valores religiosos de cada uno, o por el riesgo de perturbar de forma irrevocable unos sistemas naturales complejos, vistos como fuera del control de la humanidad a la hora actual. Tales valores son más evidentes, tal vez, con respecto a cuestiones de extinción de especies (Sandler, 2012). Para la biología sintética y la conservación de la biodiversidad, esto es particularmente relevante para las cuestiones relativas a la creación de substitutos de especies extintas y el rescate de especies enfrentándose a amenazas de otro modo intransigentes (IUCN, 2016a; ver Secciones 5.2 y 5.3.1).

En la búsqueda para mejorar la salud humana, se ha avanzado en la puesta en marcha de métodos que causarían la extinción deliberada de especies, un tema que plantea preocupaciones entre los biólogos de la conservación (Sandler, 2012). La extinción de Anopheles gambiae podría considerarse, en teoría, como un resultado lógico si los enfoques de impulsión genética para el control de la malaria resultan siendo eficaces (Estudio de caso 6). Tal extinción deliberada, sin embargo, sería sin precedentes, y a pesar del entusiasmo inicial motivado por la destrucción de las reservas de viruela en los laboratorios (Arita, 1980), muchos especialistas coinciden ahora en que la retención de estas reserva podría ser aconsejable (Koplow, 2004; Weinstein, 2011). Sin embargo, ninguna agencia ha declarado la extinción de Anopheles gambiae como un objetivo de los enfoques de supresión por impulsión genética para el control de la malaria (Estudio de caso 6), y esto sería, en cualquier caso, altamente improbable en la naturaleza (Eckhoff et al., 2017) o en entornos ex situ, dado el número de poblaciones conservadas en laboratorios de todo el mundo (https://www.beiresources.org/MR4Home.aspx).

Por otro lado, algunos investigadores y éticos proponen una perspectiva utilitaria de la biología sintética (Smith, 2013), en la que se consideran las cuestiones éticas que rodean cada aplicación a la luz de los posibles resultados beneficiosos para la humanidad. Por ejemplo, en relación con el uso de los impulsores genéticos modificados para controlar la malaria (Estudio de caso 6), los éticos han sopesado los argumentos morales en contra de la modificación de una especie de mosquito con los argumentos morales a favor de desarrollar una nueva herramienta que podría impactar positivamente en el número de casos de una enfermedad clínica (Pugh, 2016; Zoloth, 2016).

Estas perspectivas utilitarias también contribuyen a las preocupaciones acerca de una "lógica resbaladiza", es decir, que una vez una determinada tecnología se haya acepto, podría llevar a la aceptación de nuevas tecnologías o nuevas opciones que no hubieran sido aceptables en un primer momento (Smith, 2013).

1.6 Tamaño y expansión de los financiamientos y mercados de biología sintética

La biología sintética atrae importantes financiamientos de los sectores público y privado. Varios informes han rastreado las inversiones en biología sintética. Un informe de 2015 del Woodrow Wilson Center estimó que las agencias de investigación de Estados Unidos han invertido aproximadamente 820 millones de dólares americanos de fondos públicos (WWC, 2015), de los cuales menos del 1% se centró en la investigación del riesgo y aproximadamente el 1% en cuestiones éticas, jurídicas y sociales (WWC, 2015). Desde 2012, la mayoría de los fondos estadounidenses provienen de sus agencias de financiamiento militar, que han creado múltiples programas en torno a la biología sintética que podrían tener impactos de investigación para la conservación (WWC, 2015). Por ejemplo, la Agencia de Proyectos de Investigación Avanzada de Defensa de los Estados Unidos (DARPA) ha desarrollado programas como Living Foundries (Fundiciones Vivas - DARPA, 2018c), Biological Robustness in Complex Settings (Robustez Biológica en Entornos Complejos - DARPA, 2018a), Safe Genes (Genes Seguros - DARPA, 2018d), Insect Allies (Insectos Aliados - DARPA, 2018b) y, a finales de 2016, lanzó una convocatoria para el desarrollo de tecnologías ecológicas de ingeniería de nicho preferente, que "permitirían la ingeniería genética de la preferencia de un organismo por un nicho (por ejemplo, temperatura, rango, fuente de alimentos y hábitat)" con el fin de disminuir su "carga económica, de salud y de recursos" (DARPA, 2016).

La financiación pública europea total de la investigación se estimó en 450 millones de euros entre 2007 y 2014 (ERASynBio, 2014). Mientras que las cantidades exactas de financiación son difíciles de estimar, China comenzó a invertir en la investigación pública en biología sintética a través de su Ministerio de Ciencia y Tecnología, con fondos adicionales de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China y otros programas de investigación y tecnología gubernamentales a partir de finales de la década de 2000 (Shapira, Kwon & Youtie, 2017). En 2018, Singapur puso en marcha un programa de investigación y desarrollo en biología sintética (Ong, 2018). Un análisis reciente de los mercados globales por BCC Research sugiere que en 2017 el mercado mundial de la biología sintética fue valorado en 4,4 mil millones de

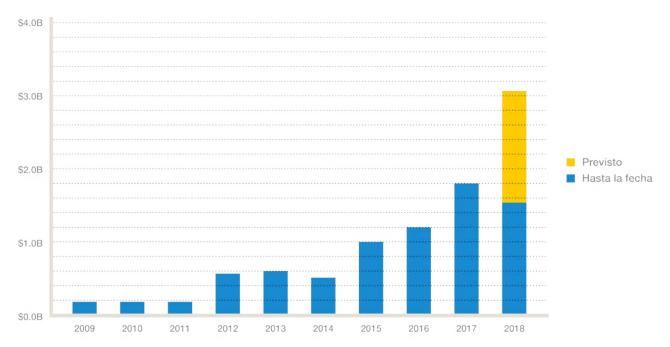


Figura 1.4 Crecimiento de los financiamientos para empresas de biología sintética. Adaptado de Synbiobeta, 2018.

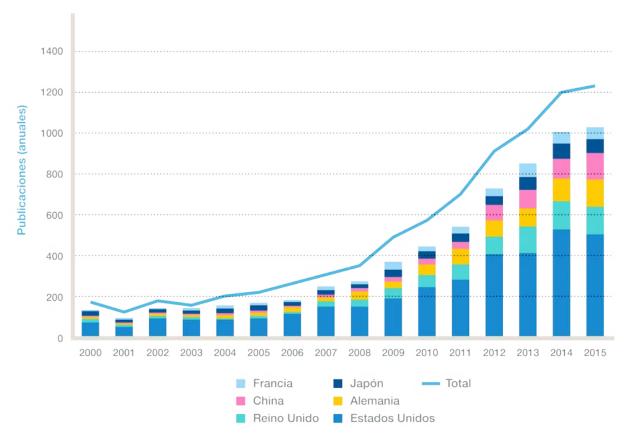


Figura 1.5 Incremento en las publicaciones de biología sintética. Adaptado de Shapira et al., 2017.

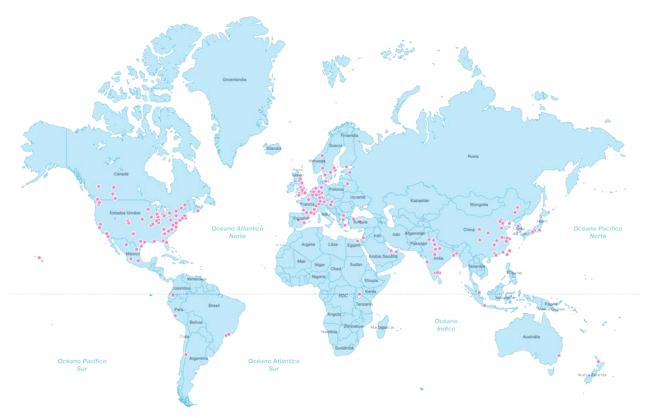


Figura 1.6 Mapa del equipo iGEM 2018 (iGEM, 2018). El concurso iGEM reúne a estudiantes de universidades, escuelas secundarias y laboratorios comunitarios de biotecnología para darles la oportunidad de explorar la biología sintética. Cada punto representa un equipo o un grupo de equipos. Los grupos multidisciplinarios trabajan juntos para diseñar, construir, probar y medir un sistema de su propio diseño usando componentes biológicos intercambiables y técnicas de biología molecular estándar. Cada año cerca de 6.000 personas participan en el iGEM y se reúnen en otoño para presentar su trabajo y competir en el Jamboree anual.

dólares americanos, y se espera que crezca a 13,9 mil millones de dólares americanos de aquí al 2022 (Globe Newswire, 2018). La inversión privada parece estar creciendo rápidamente. En 2016 se invirtieron más de 1.000 millones de dólares americanos en empresas de biología sintética, propiciando su rápido crecimiento (Figura 1.4). La Figura 1.5 muestra el rápido aumento de los financiamientos para publicaciones de biología sintética en los últimos años, y la Figura 1.6 muestra que el interés para la biología sintética se expandiendo por todo el mundo. No se han encontrado datos sobre el volumen de financiamiento de la sociedad civil para la biología sintética, incluyendo las ONG de conservación, pero es probable que sea relativamente pequeño en comparación con la inversión de los gobiernos y de la industria.

1.7 Informes sobre la biología sintética

Dada la financiación disponible para la biología sintética, no es de extrañar que diversas agencias gubernamentales, grupos de reflexión y ONG hayan producido un gran número de informes sobre los impactos de la biología sintética y de los sistemas de impulsores genéticos modificados (Haseloff Lab, 2018). Una muestra de estos informes se puede encontrar en la Tabla 1.1. Representan un amplio conjunto de intereses y enfoques gubernamentales y no gubernamentales en este campo e indican el amplio análisis que han generado la biología sintética.

Tabla 1.1 Muestra de informes que analizan los impactos de la biología sintética y de los sistemas de impulsión genética. Para una lista completa, véase Haseloff Lab (2018).

Organización	Fecha de publicación	Título	Temas	Referencia
Friends of the Earth, Centro de Evaluación Tecnológica y Grupo ETC	2012	Principles for the oversight of Synthetic Biology	Gobernanza, evaluación del riesgo	Hoffman, Hanson & Thomas, 2012)
Wildlife Conservation Society	2013	How will Synthetic Biology and conservation shape the future of nature?	Biología sintética y conservación	(Redford et al., 2013
Comisión Europea - GEST	2014	Ethics Debates on Synthetic Biology in the Three Regions	Ética	(Stemerding et al., 2014)
Secretaría del Convenio de las Naciones Unidas sobre la Diversidad Biológica	2015	Synthetic Biology - CBD Technical Series No. 82	Riesgos/ beneficios	(Scott et al., 2015)
Oficina Alemana de Evaluación de la Tecnología	2015	Synthetic Biology - the next phase of biotechnology and genetic engineering	Evaluación del riesgo	(Sauter et al., 2015)
Secretaría del Convenio de las Naciones Unidas sobre la Diversidad Biológica	2015, 2018	Report of the Ad Hoc Technical Expert Group on Synthetic Biology	Riesgos/ beneficios	(Ad Hoc Technical Expert Groups on Synthetic Biology, 2015, 2018)
Institución Nacional Holandesa para la Salud y el Medio Ambiente	2016	Gene drives: Policy Report	Sistemas de impulsión genética	(Westra et al., 2016)
Comité Alemán de Bioseguridad	2016	"Position statement of the ZKBS on the classification of genetic engineering operations for the production and	Sistemas de impulsión genética	(GCCBS, 2016)

Organización	Fecha de publicación	Título	Temas	Referencia
		use of higher organisms using recombinant gene drive systems"		
Organización para la cooperación económica r el desarrollo	2016	OECD Science, Technology and Innovation Outlook	Trayectorias de investigación, inversión	(OECD, 2016)
Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina le los Estados Unidos	2016	Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values	Evaluación del riesgo de los sistemas de impulsión genética	(NASEM, 2016a)
Academia Australiana de Ciencias	2017	Synthetic Gene Drives in Australia: Implications of Emerging Technologies	Evaluación del riesgo de los sistemas de impulsión genética	(AAS, 2017)
Consejo Asesor de as Academias de Ciencias Europeas	2017	Genome Editing: Scientific opportunities, public interests and policy options in the European Union	Edición genómica	(EASAC, 2017)
Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos	2017	2017 Update to the Coordinated Framework for the Regulation of Biotechnology	Gobernanza	(US EPA, 2017)
Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina de los Estados Unidos	2017	Preparing for Future Products of Biotechnology	Gobernanza, productos, análisis prospectivo	(NASEM, 2017b)
Tratado Internacional de las Naciones Unidas sobre los Recursos Fitogenéticos para la Alimentación y la Agricultura	2017	Potential implications of new synthetic biology and genomic research trajectories on the International Treaty for Plant Genetic Resources for Food and Agriculture (ITPGRFA or "Treaty")	Información digital sobre secuencias	(Welch et al., 2017)
BBSRC-GCRF OpenPlant- Earlham Foundry	2017	Capacity Building for the Bioeconomy in Africa	Creación de capacidad, transferencia de tecnología, acceso	(UK BBSRC, 2017)
Jnión Africana	2018	Gene Drives for Malaria Control and Elimination in Africa	Sistemas de impulsión genética	(NEPAD, 2018)
Grupo de trabajo de la OCDE sobre biotecnología, nanotecnología r tecnologías convergentes (BNCT)	2018	Gene editing in an international context: Scientific, economic and social issues across sectors	Edición de genes	(Shukla-Jones, Friedrichs & Winickoff, 2018)
Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina le los Estados Unidos	2018	Biodefense in the Age of Synthetic Biology	Bioseguridad	(NASEM, 2018)

1.8 Deliberaciones internacionales

No son sólo los informes los que han examinado el terreno. Varios tratados y organizaciones internacionales están examinando actualmente los impactos de la biología sintética y los sistemas de impulsores genéticos modificados en sus respectivos acuerdos. La Tabla 2.1 los presenta en detalle, pero en resumen incluyen:

Convenio sobre la Diversidad Biológica (CDB). Desde 2010, el CDB ha estado discutiendo si la biología sintética debería ser clasificada como un tema nuevo y emergente. Se llevó a cabo una evaluación de la biología sintética en relación con los criterios "nuevo y emergente" del CDB, pero no se llegó a ninguna conclusión definitiva. Tanto la duodécima Conferencia de las Partes (COP12, por su sigla en inglés) como la COP13 han llegado a decisiones que buscan una evaluación más robusta de la biología sintética según los criterios "nuevo y emergente" de la Convención, pero esta evaluación aún no se ha completado. La definición de la biología sintética como tal implicaría declarar oficialmente que "necesita atención urgente del Órgano Subsidiario de Asesoramiento Científico, Técnico y Tecnológico" [IX/29 2003], el cual podría desarrollar nuevas orientaciones y evaluaciones de riesgo sobre la forma en que la biología sintética y sus aplicaciones (a parte de los OVM) podrían ser utilizadas, en el futuro, por un Estado miembro. En la decisión XII/24 (Secretariat of the Convention on Biological Diversity, 2015) se estableció un Grupo Especial de Expertos Técnicos sobre Biología Sintética que ha elaborado múltiples informes y recomendaciones pero que todavía no ha realizado una evaluación sólida en relación con los criterios "nuevo y emergente", según el mandato de la Conferencia de las Partes (Ad Hoc Technical Expert Groups on Synthetic Biology, 2015, 2018). Las deliberaciones actuales también están considerando si la biología sintética, incluyendo los impulsores genéticos modificados, caería bajo las definiciones de Organismos Vivos Modificados y, por lo tanto, estaría sujeta a los requisitos de evaluación de

- riesgos del Protocolo de Cartagena CBD/SYNBIO/ AHTEG/2017/1/3. Estas deliberaciones continúan.
- Protocolo de Nagoya. En 2017, la Secretaría del CDB encargó un informe para examinar los impactos de la información digital sobre secuencias en relación con el Protocolo de Nagoya sobre el Acceso a los Recursos Genéticos y la Distribución Justa y Equitativa de los Beneficios Derivados de su Utilización en el Convenio sobre la Diversidad Biológica (Wynberg & Laird, 2018). También se estableció un Grupo Especial de Expertos Técnicos para que formulara recomendaciones sobre esos impactos a los Estados miembro y se presentó un proyecto de decisión que generó grandes desacuerdos (CBD/SBSTTA/22/CRP.10, 2018). Estas deliberaciones continúan.
- Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). En 2017 el Tratado Internacional sobre Recursos Fitogenéticos para la Alimentación y la Agricultura encargó un informe para examinar los impactos de la biología sintética y de la información digital sobre secuencias sobre el Tratado de Plantas (Welch et al., 2017). Estas deliberaciones continúan.
- Convención sobre el Comercio Internacional de Especies Amenazadas de Fauna y Flora Silvestres (CITES). La CITES ha iniciado un debate sobre la cuestión de los productos sintéticos que no se distinguen de los productos procedentes de especímenes catalogados por la Convención y la situación de los organismos y productos modificados en el marco de la Convención [Decisiones 17.89 a 17.91, 2016; SC69 Doc. 35, 2017].

Se han llevado a cabo deliberaciones similares en la UICN que, a través de este informe, ha encargado una amplia evaluación del estado actual de la ciencia y las políticas en relación con estas cuestiones, para identificar aplicaciones y productos que podrían tener

un impacto positivo o negativo en la conservación y el uso sostenible de la diversidad biológica. Como tal, esta evaluación responde a los mandatos establecidos por el Congreso Mundial de la Naturaleza 2016 de la UICN: "Formulación de una política de la UICN sobre la conservación de la biodiversidad y la biología sintética" (WCC-2016-Res-086), que pide a la Directora General y a las Comisiones de la UICN:

examinar los organismos, componentes y productos resultantes de las técnicas de la biología sintética y las repercusiones de su producción y uso, que puedan ser beneficiosas o perjudiciales para la conservación y el uso sostenible de la diversidad biológica y las consideraciones sociales, económicas, culturales y éticas conexas; y

evaluar las repercusiones de los conductores genéticos (Gene Drives) y las técnicas conexas y sus posibles consecuencias en la conservación y el uso sostenible de la diversidad biológica, así como la participación equitativa en los beneficios derivados de los recursos genéticos;

La Figura 1.7 sitúa estos mandatos dentro del contexto más amplio de la UICN. Los Miembros gubernamentales, no gubernamentales y de organizaciones de pueblos indígenas de la Unión aprobaron la Resolución, dando lugar a este proceso de evaluación. La entrega de los cuatro primeros párrafos operativos de la Resolución corresponde al mandato de las Comisiones y de la Directora General de la UICN. Este informe pretende aportar los elementos de evaluación correspondientes a los dos primeros párrafos operativos. Ha sido apoyado por una movilización de recursos (véase Agradecimientos), y se finalizará en base a una revisión por pares (Sección 3.4.6). Tras la finalización de la evaluación, los demás mandatos de la Resolución se abordarán mediante la elaboración de un proyecto de política de la UICN sobre biología sintética y conservación de la biodiversidad, bajo el mandato del Consejo de la UICN (Sección 7.2). En última instancia, el éxito del proceso deberá ser medido por la aceptación de la evaluación y la política resultante por parte de toda la sociedad.

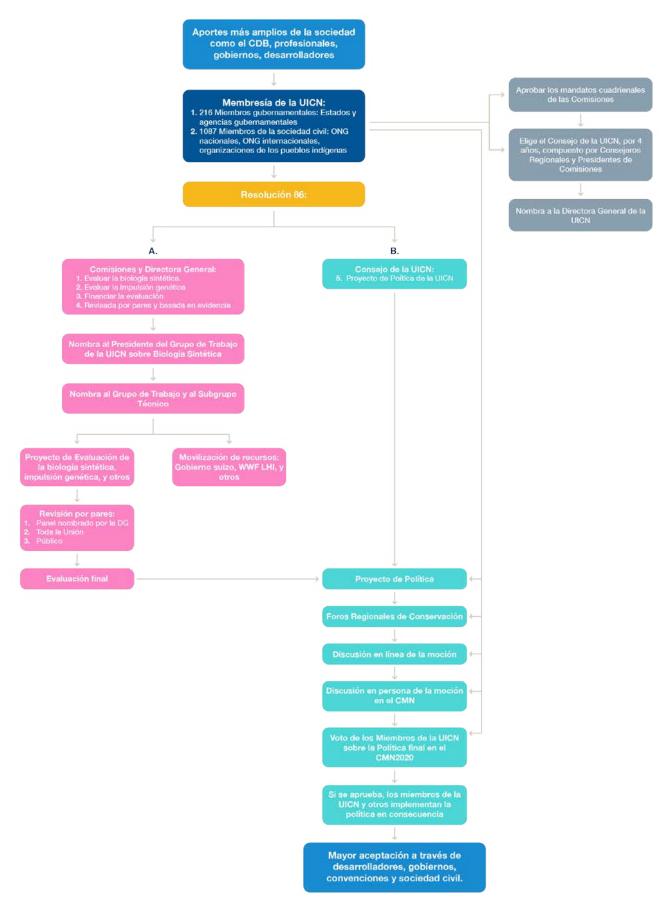


Figura 1.7 Proceso de la UICN para el desarrollo de una política sobre biología sintética y conservación de la biodiversidad.



La comprensión de las posibles implicaciones de la biología sintética para la conservación y el uso sostenible de la diversidad biológica implica el estudio de los marcos de gobernanza existentes aplicables a esta área, así como los desafíos especiales de gobernanza planteados por la biología sintética, incluyendo los sistemas de impulsores genéticos modificados.

Este capítulo describe primero que todo los principios referentes a la gobernanza de la biología sintética. A continuación evalúa los marcos de gobernanza existentes y los instrumentos aplicables a la biología sintética, incluyendo las leyes internacionales y nacionales, la gobernanza indígena, consuetudinaria y religiosa, y la gobernanza por parte de la industria y las comunidades de práctica. Por último, analiza los retos planteados por la biología sintética, incluyendo los desafíos relacionados con las técnicas y prácticas de la biología sintética, así como los desafíos relacionados con la participación de las diferentes comunidades y puntos de vista.

2.1 Principios

Esta sección destaca los principios relevantes a la gobernanza de la biología sintética más frecuentes en los discursos: el principio de precaución, el principio de soberanía y responsabilidad de los Estados, los principios de acceso a la información, participación y acceso a la justicia en la toma de decisiones, los principios relacionados con los derechos de los pueblos indígenas a la libre determinación y al consentimiento libre, previo e informado, y los principios de inclusión y no discriminación. Esta no es una lista exhaustiva de principios, sino una selección de principios que aparecen con frecuencia en los debates en curso sobre la gobernanza de la biología sintética.

2.1.1 Principio o enfoque de precaución

La incertidumbre científica es una característica persistente de la gobernanza ambiental. El principio o enfoque de precaución proporciona una herramienta para abordar la incertidumbre en la toma de decisiones (Wiener & Rogers, 2002; Peterson,

2006). Como se formuló en la Declaración de Río sobre el Medioambiente y Desarrollo, afirma:

Cuando haya peligro de daño grave o irreversible, la falta de certeza científica absoluta no deberá utilizarse como razón para postergar la adopción de medidas eficaces en función de los costos para impedir la degradación del medio ambiente. [Declaración de Río, Principio 15].

Esto ha sido reformulado en el preámbulo del Convenio sobre la Diversidad Biológica, que dice:

Cuando exista una amenaza de reducción o pérdida sustancial de la diversidad biológica no debe alegarse la falta de pruebas científicas inequívocas como razón para aplazar las medidas encaminadas a evitar o reducir al mínimo esa amenaza

El CDB ha sido ratificado por 196 estados, con la excepción de los Estados Unidos (Tabla 2.1). Se ha hecho referencia a la precaución en el preámbulo del Protocolo de Cartagena y se ha aplicado en los artículos referentes a los procedimientos de toma de decisiones. La Decisión XI/11 de la COP de la CDB aplica explícitamente el enfoque a la biología sintética, indicando:

Reconociendo el desarrollo de tecnologías relacionadas con la vida, células o genomas sintéticos, y las incertidumbres científicas sobre su posible efecto en la conservación y utilización sostenible de la diversidad biológica, insta a las Partes e invita a otros gobiernos a aplicar un enfoque de precaución, de conformidad con el preámbulo del Convenio y con el artículo 14, al abordar las amenazas de reducción significativa o pérdida de diversidad biológica que representan los organismos, componentes y productos resultantes de la biología sintética, de acuerdo con la legislación nacional y otras obligaciones internacionales pertinentes [Decisión XI / 11 de la CBD, párr. 4].

En noviembre de 2018, la COP de la CDB volvió a pedir a las Partes que apliquen un enfoque de precaución en relación con la impulsión genética (*gene drive*) [COP/14/L. 31].

La precaución como requisito legal es multiforme y discutible (Marchant, 2003). Se ha incorporado en instrumentos internacionales, así como en constituciones y leyes nacionales (Fisher, Jones y Von Schomberg, 2006; Hanson, 2014). La Unión Europea (UE), por ejemplo, ha elaborado directrices sobre la aplicación del principio de precaución que incluyen una evaluación preliminar de los riesgos e incertidumbres para determinar cuándo se aplica el principio [UE, 2000]. Otros países, como los Estados Unidos, no han incluido de forma explícita el principio de precaución en su sistema jurídico y se han resistido a su codificación en los tratados internacionales, aunque en la práctica todavía pueden haber adoptado medidas para gestionar el riesgo en el contexto de la incertidumbre (Hammitt et al., 2005; Hanson, 2014).

Si bien el principio aún no ha alcanzado la condición de norma consuetudinaria internacional, se acepta como "enfoque" que guía la interpretación de las normas convencionales o consuetudinarias vigentes (Birnie, Boyle & Redgwell, 2009, pág. 163). Ya sea como principio o enfoque obligatorio, existe un amplio acuerdo en que la precaución incluye los siguientes elementos básicos (Wiener, 2018, pág. 179):

- una amenaza de riesgo o daño grave, irreversible o catastrófico:
- una postura sobre el conocimiento, siempre que la incertidumbre científica sobre tales riesgos no excluya medidas políticas;
- una postura sobre el tiempo, que favorezca medidas anteriores para anticipar y prevenir el riesgo;
- una postura de rigurosidad, que favorezca una mayor protección (como la prevención o el desplazamiento de la carga que prohíbe las actividades de riesgo hasta que se demuestre que son seguras o aceptables); y
- 5. una postura calificada sobre los impactos de las medidas de precaución en sí, pidiendo que sean rentables o que sopesen los costos y beneficios, y que sean provisionales y, por lo tanto, impliquen una reevaluación y mejora con el tiempo, a medida que se adquieran conocimientos (Wiener, 2018, pág. 179).

Como se contempla en los Capítulos 5 y 6, las aplicaciones de la bilogía sintética conllevan un riesgo incierto y potencialmente irreversible, haciendo aplicable el principio o enfoque de precaución. No hay consenso sobre lo que esto significa en términos de medidas reguladoras. Algunos defensores de la biología sintética afirman que algunas o todas las nuevas técnicas deberían estar exentas de la actual normativa sobre organismos genéticamente modificado (OGM), mientras que otros insisten en que todas las técnicas deben estar cubiertas por la supervisión administrativa, aunque puedan existir algunos procedimientos simplificados (ENSSER, 2017). Algunas organizaciones de la sociedad civil y científicas han argumentado que el principio o enfoque de precaución requiere una "moratoria sobre la liberación y el uso comercial de organismos, células o genomas sintéticos hasta que los organismos gubernamentales, con plena participación de la sociedad" hayan realizado evaluaciones y desarrollado mecanismos internacionales de supervisión (Friends of Earth (FOE), 2012; https:// genedrivenetwork.org/open-letter; http://www.etcgroup. org/content/over-200-global-food-movement-leadersand-organizations-reject-gene-drives). Otros afirman que una moratoria sobre la biología sintética podría paralizar el campo y bloquear avances potencialmente beneficiosos, mientras que una interpretación más matizada del principio, que permita algunos riesgos bien regulados, podría ayudar a manejar la tensión entre el deseo de cautela con respecto al riesgo de intervención y la preocupación por los riesgos de no intervención (Wareham & Nardini, 2015).

2.1.2 Soberanía y responsabilidad de los Estados por los daños internacionales

Un principio básico del derecho internacional es que los Estados tienen soberanía sobre los recursos naturales de su territorio, así como responsabilidad por actividades dentro de su jurisdicción o control que causen daños al medio ambiente de otros Estados o zonas más allá de los límites de la jurisdicción nacional [Stockholm Protect 1972, principio 21]. La soberanía del Estado sienta las bases para que los Estados tomen decisiones sobre los recursos genéticos y la diversidad biológica en su territorio.

Esto incluye las decisiones referentes al acceso a los recursos genéticos que los Estados pueden condicionar a requisitos de permisos y contratos de distribución de beneficios o poner a libre disposición de todos para acceso y utilización (Sección 2.2.4). La soberanía del Estado incluye también las decisiones relativas a las actividades que afectan a los recursos naturales en su territorio, incluyendo las decisiones sobre la introducción de organismos modificados en el medio ambiente (Sección 2.2.1). Muchos foros están trabajando en la armonización regional e incluso global de estándares estatales para la evaluación y gestión de riesgos (Tung, 2014). Se ha argumentado, sin embargo, que una pluralidad de enfoques puede ser más realista e incluso preferible (Winter, 2016a).

Los Estados también son responsables de los daños transfronterizos. Existe una norma internacional consuetudinaria según la cual un Estado debe prevenir e indemnizar los daños causados ilícitamente desde su territorio a otros Estados [ICJ Pulp Mills 2010]. La Comisión de Derecho Internacional ha concretado la norma general al elaborar el Proyecto de Artículos sobre Responsabilidad de los Estados por Hechos Internacionalmente llícitos, en que se establece la obligación de indemnizar "todo daño, ya sea material o moral, causado por el hecho internacionalmente ilícito de un Estado" [[ILC Draft Articles 2001, Art. 31]. Esta obligación se ha aplicado en parte a cuestiones de seguridad de las biotecnologías mediante el Protocolo Suplementario de Nagoya-Kuala Lumpur sobre Responsabilidad y Compensación, que contaba con solo 42 Partes Contratantes en 2018.

Además del enfoque de responsabilidad "ex post", el principio de responsabilidad de los Estados por daños transfronterizos implica un enfoque "ex ante" en la forma de la responsabilidad de llevar a cabo evaluaciones de impacto ambiental cuando existe la posibilidad de un impacto adverso transfronterizo significativo [ICJ Pulp Mills 2010; UNCLOS art. 206]. Dependiendo del alcance, esto podría aplicarse en los casos en que la biología sintética o la impulsión genética cruzan fronteras. En el Protocolo de Cartagena se estipula además que la exportación de OGM requiere el consentimiento previo e informado del Estado importador. Sin embargo, en 2018, algunos

de los Estados más activos en biotecnología no formaban parte de las 171 Partes Contratantes del Protocolo, incluyendo los Estados Unidos, Australia, Canadá, Rusia, Israel y Chile. El incumplimiento del consentimiento previo e informado y de las obligaciones de ElA podría considerarse un hecho ilícito en el sentido de la norma internacional consuetudinaria y del Proyecto de Artículos descrito anteriormente.

Reconociendo la posibilidad de que se produzcan daños en ausencia de actividades ilícitas, la Comisión de Derecho Internacional de las Naciones Unidas elaboró un Proyecto de Principios sobre la Asignación de Pérdidas en Caso de Daños Transfronterizos Resultantes de Actividades Peligrosas [2006], que exigiría a los Estados que impusieran una responsabilidad objetiva a los agentes ejecutantes de actividades peligrosas, y a los operadores que tengan una garantía financiera, como un seguro, para cubrir las demanda de indemnización [ILC Draft Principles 2006]. Sin embargo, no está claro si la biología sintética podría considerarse una "actividad peligrosa" tal como se entiende en el Proyecto de Principios (Véase la Sección 2.2).

2.1.3 Acceso a la información, participación pública y acceso a la justicia en materia ambiental

Las normas procesales de buena gobernanza se aplican a la toma de decisiones sobre actividades relacionadas con, o potencialmente impactando, la biodiversidad y el medio ambiente natural. Estas incluyen tres componentes esenciales: el acceso a la información, la participación pública en los procesos de toma de decisiones y el acceso a la justicia [ODS 16; Declaración de Río, Principio 10]. Estos componentes tienen una larga tradición en varios sistemas legales, incluyendo en los Estados Unidos (Stewart, 2003). Fueron elaborados con mayor detalle en el Convenio de Aarhus sobre el Acceso a la Información, la Participación del Público en la Toma de Decisiones y el Acceso a la Justicia en Materia de Medio Ambiente [1998]. El Convenio de Aarhus, aunque de alcance europeo, proporciona orientación sobre la interpretación de los tres aspectos, reconocidos como globalmente relevantes (Morgera, 2005). De acuerdo

con el Convenio de Aarhus, el principio de acceso a la información exige que toda persona tenga derecho a acceder a la información ambiental en poder de las autoridades públicas, incluidos los agentes privados con funciones públicas, sin perjuicio de las excepciones referentes a la protección de la confidencialidad, los secretos comerciales y determinados intereses públicos [Aarhus, Art. 4]. El principio de participación del público establece el derecho del público en general, y de las personas particularmente preocupadas, a participar, desde el principio, en los procesos de toma de decisiones en relación con determinadas actividades peligrosas o proyectos, programas y reglamentos asociados con el medio ambiente [Aarhus, arts. 6 a 8]. El principio de acceso a la justicia en materia de medio ambiente establece que toda persona (incluida cualquier organización ambiental) que considere que sus derechos han sido violados o que sus intereses han sido afectados por una decisión ambiental tiene acceso a un tribunal u otro procedimiento de revisión independiente e imparcial para impugnar la legalidad sustantiva y procesal de la decisión [Aarhus, Art. 9]. La Convención de Aarhus aplica explícitamente estos principios a los asuntos relacionados con los organismos genéticamente modificados [Aarhus art. 2(3)(a), art. 6(11)].

2.1.4 Derechos de los pueblos a la libre determinación y al consentimiento libre, previo e informado

La toma de decisiones sobre la biología sintética puede implicar derechos de los pueblos indígenas y las comunidades locales en relación con los recursos naturales y la cultura. El principio de la libre determinación de los pueblos, reconocido en la Carta de las Naciones Unidas, el Convenio Internacional de Derechos Civiles y Políticos y el Convenio Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, supone un derecho a controlar las riquezas y los recursos naturales [Carta de las Naciones Unidas, art. 55; ICCPR art. 1; ICESCR art. 1]. La Declaración de las Naciones Unidas sobre los Derechos de los Pueblos Indígenas y el Convenio 169 de la Organización Internacional del Trabajo (OIT) detallan los derechos de los pueblos indígenas y tribales en cuanto al uso, la administración y la conservación de

los recursos relacionados con sus tierras. El Convenio 169 de la OIT requiere que los gobiernos "respeten la importancia especial que tienen para las culturas y los valores espirituales de los pueblos interesados en su relación con las tierras o territorios, o ambos, según corresponda, que ocupan o utilizan de alguna otra manera..." [Convenio 169 de la OIT art. 14]. Una serie de casos internacionales sobre derechos humanos han destacado la relación especial entre los pueblos indígenas y su territorio y recursos tradicionales, y han concluido que la interferencia en los derechos de las comunidades relacionados con sus recursos naturales puede perjudicar el derecho humano a la cultura [por ejemplo, HRC "Lubicon Lake Band" 1984; IACHR "Awas Tingni" 2001; ACHPR "Endorois" 2009].

En la práctica, estos derechos se obtienen a través de los requisitos procesales para la participación de las comunidades en la toma de decisiones. La Declaración de la ONU sobre los Derechos de los Pueblos Indígenas establece que los pueblos indígenas no deben ser reubicados de sus tierras o territorios sin su consentimiento libre, previo e informado [art. 10]. Se ha ampliado el concepto de consentimiento previo, libre e informado (CPLI) a toda decisión relativa a las actividades que afecten al territorio o a los recursos naturales de los pueblos o comunidades indígenas. Por ejemplo, las instituciones financieras han incluido el CPLI en los Principios Ecuatoriales, un marco de gestión de riesgos para determinar, evaluar y manejar el riesgo ambiental y social en los proyectos (Amalric, 2005). Los Tribunales de Derechos Humanos han determinado que el CPLI implica una consulta de buena fe y culturalmente apropiada, un suficiente intercambio de información, incluyendo estudios de impacto ambiental y social previos a las decisiones, y un monitoreo apropiado [IACHR "Saramaka" 2007; ACHPR "Ogoni" 2001; IACHR "Maya" 2004].

El consentimiento previo, libre e informado se ha debatido ampliamente en el contexto de la conservación, para las decisiones que afectan a los pueblos indígenas y las comunidades locales. En un informe reciente, el Grupo Especial de Expertos Técnicos sobre Biología Sintética del CDB señaló que "el consentimiento previo, libre e informado de los pueblos indígenas y las comunidades locales

podría estar justificado en el desarrollo y la liberación de organismos portadores de impulsores genéticos modificados" (Ad Hoc Technical Expert Group on Synthetic Biology, 2017, párr. 25). El GEET también señaló que el desarrollo de tecnologías de biología sintética "debe ir acompañado de la participación plena y efectiva de los pueblos indígenas y las comunidades locales" (párr. 26). En 2018, la Conferencia de las Partes en el Convenio sobre la Diversidad Biológica pidió a las Partes y otros Gobiernos que obtuvieran, según procediera, el consentimiento previo, libre e informado o la aprobación y participación de los pueblos indígenas y las comunidades locales que pudieran resultar afectadas, como condición indispensable para introducir impulsores genéticos modificados en el medio ambiente, de conformidad con las circunstancias nacionales y la legislación [COP/14/L.31, párr. 9, 11].

2.1.5 Equidad intergeneracional y desarrollo sostenible

La biología sintética podría tener beneficios y efectos adversos potenciales que podrían afectar la gestión de los recursos y el desarrollo económico ahora y para las generaciones futuras. El concepto de desarrollo sostenible se define como un desarrollo que "cumple con las necesidades del presente sin comprometer la capacidad de las generaciones futuras para satisfacer sus propias necesidades" (World Commission on Environment and Development, 1987). Reconoce que el desarrollo económico y social y la conservación del medio ambiente son interdependientes [Declaración de Río, Principio 4]. Está vinculado a los principios de equidad intergeneracional, que implica la protección del los ambientes naturales para las generaciones futuras, y de equidad intrageneracional, que hace énfasis en la necesidad de satisfacer las necesidades básicas de las generaciones actuales en todas circunstancias y en todas las regiones (Brown Weiss, 1993; [ICJ Nuclear Test Case, 1995, Weeramantry dissenting; ICJ Gabcikovo-Nagymaros, 1997, Weeramantry concurring; Minors Oposa, 1993]).

Los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) aprobados en 2015 establecen objetivos acordados a nivel mundial para disminuir la pobreza, garantizar la seguridad alimentaria, luchar contra el cambio climático y conservar la diversidad biológica. Ciertas aplicaciones de la biología sintética están destinadas a proporcionar un medio para alcanzar los objetivos de desarrollo sostenible. Por ejemplo, las aplicaciones diseñadas para luchar contra las especies invasoras podrían contribuir a los objetivos relacionados con la conservación terrestre y marina [ODS 14 y 15], mientras que las aplicaciones enfocadas a los vectores de enfermedades humanas, como los mosquitos, apoyan el logro de los objetivos en materia de salud y bienestar humanos, así como la disminución de la pobreza [ODS 1 y 3]. Al mismo tiempo, algunos de los riesgos asociados con la biología sintética podrían afectar el logro de estos objetivos de una manera diferente (ver Sección 2.2). Los beneficios y riesgos potenciales de la biología sintética se discuten en más detalle en los Capítulos 5 y 6.

2.2 Marcos de gobernanza pertinentes para los impactos de la biología sintética en la biodiversidad

La biología sintética abarca los sistemas normativos existentes, incluidos los sistemas jurídicos, consuetudinarios e industriales, a nivel internacional, regional, nacional y subnacional. Estos incluyen los marcos que rigen la evaluación y la gestión de los riesgos, la responsabilidad por daños, la propiedad intelectual y los derechos de propiedad, y la distribución de beneficios. La Tabla 2.1 proporciona un resumen de los regímenes jurídicos internacionales pertinentes.

Muchos de los marcos de gobernanza existentes fueron desarrollados en el contexto de la ingeniería genética "tradicional" y pueden tener que ser revisados con el fin de hacer frente a los desafíos derivados de la biología sintética (Wynberg & Laird, 2018). Estos problemas se abordan con profundidad en la Sección 2.3.

En esta sección se examinan en primer lugar los instrumentos jurídicos y los enfoques internacionales y nacionales en relación con la evaluación de riesgos, la responsabilidad, la propiedad intelectual y el acceso y la distribución de beneficios. A continuación se examinan brevemente las gobernanzas indígena, consuetudinaria y religiosa, seguida de la gobernanza por la industria y las comunidades de práctica.

Tabla 2.1 Marcos jurídicos Internacionales.

Instrumento Descripción Importancia para la biología sintética Convenio sobre la Diversidad Biológica Marco jurídico mundial sobre la Crea obligaciones para cada Parte de conservación, el uso sostenible gestionar los riesgos asociados a organismos (CDB) Aprobado en: 1992 y la distribución de los beneficios vivos modificados que podrían tener un de la biodiversidad Entró en vigor en: 1993 impacto negativo en la diversidad biológica Partes Contratantes: 196 (art. 8 (g)) y un marco para el acceso y la distribución de los beneficios relacionados con los recursos genéticos (art. 15). Protocolo de Cartagena sobre Bioseguridad Protocolo del CDB destinado Exige el intercambio de información referente del Convenio sobre la Diversidad Biológica al riesgo entre las Partes exportadoras e a garantizar la "transferencia, (Protocolo de Cartagena) manipulación y uso seguros de importadoras y proporciona directrices Aprobado en: 2000 sobre la metodología para las evaluaciones organismos vivos modificados del riesgo ambiental y consideraciones Entró en vigor en: 2003 resultantes de la biotecnología Partes Contratantes: 171 para la toma de decisiones. moderna que pueden tener efectos adversos sobre la diversidad biológica..." (art. 1) Proporciona los marcos nacionales Protocolo Suplementario de Nagoya-Protocolo suplementario que requieren medidas de respuesta Kuala Lumpur sobre Responsabilidad del Protocolo de Cartagena y Compensación del Protocolo de destinado a establecer normas y y la asignación de responsabilidad Cartagena sobre Bioseguridad (Protocolo procedimientos de responsabilidad civil en caso de daños resultantes de organismos vivos modificados provocados Suplementario) y compensación en relación con Aprobado en: 2010 los organismos vivos modificados por movimientos transfronterizos. Entró en vigor en: 2018 Partes Contratantes: 42 Protocolo de Nagoya sobre el Acceso a los Protocolo del CDB que proporciona Se aplica a los recursos genéticos que sirven Recursos Genéticos y la Distribución Justa de material de base para la investigación en un marco internacional para el biología sintética. Crea un marco de ABS y Equitativa de los Beneficios Derivados acceso a los recursos genéticos de su Utilización en el Convenio sobre la y la distribución de los beneficios basado en la trazabilidad y la transferencia Diversidad Biológica (Protocolo de Nagoya) derivados de su utilización de material que podría verse afectado por el uso de información digital sobre secuencias. Aprobado en: 2010 Entró en vigor en: 2014 Partes Contratantes: 105 Tratado Internacional sobre los Recursos Crea un sistema ABS que podría verse Régimen internacional reconociendo Fitogenéticos para la Alimentación y la los derechos soberanos sobre afectado por las nuevas técnicas que utilizan la información digital sobre secuencias y Agricultura (ITPGRFA) los recursos fitogenéticos para permiten el desarrollo de nuevas variedades de Aprobado en: 2001 la alimentación y la agricultura, Entró en vigor en: 2004 y estableciendo de un sistema plantas sin acceso al material genético original. Partes Contratantes: 144 multilateral para facilitar el acceso a las plantas incluidas en el Tratado y la distribución de sus beneficios Acuerdo sobre los Aspectos de los Acuerdo de la OMC por el que Proporciona un foro para los debates Derechos de Propiedad Intelectual se definen las obligaciones de en curso sobre la patentabilidad relacionados con el Comercio (ADPIC) concesión y respeto de patentes, de los recursos genéticos. Aprobado en: 1994 incluyendo las excepciones Entró en vigor en: 1995 para patentar plantas, animales Partes Contratantes: 164 y procesos biológicos

1	~4.		-		-4	_
-111	\sim	'ui	ш	еι	11	O
	~	-		٠.		_

Descripción

Importancia para la biología sintética

Convención sobre el Comercio Internacional de Especies Amenazadas de Fauna y Flora Silvestres (CITES)

Aprobado en: 1973 Entró en vigor en: 1975 Partes Contratantes: 183 Acuerdo Ambiental Multilateral que establece las normas y un sistema de concesión de permisos para el comercio de las especies incluidas en el Convenio Acoge debates relacionados con 1) los productos sintéticos que sustituyen o se parecen a los productos procedentes de una especie del comercio internacional incluida en las CITES; y 2) el estado de las especies genéticamente modificadas y la "de-extinción" en el marco de la CITES.

Convención de las Naciones Unidas sobre el Derecho del Mar

Aprobado en: 1982 Entró en vigor en: 1994 Partes Contratantes: 168 Codificación del derecho del mar, incluidas las actividades y los recursos en zonas ubicadas fuera de las jurisdicciones nacionales Proporciona la base para la negociación en curso del acuerdo internacional sobre la diversidad biológica marina en áreas situadas fuera de las jurisdicciones nacionales, incluida la distribución de los beneficios obtenidos de los recursos genéticos marinos.

Convención sobre la Prohibición del Uso Militar o Cualquier Otro Uso Hostil de Técnicas de Modificación Ambiental (ENMOD)

Aprobado en: 1976 Entró en vigor en: 1978 Partes Contratantes: 78 Instrumento multilateral que prohíbe el uso de técnicas de modificación del medio ambiente de carácter militar u hostil que tengan efectos generalizados, duraderos o graves Se aplica potencialmente al uso militar de las técnicas de biología sintética con el potencial de modificar de manera significativa los ecosistemas.

2.2.1 Evaluación y reglamentación del riesgo

La mayoría de los países tienen marcos normativos nacionales para la evaluación y la gestión del riesgo en relación con los organismos genéticamente modificados. El Protocolo de Cartagena requiere que las Partes "establezcan y mantengan mecanismos, medidas y estrategias apropiadas para regular, conducir y controlar los riesgos" relacionados con el uso, manejo y movimiento transfronterizo de organismos vivos modificados (OVM), incluidos "los posibles efectos adversos de los organismos vivos modificados en la conservación y el uso sostenible de la diversidad biológica" [Arts. 15 y 16]. Cuando los OVM se destinen a una introducción en el medio ambiente, la decisión de autorizar la importación debe basarse en una evaluación del riesgo y la aplicación de medidas de precaución [Arts. 7, 10(6), 15]. El anexo III del Protocolo describe la metodología de la evaluación del riesgo, incluyendo la determinación de los posibles efectos adversos, la evaluación de la probabilidad de los efectos, la consideración de las consecuencias de los efectos y la estimación del

riesgo global. También establece una lista de puntos a considerar, incluyendo las características del organismo receptor o parental, el organismo donante, el vector y el inserto o modificación, así como una comparación del organismo receptor u organismo parental no modificado con el modificado. Los reglamentos nacionales de bioseguridad pueden establecer que determinadas actividades requieren autorización previa o notificación, procedimientos de contención u otras formas de supervisión administrativa.

El Protocolo de Cartagena tiene 171 Partes
Contratantes, pero no fue ratificado por varios países
activos en biotecnología, como se ha mencionado
anteriormente. No obstante, muchos países cuentan
con una legislación en materia de bioseguridad, la cual
se ajusta total o parcialmente al marco de evaluación
de riesgos descrito en el Protocolo. En una búsqueda
en el Centro de Intercambios sobre Bioseguridad del
CDB y la base de datos jurídicos ECOLEX se encontró
que 131 países contaban con leyes nacionales sobre
evaluación y gestión de riesgos (Figura 2.1). Esto
incluye a países como Estados Unidos, Canadá
y Argentina que no son Partes del Protocolo.

131 países con legislación nacional sobre evaluación y gestión de riesgos



Figura 2.1 Países con legislación nacional sobre la evaluación y la gestión de los riesgos relacionados con los organismos genéticamente modificados. Este mapa muestra solo aquellos países cuyas leyes aparecen en la base de datos legal ECOLEX o en el Centro de Intercambios sobre Bioseguridad del CDB. Por lo tanto, si el país no está incluido en este mapa, no quiere decir que no dispone de un reglamento de bioseguridad. Adaptado de la Centro de Intercambios sobre Bioseguridad del CDB y ECOLEX.

La legislación nacional en materia de gestión de riesgos aplicable a la biología sintética puede incluir una serie de instrumentos jurídicos referentes a diferentes sectores y productos. Además de las normas específicas de bioseguridad, esto puede incluir una legislación que abarque el cultivo de plantas, la seguridad de los alimentos y los medicamentos, los plaguicidas, las sustancias tóxicas, las medidas sanitarias y fitosanitarias y la protección del medio ambiente. Algunos países pueden disponer de múltiples leyes que, potencialmente, cubren la biología sintética, como se discute a continuación.

2.2.1.1 Ámbito de aplicación de la supervisión reglamentaria

En la COP13, en México en 2016, las Partes del CDB señalaron que no estaba claro si algunos organismos de la biología sintética entrarían dentro de la definición de OVM bajo el Protocolo de Cartagena [Decisión 17 de la COP13, párr. 7]. También afirmaron que el

Protocolo de Cartagena y los marcos de bioseguridad existentes proporcionan un punto de partida para integrar la biología sintética, pero podría ser necesario actualizarlos y adaptarlos a los actuales y futuros desarrollos y aplicaciones, y pidieron al GEET sobre Biología Sintética que continúe deliberando sobre el tema [COP13 Decisión 17, párr. 6]. En 2017, el GEET llegó a la conclusión de que "la mayoría de los organismos vivos ya desarrollados o actualmente en investigación y desarrollo mediante técnicas de biología sintética, incluidos los organismos portadores de impulsores genéticos modificados, estaban incluidos en la definición de OVM según el Protocolo de Cartagena" (Ad Hoc Technical Expert Group on Synthetic Biology, 2017, párr. 28). En noviembre de 2018, la COP14 de la CDB alargó el mandato del GEET, hizo énfasis en la necesidad de evaluaciones de riesgo caso por caso antes de considerar la liberación en el medio ambiente de organismos portadores de impulsores genéticos modificados, y reconoció que el desarrollo de directrices específicas

sobre dichas evaluaciones de riesgo podría ser útil [COP / 14 / L. 31, párrafo 9 (a), 10].

Los regimenes reguladores nacionales adoptan distintos criterios para abordar el ámbito de aplicación. A menudo se discuten en términos de enfoques de "producto" o "proceso". Un enfoque de "producto" significa que la supervisión es definida por ciertas características del producto que potencialmente representa un riesgo, independientemente de los procesos con los que se generó el producto, mientras que un enfoque de "proceso" significa que el producto sujeto a supervisión se define por su proceso de generación. Los Estados Unidos, Argentina, Canadá, Filipinas y Bangladesh han sido categorizados por tener enfoques de producto, mientras que Brasil, la India, China, Bolivia, Australia, Burkina Faso, la UE y Nueva Zelanda se han considerado como utilizando un enfoque de proceso (Ishii y Araki, 2017). En realidad, los reglamentos basados en un enfoque de producto suelen fundamentarse en distinciones basadas en procesos, y los enfoques basados en procesos suelen considerar una combinación de factores basados en productos y procesos. Por lo tanto, se ha cuestionado la utilidad de la dicotomía entre producto y proceso (Kuzma, 2016).

Los Estados Unidos aplican lo que con frecuencia se considera un enfoque de producto en virtud de la Ley de Protección de Plantas (PPA), la Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas, la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, y la Ley de Control de Sustancias Tóxicas (Bergeson et al., 2015). Sin embargo, en algunos casos, las agencias pueden tener en cuenta el proceso en su toma de decisiones. Por ejemplo, las solicitudes de permisos para la introducción de plagas de plantas modificadas genéticamente requieren una "descripción detallada de la biología molecular del sistema (por ejemplo, donante-receptor-vector) que se utiliza o se utilizará para producir el artículo regulado" [US 7 CFR 340.4] (Kuzma, 2016). La Ley de Control de Sustancias Tóxicas se aplica a los microorganismos genéticamente modificados definidos como "intergenéricos" pero no a los microorganismos modificados física o químicamente (Wozniak et al., 2013). Asimismo, la Agencia de Administración de

Alimentos y Medicamentos (FDA, por su sigla en inglés) regula los animales genéticamente modificados bajo las disposiciones de las "nuevas drogas animales" de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, considerando los métodos e instalaciones de fabricación en su proceso de evaluación (FDA, 2017b). Se ha afirmado que la combinación de los enfoques de productos y procesos puede abrir la puerta a que la industria presione por cualquier enfoque que se adapte a sus intereses. De acuerdo con Kuzma, "irónicamente, los mismos desarrolladores de ingeniería genética que una vez afirmaron que el proceso de ingeniería genética no importaba para fines regulatorios ahora están argumentando que los cambios en el proceso de ingeniería justifican un control regulatorio más flexible" (Kuzma, 2016, p. 166).

Asimismo, Canadá basa su enfoque regulador en las características de los productos genéticamente modificados, incorporados en su marco general para la regulación de los "nuevos productos". El desencadenante de la supervisión normativa de los productos destinados a ser introducidos en el medio ambiente es la "novedad", ya sea que surja de la modificación genética o de otras técnicas, aunque la determinación de la "novedad" pueda conllevar consideraciones de proceso (Montpetit, 2005; McHughen, 2016). Por ejemplo, el Reglamento de Alimentos y Medicamentos define un "nuevo alimento" como "un alimento que se deriva de una planta, animal o microorganismo que haya sido modificado genéticamente de tal manera que ... una o más características de la planta, animal o microorganismo ya no caen dentro del rango anticipado para esa planta, animal o microorganismo" [Reglamento de Alimentos y Medicamentos del Canadá B. 28.001]. El Reglamento de Semillas define un "nuevo rasgo" como aquel que "no es sustancialmente equivalente, en términos de su uso específico y seguridad tanto para el medio ambiente como para la salud humana, a cualquier característica de una población distinta y estable de semillas cultivadas de la misma especie en Canadá" [Reglamento de Semillas 107(1)]. La prueba de la "equivalencia substancial" ha planteado críticas de ambigüedad y susceptibilidad a la supervisión regulatoria (Moran, Ries & Castle, 2009). Otros han elogiado el desencadenante de la "novedad" como

más práctico y científicamente más sólido que otros enfoques regulatorios (McHughen, 2016).

En contraste, la UE aplica lo que se considera un enfoque de proceso, en virtud del cual el proceso de modificación genética de un organismo es el principal desencadenante de la supervisión. Un organismo genéticamente modificado (OGM) se define como un organismo "en el que el material genético ha sido modificado de una manera que no se produce naturalmente mediante el apareamiento y/o recombinación natural" (2001/18/CE Arte, 2(2)). Esta definición implica que la aplicación de la técnica de recombinación debe resultar en un organismo cambiado, y por lo tanto en un producto modificado (Callebaut, 2015). Ciertas técnicas se enumeran como siendo, entre otras cosas, de modificación genética. Se considera que incluyen no solo la transferencia de genes entre especies (transgénesis), sino también la reorganización de genes dentro de una especie (cisgénesis) [Caso ECJ 528/16, 2018, párrafos. 27-38].

2.2.1.2 Etapas y requisitos reglamentarios

La mayoría de los sistemas reglamentarios requieren autorización previa para ciertos tipos de ingeniería genética o liberación de OGM en el medio ambiente. En el caso de las actividades consideradas de riesgo bajo o insignificante, las obligaciones de información o las notificaciones se utilizan como forma de supervisión más indulgente. Los usos de la biología sintética a menudo están sujetos a regulación y monitoreo paso a paso, o por etapas, en diferentes niveles, desde el laboratorio hasta la implantación y liberación total del organismo, incluyendo otras etapas, como los ensayos confinados sobre el terreno (Figura 2.2). Por ejemplo, la Directiva 2001/18 de la Unión Europea

establece un enfoque gradual para la introducción de un OGM en el medio ambiente, con evaluación obligatoria de sus efectos en la salud humana y el medio ambiente en cada etapa. El punto 24 del preámbulo explica esto de la siguiente manera:

La introducción de un OGM en el medio ambiente debe llevarse a cabo de acuerdo con el principio de "paso a paso". Esto significa que la contención de los OGM se reduce y la escala de liberación se incrementa gradualmente, paso a paso, pero solo si la evaluación de los pasos anteriores en términos de protección de la salud humana y el medio ambiente indica que el siguiente paso puede ser tomado.

Del mismo modo, en Canadá, las plantas con características nuevas, incluidas las plantas modificadas genéticamente, deben pasar por múltiples etapas regulatorias para ser aprobadas para su posterior liberación en el medio ambiente. Las etapas incluyen, según proceda: la importación (sujeta a permiso), el uso confinado en laboratorio o invernadero (sujeto a directrices de bioseguridad), la liberación confinada en el medio ambiente (sujeta a condiciones de gestión de riesgos), la liberación no confinada en el medio ambiente (sujeta a evaluación, gestión y seguimiento de riesgos), el registro de variedades y la comercialización ([http:// www.inspection.gc.ca/plants/plants-with-novel-traits/eng/1300137887237/1300137939635]).

Las herramientas de supervisión distinguen normalmente entre los OGM producidos o usados en confinamiento y los OGM liberados en el medio ambiente (Prabhu, 2009). Por ejemplo, la legislación japonesa hace una distinción entre "Uso de Tipo 1" y "Uso de Tipo 2" donde un "Uso de Tipo 2" describe un uso en el cual se toman medidas para evitar la



Figura 2.2 Etapas típicas en la regulación del riesgo aplicable a la biología sintética.

liberación fuera de la instalación, y un "Uso de Tipo 1" se refiere a cualquier otro uso en el cual no se toman dichas medidas. El Uso de Tipo 1 requiere la determinación ministerial de que el uso no tendrá efectos adversos si se siguen los procedimientos aprobados, mientras que el Uso de Tipo 2 sólo requiere confirmación de las medidas de confinamiento [Japón, Ley Número 97 de 2003, arts. 4 al 15].

En algunos casos, las áreas en que pueden liberarse los OGM están restringidas. En la Unión Europea, incluso si una planta modificada genéticamente fue autorizada para el mercado europeo, los Estados miembros tienen la posibilidad de "excluir" o cerrar áreas, e incluso países enteros, a la liberación (Winter, 2016a) [2001/18/CE Art.26b]. Además, las leves de protección de la naturaleza, protección de las semillas y otras leyes pueden impedir la liberación de OGM en áreas específicas. Por ejemplo, en un área bajo protección especial de la naturaleza, la introducción de OGM puede ser categóricamente excluida por razones de mantenimiento de sitios de referencia libres de OGM, o de preservación de la naturaleza prístina. En Alemania y otros Estados, los agricultores han acordado declarar ciertas regiones cómo libres de OGM (GMO Free Europe, 2016).

2.2.1.3 Factores para la evaluación de riesgos

Al evaluar el riesgo, los responsables nacionales de la toma de decisiones pueden estar legalmente obligados o autorizados a tener en cuenta distintos factores. Las leyes de muchos países establecen órganos administrativos y les otorgan poderes discrecionales de supervisión [véase, por ejemplo, (Saegusa, 1999); Leyes de Protección de la Naturaleza de Nordrhein-Westfalen s. 54]. Las leyes de otros países establecen criterios materiales para la supervisión en un esfuerzo por vincular a los encargados de tomar decisiones administrativas y proporcionar seguridad jurídica a los explotadores [véase, por ejemplo, Directiva 2001/18/CE de la Unión Europea, Artículo 4; Ley Alemana de Ingeniería Genética, sección 16]. Normalmente, las leyes estipulan que se deben tener en cuenta las repercusiones sobre la salud humana y el medio ambiente.

Además, algunos países incluyen cuestiones socioeconómicas, así como los impactos en las comunidades indígenas y locales. El Artículo 26 del Protocolo de Cartagena indica que:

Las Partes, al adoptar una decisión sobre la importación con arreglo a las medidas nacionales que rigen la aplicación del presente Protocolo, podrán tener en cuenta, de forma compatible con sus obligaciones internacionales, las consideraciones socioeconómicas resultantes de los efectos de los organismos vivos modificados para la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica, especialmente en relación con el valor que la diversidad biológica tiene para las comunidades indígenas y locales.

Existen muchas consideraciones socioeconómicas que podrían ser relevantes para la regulación de la biotecnología, y las formas en que se toman en cuenta varían de un país a otro (Ludlow, Smyth & Falck-Zepeda, 2014). Por ejemplo, unos argumentos sostienen que el uso de la biotecnología puede impulsar un cambio en las prácticas agrícolas, e incluso influir en el cambio de regiones enteras de una agricultura campesina sostenible a una agricultura industrializada, como se ha observado en Argentina y en otros países (Robin, 2010). Este tipo de impacto socioeconómico podría ser tomado en cuenta en sistemas como el de la UE, que considera los efectos en el cultivo, la gestión y las técnicas de cosecha.

En algunos países, también se consideran los valores morales en la regulación del riesgo. Polonia, por ejemplo, se refirió a las creencias religiosas de su población para prohibir el cultivo de plantas modificadas genéticamente, aunque la Comisión había autorizado previamente la comercialización de dichas plantas. El Tribunal de Justicia Europeo estimó que la razón no estaba suficientemente fundamentada [Caso C-165/08 del TJE, apartados 57-59].

2.2.1.4 Sopesar los riesgos frente a los beneficios

Muchos marcos de evaluación de riesgos no permiten el análisis de los beneficios. Algunos sistemas legales, incluyendo el de la UE, cuentan con sistemas separados para la evaluación del riesgo, que no considera los costos ni la gestión del riesgo, y la gestión del riesgo, que puede considerar los costos regulatorios y otras cuestiones, dependiendo del redactado de la ley aplicable (Winter, 2016b).

Los Estados Unidos aplican un análisis costosbeneficios en muchos, pero no en todos los procesos de toma de decisiones ambientales. Al examinar los plaguicidas, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA, por su sigla en inglés) considera los costos económicos, sociales y ambientales para determinar si los efectos adversos sobre el medio ambiente son "irrazonables" (NASEM, 2016b). Por otro lado, al determinar la seguridad de los aditivos alimentarios, la FDA solo puede considerar si existe una "certeza razonable de que no existe ningún daño", y puede no tener en cuenta ningún otro factor (NASEM, 2016b). Se ha propuesto el análisis costos-beneficios como una alternativa al principio de precaución para orientar a quienes toman las decisiones y asegurar los mejores resultados, teniendo en cuenta todos los posibles beneficios y riesgos (Sunstein, 2005).

Existen diferentes metodologías para considerar los riesgos y beneficios. Un ejemplo se puede encontrar en el reglamento de productos químicos de la UE [1907/06 "REACH"]. Según el artículo 60, es posible autorizar la comercialización de una sustancia, incluso si se considera muy peligrosa o no adecuadamente controlada, "si se demuestra que los beneficios socioeconómicos superan al riesgo para la salud humana o del medio ambiente derivado del uso de la sustancia y si no existen sustancias o tecnologías alternativas adecuadas". Este es un tipo de enfoque orientado al riesgo, que permite que los beneficios superen cualquier riesgo, incluso uno considerado como grave. Otros sistemas son reacios al riesgo, lo que permite que solo los riesgos residuales sean superados por los beneficios (Winter, 2016b). Aquellos Estados que permiten valorar los riesgos y beneficios de los productos de la biología sintética deben considerar cómo definir los beneficios. El reglamento sobre productos químicos de la UE sugiere una amplia gama de factores, incluidos los intereses económicos

de los proveedores, el empleo, la demanda de los consumidores, los beneficios para la salud humana y del medio ambiente, entre otros. [Anexo XVI del Reglamento REACH]. Otros enfoques limitarían los beneficios a valores de uso justificables que se expresan en términos cualitativos en lugar de a través de precios de mercado o precios basados en encuestas (Ackerman & Heinzerling, 2004; Winter, 2018).

La COP del CDB en 2016 invitó a las partes "de acuerdo con su legislación o circunstancias nacionales aplicables, a tener en cuenta, según proceda, las consideraciones socioeconómicas, culturales y éticas a la hora de identificar los posibles beneficios y los potenciales efectos adversos de los organismos, componentes y productos resultantes de las técnicas de biología sintética en el contexto de los tres objetivos de la Convención" [CBD COP13 Decisión 7, 2016]. El presente estudio describe ciertas formas en que la biología sintética puede tener como objetivo crear beneficios para la conservación de la biodiversidad y su uso sostenible (Capítulo 5) y beneficios socioeconómicos para la salud humana (Capítulo 6), así como posibles consecuencias negativas. Por ejemplo, el efecto de un nuevo producto (como la vainillina "natural" producida mediante el uso de la biología sintética) en las cadenas de suministro existentes (como las cadenas de suministro de vainilla en Madagascar) puede tener que compararse con los beneficios socioeconómicos de la producción sintética (Capítulo 6).

Otro componente de la valoración riesgos-beneficios es el ensayo de alternativas, para determinar cuál podría lograr el beneficio previsto con los riesgos ambientales más bajos. Por ejemplo, al evaluar una propuesta de modificación de un mosquito para erradicar la malaria humana, los encargados de tomar decisiones tendrían que considerar alternativas como la vacunación y el uso de plaguicidas. Bajo este concepto, no sería necesario evaluar el valor de las vidas humanas salvadas y compararlas con la pérdida de biodiversidad. Puede ser suficiente examinar cuáles de las alternativas, la técnica de biología sintética o la aplicación de productos químicos, tienen impactos menos perjudiciales en el medio ambiente (Winter, 2018).

Recuadro 2.1 Evaluación del riesgo ambiental en la UE

La evaluación de los riesgos ambientales (ERA) exigida por la Directiva de la UE sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente se define como "la evaluación de los riesgos para la salud humana y del medio ambiente, ya sean directos o indirectos, inmediatos o retardados, que la liberación intencional o la comercialización del OGM pueden plantear, realizada de conformidad con el Anexo II" [Directiva 2001/18/CE de la UE, arts. 2(8), 4(2)]. En relación con las plantas agrícolas, un Documento de Orientación de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) distingue entre siete vías de posible impacto (EFSA, 2010):

La persistencia e invasividad de la planta genéticamente

- modificada, o sus parientes compatibles, incluyendo la transferencia de genes de planta a planta
- La transferencia de genes de planta a microorganismo
- La interacción de la planta genéticamente modificada con los organismos objetivo.
- La interacción de la planta genéticamente modificada con los organismos no-objetivo.
- El impacto de técnicas de cultivo, manejo y cosecha específicas²
- Los efectos en los procesos biogeoquímicos
- Los efectos sobre la salud humana y animal

Cada vía específica debe evaluarse siguiendo las seis fases de la ERA [Directiva de la UE 2001/18 / CE, Anexo II, sección C.2].

Etapa 1

Identificación de las características que puedan causar efectos adversos.

Etapa 2

Evaluación de las posibles consecuencias de cada efecto adverso, si se produce.

Etapa 3

Evaluación de la probabilidad de ocurrencia de cada efecto adverso potencial identificado

Etapa 4

Estimación del riesgo planteado por cada característica identificada del o de los OGM

Etapa 5

Aplicación de estrategias de gestión para riesgos derivados de la comercialización o liberación deliberada del o de los OMG

Etapa 6

Determinación del riesgo general del o de los

Figura 2.3 Seis etapas de la evaluación del riesgo ambiental de la UE. Adaptado de la Directiva 2001/18/CE.

De conformidad con el reglamento de la UE, se deben presentar y considerar diferentes tipos de información en la evaluación del riesgo, incluyendo información a nivel molecular y celular, a nivel del organismo, a nivel de la población, y a nivel de los ecosistemas, así como información técnica. La información debe indicar cómo el organismo donante difiere del organismo receptor en términos de funciones, reproducción, diseminación, supervivencia, entre otros. [Directiva 2001/18/CE de la UE, Anexo III].

2.2.1.5 Metodologías de evaluación del riesgo

La metodología de evaluación del riesgo tiene una estructura común en todos los sistemas nacionales,

pero difiere un poco en términos de profundidad y amplitud del análisis (Paoletti et al., 2008). Uno de los ejemplos más detallados es la metodología de Evaluación del Riesgo Ambiental de la UE (Recuadro

² Un ejemplo de estos efectos sobre las prácticas de cultivo incluiría el cambio de regiones enteras de una agricultura campesina sostenible a una agricultura industrializada, como se ha observado, por ejemplo, en Argentina (Robin, 2010).

2.1). La mayoría de las metodologías de evaluación de riesgos se basan en dos componentes principales: (1) la evaluación de los efectos previstos e imprevistos, incluyendo la probabilidad y la magnitud potencial de los efectos, y (2) una comparación del producto modificado con las contrapartes existentes (Paoletti et al., 2008). Al evaluar los posibles efectos, los encargados de tomar decisiones pueden tener en cuenta la información relativa, entre otras cosas, a la toxicidad, la persistencia y la transferencia de genes, y evaluar los posibles efectos previstos e imprevistos sobre las poblaciones objetivo y no-objetivo, así como los efectos sociales y culturales conexos. La comparación del producto modificado con las contrapartes es fundamental para la evaluación del riesgo.

Muchos países eximen a los productos de una evaluación de riesgos cuando estos cuentan con un historial de uso seguro. Tradicionalmente la comparación ha sido entre productos modificados y "naturales", pero como la modificación genética se vuelva más común, la definición de "convencional" podría cambiar (Paoletti et al., 2008; Pauwels et al., 2013).

2.2.1.6 Seguimiento

La legislación puede prever el seguimiento de las actividades reguladas. Los Estados Unidos proporcionan autoridad de supervisión posterior a la comercialización a múltiples organismos en relación con los productos biotecnológicos. La FDA exige informes de los fabricantes y realiza evaluaciones de riesgo e inspecciones de seguridad posteriores a la comercialización en relación con medicamentos animales, alimentos y otros productos biotecnológicos. (NASEM, 2017b). La EPA está obligada a reevaluar los productos pesticidas cada 15 años, aunque en la práctica ha estado reevaluando los productos biotecnológicos cada 5 o 6 años. En contraste, los organismos genéticamente modificados que podrían actuar como plagas de plantas pueden ser liberados sobre la evidencia de que es poco probable que representen un riesgo, en cuyo caso hay poca supervisión o seguimiento (NASEM, 2017b).

Según la legislación de la UE, los requisitos de control son diferentes dependiendo de si un OGM se libera experimentalmente en el medio ambiente, o si se introduce al mercado con posterior liberación general. En este último caso, por ejemplo, el operador está obligado a cumplir las condiciones de autorización, en particular con respecto al sistema de seguimiento, y a informar continuamente a la autoridad competente sobre incidentes inesperados durante la introducción en el mercado o la liberación en el medio ambiente, ya sea mediante observaciones generales o específicas del caso. Asimismo, la autoridad competente está obligada a supervisar el seguimiento e intervenir en caso de presentarse alguna emergencia [Directiva 2001/18/CE de la UE Artículo 20]. Sin embargo, se ha comprobado que los requisitos de seguimiento no se aplican adecuadamente en la práctica, y que es necesario revisarlos para producir información más utilizable desde un punto de vista científico (Züghart et al., 2011).

2.2.2 Responsabilidad

Los sistemas legales nacionales e internacionales pueden prever la responsabilidad por daños ambientales atribuibles a la biología sintética. Como se describe en la Sección 2.1.2, existe un principio legal internacional de la responsabilidad del Estado por daños a nivel internacional. Sin embargo, hay pocos marcos internacionales que prevean explícitamente la responsabilidad, ya sea por parte de los Estados o por parte de los operadores, en el contexto de la bioseguridad. En el Protocolo Suplementario de Nagoya-Kuala Lumpur sobre Responsabilidad y Compensación [Protocolo Suplementario] del Protocolo de Cartagena pide a los Estados que establezcan marcos nacionales de responsabilidad en casos de daños ambientales causados por organismos genéticamente modificados. De acuerdo con el Protocolo Suplementario, las Partes deben exigir a los operadores que adopten determinadas medidas en caso de daños, entre ellas informar a la autoridad competente, evaluar los daños y adoptar medidas razonables para restaurar la biodiversidad afectada [Art. 2, 5]. En caso de que el operador no adopte las medidas de respuesta adecuadas, la autoridad competente podrá implementar dichas medidas y recuperar del operador los costes asociados. Los

Estados también deberían establecer normas y procedimientos que regulen los daños, incluyendo, según corresponda, la responsabilidad civil. Las partes podrán aplicar las normas y procedimientos generales existentes sobre responsabilidad civil o elaborar normas y procedimientos específicos. En cualquier de los dos casos, de acuerdo con el Protocolo, tomarán en consideración, según proceda, a) el daño, b) la norma de responsabilidad (estricta o basada en la culpa), c) la canalización de la responsabilidad y d) al derecho a presentar recursos. El Protocolo Suplementario prevé muy pocas obligaciones vinculantes en materia de responsabilidad civil y, hasta la fecha, solo cuenta con 42 Partes Contratantes.

Los instrumentos jurídicos europeos aplican un principio de responsabilidad objetiva, o sin culpa, por daños al medio ambiente derivados de determinadas actividades peligrosas. El Convenio Europeo sobre Responsabilidad Civil por Daños Resultantes de Actividades Peligrosas para el Medio Ambiente [Convenio de Lugano] impone responsabilidad al operador de una actividad peligrosa por cualquier daño causado por la actividad, independientemente de la culpa [art. 6]. Las actividades peligrosas son aquellas que crean un riesgo significativo para el hombre, el medio ambiente o la propiedad e incluyen la producción, el almacenamiento, la eliminación o la liberación de organismos genéticamente modificados [art. 2]. La Directiva de Responsabilidad de la UE aplica la responsabilidad objetiva a los daños ambientales causados por un conjunto de actividades mencionadas "con el fin de inducir a los operadores a adoptar medidas y desarrollar prácticas para mejorar los riesgos de daños ambientales de modo que se reduzca su exposición a responsabilidades financieras" [Párrafo 2 del Preámbulo, art. 3 (1) (a)]. Las actividades mencionadas incluyen: "Cualquier uso confinado, incluyendo el transporte, que implique la utilización de microorganismos modificados genéticamente" y "cualquier liberación intencional en el medio ambiente, transporte y comercialización de organismos modificados genéticamente" [Anexo III (10 y 11)].

En Tanzania, el Reglamento de Bioseguridad de 2009 establece una responsabilidad estricta en relación con los OGM, incluyendo los organismos sintéticos [§ 3]. El Reglamento dice:

Toda persona o su agente que importe, transporte, utilice de forma contenida o confinada, libere o realice cualquier actividad relacionada con los OMG o sus productos o coloque en el mercado un OMG será estrictamente responsable de cualquier daño, perjuicio o pérdida causados directa o indirectamente por dichos OMG o sus productos o cualquier actividad relacionada con los OMG [§ 56(1)].

El daño al medio ambiente o a la diversidad biológica se incluye explícitamente como un tipo de daño cubierto por esta disposición [§ 56(2)]. En estos casos, la indemnización incluye el costo de la restauración y el costo de las medidas preventivas, cuando proceda [§ 56(4); 58]. También se aplica a los daños o perjuicios causados a "la economía, los principios sociales o culturales, los medios de sustento, los sistemas de conocimiento indígenas o las tecnologías indígenas" [§ 59]. El Reglamento obliga a los operadores a contratar una póliza de seguro por responsabilidad civil [§ 35 (1)].

Los daños causados por la biología sintética podrían dar lugar a una responsabilidad civil en virtud de los principios del derecho consuetudinario de agravio, o delito de derecho civil. Por ejemplo, la introducción de organismos modificados en una propiedad privada podría dar lugar a una denuncia por molestia o invasión (Strauss, 2012). En los Estados Unidos y Canadá, los agricultores han entablado demandas contra empresas biotecnológicas alegando una contaminación de sus campos con cultivos genéticamente modificados, resultando en una producción menos valiosa o en la imposibilidad de obtener una acreditación ecológica (Rodgers, 2003). Para entablar una demanda por daños ambientales a raíz de la biología sintética, los demandantes tendrían que demostrar su posición, la causalidad y el daño, así como la responsabilidad por culpa o responsabilidad objetiva. Cada uno de estos elementos puede representar un reto en el contexto de la biología sintética. Cuando el daño afecta más a un interés ambiental que a una persona particular, puede ser difícil demostrar su legitimidad. Algunos de los daños potenciales de la biología sintética están extremadamente atenuados, e incluso cuando podría ser posible demostrar una causalidad, puede no haber un vínculo causal suficientemente estrecho entre la actividad y el daño para demostrar la responsabilidad.

La responsabilidad basada en la culpa puede ser muy difícil de probar e ineficaz. Así, si se produce un daño importante a pesar de implementarse las mejores prácticas de seguridad, el costo puede recaer en el Estado. Por lo general, la responsabilidad objetiva está reservada para actividades especialmente peligrosas o mencionadas en la legislación, y puede no estar disponible para los daños causados por la biología sintética en muchas jurisdicciones.

2.2.3 Propiedad intelectual

Existen diferencias en la manera en que los países gestionan los inventos y los descubrimientos relacionados con los recursos genéticos. Esto puede promover o limitar el desarrollo o uso de la biología sintética en la conservación. Si bien las decisiones en materia de propiedad intelectual se toman principalmente a nivel nacional y regional, el derecho internacional, incluyendo los tratados bilaterales sobre comercio y propiedad intelectual, ha desempeñado un papel importante, por ejemplo, mediante la armonización de los derechos de patentes y variedades vegetales.

En general, los países industrializados permiten la patentabilidad de genes y secuencias genéticas (Kumar & Rai, 2007). Por ejemplo, en 1998, la legislación armonizada sobre patentes de la UE referente a invenciones biotecnológicas, aunque excluyó el descubrimiento de un gen o una secuencia genética de la patentabilidad, permitió que un gen aislado o una secuencia de gen constituyera una invención patentable, si cumplía otros criterios de patentabilidad. En los Estados Unidos, una reciente decisión de la Corte Suprema dictó que el ADN genómico aislado no es patentable, fundamentándose en la excepción de la ley de la naturaleza a la patentabilidad [Association for Molecular Nevis v Myriad Genetics, Inc]. Sin embargo, el Tribunal Supremo sostuvo que las moléculas no naturales pueden ser patentadas, lo que podría limitar el impacto de la investigación en campos como el de la biología sintética (Holman, 2014). Los países en desarrollo, por ejemplo en América Latina, tienden a no permitir la patentabilidad de genes o secuencias genéticas (Bergel, 2015). Por ejemplo, en Brasil, el material biológico, incluido el genoma o el

germoplasma de organismos vivos, encontrado en la naturaleza o aislado de ella, no se considera una invención [Ley de Propiedad Industrial, Art. 10].

La propiedad intelectual de los organismos, incluyendo los genéticamente modificados, también es abordada de manera diferente por distintos Estados. Mientras que Estados Unidos establece derechos de patente sobre plantas y animales bajo ciertas condiciones (Rimmer, 2008), la UE permite patentar microorganismos pero excluye patentar variedades vegetales y animales [Normativa de la UE 98/44/EC Art. 4; Reglamento (EC) 2100/94 Art. 1]. En la UE, la propiedad intelectual de las variedades vegetales solo es posible bajo forma de protección de variedades vegetales. Se permite a los agricultores seguir propagando sus plantas y desarrollar nuevas variedades (exenciones para agricultores y criadores) [Reglamento (CE) Número 2100/94, Arts. 13 y 14]. La UE no contempla derechos de propiedad intelectual sobre los animales, por lo que, en la práctica, la protección del secreto comercial se utiliza como sustituto [Normativa de la UE 98/44/ EC Art. 4 (1) (1); Winter, 2016]. Esto significa para los productos de la biología sintética que, por ejemplo, el mosquito vector de la malaria diseñado para no ser reproductivo (Caso de estudio 6) sería patentable en los Estados Unidos, pero no en la UE. El castaño diseñado para ser resistente a las plagas (Caso de estudio 4) sería patentable y podría ser candidato a la protección de las variedades vegetales en los Estados Unidos, pero solo podría optar para la protección de las variedades vegetales en la UE. Los microorganismos modificados serían patentables en ambos sistemas. Los métodos de producción vegetal y animal también son patentables. Sin embargo, la UE prevé exclusiones si los procesos son "esencialmente biológicos" [Normativa de la UE 98/44/EC Art. 4 (1) (2)].

Los defensores de la protección de la propiedad intelectual la consideran como una herramienta indispensable para promover la innovación en biología sintética (Calvert, 2012). J. Craig Venter, cofundador de Synthetic Genomics, considera la propiedad intelectual como fundamental para "una industria de ciencia y biotecnología vital y sólida" (Nelson, 2014). Otros, en el campo de la biología sintética, se preocupan por los impactos negativos de la

propiedad intelectual y abogan por una innovación más abierta, en línea con las experiencias en los campos de la ingeniería y las ciencias informáticas. Para los defensores de la innovación abierta, la propiedad intelectual en el contexto de la biología sintética puede crear una "tormenta perfecta" (Rai & Boyle, 2007). Al igual que en otros ámbitos, las patentes pueden ser demasiado generalizadas (por ejemplo, las patentes fundacionales) o demasiado limitadas (por ejemplo, las marañas de patentes), cosa que reprime la innovación (Martin, 2008; Winter, 2016b).

La transparencia en biología sintética a menudo se adopta también como un principio fundamental, aunque tal principio no siempre se interpreta de la misma manera (Calvert, 2012). Varias iniciativas se encuentran promoviendo los bienes comunes de la biología sintética. Por ejemplo, el registro iGEM de Componentes Biológicos Estándar es una colección creciente de componentes genéticos a las que se puede acceder para elaborar dispositivos y sistemas de biología sintética (Sección 6.6). Este registro es una comunidad abierta con una filosofía de "obtener y dar" (y compartir)". Los usuarios obtienen componentes, muestras, datos y herramientas y devuelven las nuevas piezas que han elaborado. También comparten experiencias en el seno de una comunidad abierta.

Los comentaristas han comparado estos esfuerzos con el modelo de software de código abierto, como una alternativa a los derechos de propiedad (Kumar & Rai, 2006). Sin embargo, a diferencia del software, los derechos de autor no se aplican a los productos de biología sintética. Por otra parte, la modularidad de la biología sintética hace difícil mediar cómo sus componentes son compartidos y re-compartidos (Pottage & Marris, 2012). Como resultado, la Fundación BioBricks, creada en 2006, ha desarrollado herramientas como el Acuerdo Público de BioBricks y OpenMTA, que facilitan el acceso a los componentes de la biología sintética como recurso de acceso público, pero imponen a los usuarios la obligación de "devolver" los productos derivados al fondo común. Esto se debe, en parte, a la incertidumbre en cuanto al actual estatus de propiedad de los componentes, pero también a un reconocimiento de que diferentes formas de propiedad pueden no sólo coexistir en la biología

sintética, sino también contribuir a una prosperidad mutua (Calvert, 2012; Pottage & Marris, 2012).

En términos de derechos de propiedad intelectual, la biología sintética se ha caracterizado como una pugna entre enfoques abiertos y de propiedad. Puede ser que tal dicotomía no sea tan clara, sino que herramientas como el Acuerdo Público de BioBricks y OpenMTA estén conduciendo a una "ecología diversa" de sistemas abiertos y de propiedad (Calvert, 2012; Grewal, 2017). Las patentes podrían tener un papel en tal sistema, especialmente para invenciones más complejas. Como se explica en Nature a través de una analogía con Lego, "los ladrillos serían gratuitos, pero un diseño para un cohete complejo hecho de cientos de piezas de Lego sería patentable" (Nelson, 2014).

La propiedad intelectual también puede ser una de las herramientas utilizadas para proteger los bienes comunes de la biología sintética. Ya que los productos de la biología sintética no tienen protección de derechos de autor, puede ser posible crear bienes comunes basados en patentes, como el establecido por el grupo Innovación Biológica para una Sociedad Abierta (BIOS). El costo puede ser un factor limitante (Kumar & Rai, 2006). Se pueden desarrollar sistemas sui géneris de propiedad intelectual, como los que se han implementado para las variedades vegetales, las bases de datos y, en algunos países, los conocimientos tradicionales. Los contratos también pueden utilizarse para garantizar el acceso a los componentes de la biología sintética y, posiblemente después de algún tiempo, a los productos resultantes.

2.2.4 Acceso y distribución de beneficios

El CDB reconoce que los derechos soberanos de los países sobre los recursos naturales se extienden a los recursos genéticos, y el acceso a esos recursos está sujeto a la autoridad y la reglamentación nacional. El Protocolo de Nagoya del Convenio sobre la Diversidad Biológica afirma que estos derechos soberanos implican el derecho a regular el acceso a los recursos genéticos y negociar los términos para la distribución justa y equitativa de los beneficios de su uso. Ambos instrumentos reconocen los derechos de los detentores

de conocimientos tradicionales relacionados con los recursos genéticos para proporcionar la aprobación e involucrarse en el uso de esos conocimientos, así como para compartir los beneficios resultantes. Estas disposiciones son pertinentes para la biología sintética en la medida en que se basan en recursos genéticos a los que se accede para su uso (UN CBD, 2015).

Según el protocolo de Nagoya, el acceso a los recursos genéticos debe basarse en un consentimiento previo e informado y en condiciones mutuamente convenidas, con sujeción a los requisitos legislativos y reglamentarios establecidos por los países a los que se acceda. Muchos países, entre ellos, por ejemplo, el Reino Unido y Alemania, han decidido no aplicar restricciones al acceso a sus propios recursos, aunque, como se describe a continuación, estos países tienen requisitos sobre el cumplimiento de las normas de acceso en otros países. Sin embargo, un número cada vez mayor de países ha establecido marcos nacionales para regular el acceso a los recursos genéticos dentro de sus territorios.

La propiedad de los recursos genéticos se define en las leyes y reglamentos nacionales. La mayoría de los países que han aplicado marcos nacionales para el acceso y la distribución de beneficios distinguen entre los recursos biológicos, generalmente propiedad de personas privadas o públicas, y los recursos genéticos, generalmente propiedad del Estado [absch. cbd.int]. En algunos países, como en Sudáfrica, el Estado es administrador de la biodiversidad, pero no tiene propiedad sobre los recursos genéticos, a menos que estos estén ubicados en terrenos públicos [Ley de Biodiversidad de Gestión Ambiental Nacional de Sudáfrica, 2004]. Los propietarios o las comunidades locales de Sudáfrica poseen los recursos biológicos y genéticos ubicados en su propiedad. No obstante, la bioprospección en Sudáfrica requiere no sólo el consentimiento previo e informado del propietario del terreno donde se recoge el material vegetal, sino también de las autoridades competentes, y los beneficios derivados del uso de los recursos genéticos se canalizan a través del Estado (Ley de Biodiversidad y de Gestión Ambiental Nacional de Sudáfrica, 2004, Art. 3, 81 y 85]. En ambos casos, el acceso a los recursos genéticos se

basa en permisos de las autoridades competentes y en acuerdos para compartir los beneficios. Estos requisitos se aplican a los recursos genéticos a los que se accede para propósitos de biología sintética.

El Protocolo de Nagoya tiene como objetivo asegurar el cumplimiento de los requisitos del Estado proveedor a través de las correspondientes obligaciones del Estado usuario. Los Estados usuarios están obligados a adoptar "medidas legislativas, administrativas o normativas adecuadas, efectivas y proporcionadas" para garantizar que los investigadores que utilizan recursos genéticos dentro de su jurisdicción hayan tenido acceso a los mismos de conformidad con los requisitos del Estado proveedor [art. 15]. Tales requisitos también se aplican a la biología sintética cuando utilice recursos genéticos obtenidos de un Estado proveedor.

Los requisitos de divulgación establecidos en la ley de patentes proporcionan un mecanismo para garantizar el cumplimiento de las normas ABS, al exigir a los solicitantes de patentes que divulguen el origen de los recursos genéticos en los que se fundamentó la invención, facilitando la confirmación de que se siguieron los procedimientos ABS. Un estudio publicado en 2017 por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI) reveló que más de 30 países han establecido requisitos específicos de divulgación relacionados con los recursos genéticos y/o los conocimientos tradicionales para las solicitudes de patentes (OMPI, 2017). Por ejemplo, el Artículo 26 de la Ley de Patentes China exige que el solicitante de una patente sobre una invención o creación realizada mediante el uso de recursos genéticos indique la fuente directa y original de dichos recursos. De conformidad con la Ley de Patentes China, no se pueden otorgar derechos de patente a las invenciones que se realicen basándose en recursos genéticos que se obtengan o utilicen en violación de las disposiciones de las leyes y reglamentos administrativos [Ley de Patentes de China, Art. 26].

Una negociación está en curso sobre un nuevo acuerdo internacional sobre la biodiversidad marina en áreas ubicadas fuera de las jurisdicciones nacionales, que incluye cuestiones relativas a la distribución de los beneficios de los recursos genéticos

originados en alta mar o en las profundidades del mar [UNGA Res.72/249, 2017]. Las implicaciones de la biología sintética y las herramientas asociadas como la información digital sobre secuencias se han convertido en parte de la discusión.

Las herramientas de la biología sintética como la información digital sobre secuencias, desafían los marcos de ABS impidiendo la trazabilidad, como se expone en la sección 2.3.4. También plantean preguntas sobre cómo abordar las cuestiones de distribución de beneficios en las invenciones que involucran elementos genéticos de múltiples organismos, incluyendo organismos tanto dentro como fuera de las jurisdicciones nacionales, elementos funcionalmente idénticos en diferentes organismos, y elementos utilizados en el proceso de investigación pero que no se encuentran en la invención final (Bagley & Rai, 2013; Bagley, 2016). El mecanismo mundial de ABS se basa en la premisa de que el compartir beneficios es un incentivo importante y una fuente de financiamiento para la conservación. Los desafíos planteados por la biología sintética podrían impactar esta contribución destinada a la conservación y el uso sostenible.

2.2.5 Marcos indígenas, consuetudinarios y religiosos

Los marcos reglamentarios no son las únicas fuentes de derecho pertinentes para la biología sintética. Las normas jurídicamente vinculantes y las autoridades que rigen la investigación y el uso de la biología sintética pueden derivar de sistemas religiosos, indígenas o consuetudinarios. Múltiples sistemas legales y normativos pueden coincidir en el mismo espacio geográfico, comunidad o ámbito de aplicación (Figura 2.4; Meinzen-Dick & Pradhan, 2002). Este pluralismo legal es importante para la biología sintética, ya que investigadores, reguladores y usuarios de la biología sintética pueden enfrentarse a un laberinto de normas legales de diferentes fuentes. La no aplicación de estas normas puede dar lugar a violaciones que pueden generar conflictos.

Muchos países reconocen formalmente el derecho indígena, consuetudinario o religioso, así como el derecho civil y común en los sistemas jurídicos nacionales. Un análisis de la UICN de 2011 reveló que el 60% de los países del mundo tienen disposiciones constitucionales relevantes para el derecho consuetudinario, que van desde disposiciones para proteger las prácticas culturales hasta disposiciones que definen el derecho consuetudinario y su peso legal (Cuskelly, 2011). En otros países, los principios o normas legales de los sistemas consuetudinarios o religiosos pueden estar incorporados a la legislación. Se puede otorgar legalmente a las autoridades indígenas o religiosas jurisdicciones exclusivas o compartidas sobre un territorio o una materia específico, o el derecho a participar en la toma de decisiones nacionales (Cuskelly, 2011). Incluso cuando el derecho no escrito no se reconoce formalmente, tiene peso jurídico en las comunidades y territorios donde se practica.



Figura 2.4 Solapamiento de los sistemas normativos. Adaptado de Meinzen Dick & Pradhan, 2002.

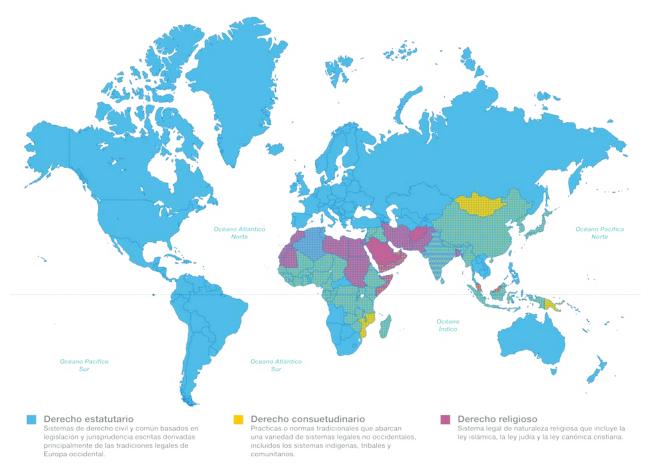


Figura 2.5 Sistemas jurídicos mundiales. Adaptado de un mapa de la Universidad de Ottawa.

La AHTEG del CDB ha señalado que el derecho consuetudinario de los pueblos indígenas y las comunidades locales debe tenerse en cuenta al aplicar medidas de gestión de riesgos para la biología sintética [CBD/SBSTTA/22/4, 2018, párr. 47]. Sin embargo, existen pocos estudios sobre la aplicación del derecho indígena o consuetudinario a la biología sintética o, de forma más amplia, a la ingeniería genética. Algunas de las investigaciones más avanzadas abordan las perspectivas Maorí sobre la biología sintética y sus productos y procesos. Un informe reciente investigó cómo el desplazamiento de genes entre especies, la introducción de genes de especies no nativas, la extracción de material genético de un organismo y otras prácticas asociadas con la biología sintética tendrían implicaciones directas para los principios Maorí, concluyendo que existen posiciones e interpretaciones diferentes, y que los beneficios potenciales percibidos de la tecnología pueden variar de acuerdo con el uso previsto de las técnicas (Mead, Hudson & Chagne, 2017).

Varios grupos de pueblos indígenas han elaborado comunicados y declaraciones oficiales sobre el

tema de las tecnologías genéticas. Muchos de ellos reafirman el derecho al consentimiento previo, libre e informado para la investigación relacionada con sus recursos biológicos, y restringen la patentabilidad de dichos recursos (Mead & Ratuva, 2007). En la Declaración de Consulta sobre Bioética del Consejo Nacional de Iglesias de Tonga se establece el principio de que "no se debe permitir que los avances científicos y comerciales superen las deliberaciones necesarias para garantizar su control social, moral y ético" (Tonga National Council of Churches, 2001).

Se ha analizado, en cierta medida, la interacción entre el derecho consuetudinario y los aspectos de propiedad intelectual de las biotecnologías. Si bien los conocimientos tradicionales están protegidos legalmente por el Protocolo de Nagoya, en la práctica, los marcos jurídicos de ABS y la patentabilidad del material genético se limitan al derecho escrito y pueden excluir los sistemas jurídicos consuetudinarios relacionados con los derechos de propiedad y el estado de los recursos genéticos (Vermeylen, 2010).

La biología sintética ha estimulado una discusión activa por parte de expertos legales religiosos, planteando preguntas que van desde si la biotecnología moderna equivale a "jugar a ser Dios" hasta si la carne de laboratorio puede ser considerada kosher o halal (Dabrock, 2009; Gross, 2014). Aunque estos debates influyan en las perspectivas éticas de la biología sintética, como se expone en la sección 2.3.9, también se refieren a la aplicabilidad de la ley religiosa a la biología sintética y constituyen una forma de gobernanza independiente del papel que desempeñan en la gobernanza bajo estructuras legales. En su Encíclica de 2015, Laudato Si, el Papa Francisco hizo un llamamiento a "un debate amplio, responsable, científico y social" sobre la modificación genética, la cual caracterizó como un "tema ambiental complejo", reconociendo tanto los beneficios potenciales como las cuestiones éticas (Francis, 2015). En 2010, la Iglesia de Escocia elaboró un informe donde dice que "la biología sintética no pone a la humanidad a la par con Dios", ya que las técnicas de la biología sintética no equivalen a una "creación ex nihilo", sino que deben ser guiadas por la responsabilidad especial de la humanidad por el resto de la creación bajo la doctrina del "Imago Dei" (Church of Scotland, 2010).

La Comisión Católica de las Conferencias Episcopales de la Unión Europea (COMECE, por su sigla en inglés) emitió un dictamen sobre la biología sintética en 2016, además de dar a entender que las técnicas de la biología sintética no equivalen a "jugar a ser Dios" y reconociendo el potencial de los beneficios derivados de la biología sintética, mientras pedía adecuadas medidas de gobernanza y participación pública (COMECE, 2016; Heavey, 2017). Estos documentos no constituyen fuentes de derecho canónico vinculante, pero sí proporcionan un sentido de cómo el sistema Católico puede ver las actividades y productos de la biología sintética.

El uso de la biología sintética implica el derecho religioso, especialmente en el contexto de la alimentación. La producción de carne sintética podría reducir el uso del suelo y del agua, con beneficios positivos para la conservación, pero surgen preguntas sobre cómo esa carne podría encajar en los sistemas dietéticos religiosos (Wolinsky & Husted,

2015). Los rabinos en la Universidad Yeshiva, en Israel, han argumentado que, dependiendo de las circunstancias, incluso el cerdo artificial podría ser kosher, y se podría comer con productos lácteos ([https://www.ynet.co.il/articles/0,7340,L-5185466,00. html]). La carne cultivada también podría ser halal, dependiendo del origen de las células madres y del substrato utilizado (Hamdan et al., 2018).

2.2.6 Gobernanza por la industria y las comunidades de práctica

Los agentes no estatales pueden desempeñar un papel importante en la regulación de las nuevas tecnologías en los casos en que las tecnologías se desarrollan rápidamente, los riesgos y los beneficios son inciertos y se necesitan conocimientos especializados (Abbot, 2012). En relación con la biología sintética, existe un creciente cuerpo de normas creadas e impuestas por la industria, los investigadores y las comunidades de práctica. El sector privado emergente de la biología sintética utiliza las llamadas leyes "blandas", que pueden facilitar las normas y los comportamientos dentro del sector, e inciden en cómo la biología sintética es percibida por la sociedad (Parks et al., 2017). Las leyes blandas aplicadas por la industria no son vinculantes ni se aplican legalmente. En lugar de eso, se basan en valores personales y a menudo "toman prestado" de otras normas pertinentes y de industrias más establecidas, como la biotecnología y la ingeniería genética.

Los científicos que trabajan en aplicaciones de impulsores genéticos modificados han tenido numerosas conversaciones sobre la autogobernanza y las prácticas recomendadas para una investigación segura y responsable. En 2015, destacados investigadores de impulsores genéticos modificados que trabajan en diferentes proyectos publicaron recomendaciones de garantías para los experimentos de impulsores genéticos modificados (Akbari et al., 2015). Unas iniciativas en curso también tratan de organizar una coordinación más formal de los investigadores que trabajan en la tecnología de impulsores genéticos modificados. Por ejemplo, la Fundación de los Institutos Nacionales de Salud organiza el Consorcio de Investigación sobre Impulsión

Genética para discutir las cuestiones de comunicación, ensayos seguros y participación en relación con la tecnología de impulsión genética (FINH, 2018a).

La junta de seguridad del concurso estudiantil internacional de Máquinas de Ingeniería Genética (iGEM, por su sigla en inglés) ha establecido una política específica sobre la seguridad de sus proyectos y ha desarrollado una política independiente para los trabajos relacionados con los sistemas de impulsores genéticos modificados y la forma de prevenir la liberación accidental de impulsores genéticos. Estas directrices fueron establecidas después de que un equipo de estudiantes intentara reproducir un documento científico discutiendo el desarrollo de impulsores genéticos modificados, aunque la discusión de la política sobre impulsión genética precedió al incidente. (iGEM, 2017). La comunidad del "bio-bricolaje" (DIYbio) ha desarrollado un código de conducta, que, globalmente, se basa en las prácticas recomendadas aplicadas por la comunidad científica (DIYbio, 2011).

El papel de las organizaciones de financiación también es importante para la gobernanza de la investigación. En su informe sobre impulsión genética, las Academias Nacionales Americanas de Ciencias, Ingeniería y Medicina recomendaron varias acciones a los financiadores de la investigación, incluyendo la necesidad de colaborar con los científicos y reguladores para "desarrollar estructuras de supervisión para revisar regularmente el estado de la ciencia de la impulsión genética y su potencial de uso indebido" [recomendación 8.7] (NASEM, 2016a). Además, la Comisión Presidencial para el Estudio de Cuestiones Bioéticas estableció la responsabilidad de los financiadores de promover algunos principios básicos para una investigación y un uso responsables de la biología sintética (Weiss, Gutmann & Wagner, 2010). En respuesta a estas convocatorias, varias organizaciones que patrocinan o apoyan la investigación sobre la impulsión genética han acordado un conjunto de principios para una investigación responsable (Emerson et al., 2017). Más allá de los principios básicos, este foro de promotores y patrocinadores realiza reuniones periódicas para discutir cuestiones fundamentales en torno a la investigación sobre la impulsión genética, incluyendo temas como el intercambio

de datos o la capacidad regulatoria, entre otros. (FINH, 2018b).

Varias academias de ciencias han estado analizando la biología sintética o los impulsores genéticos modificados, tratando de establecer algunas recomendaciones para los investigadores, pero también más allá de esta comunidad, proponiendo directrices para los reguladores, las autoridades que se encargan de la toma de decisiones y el público en general (Tabla 1.1).

2.3 Desafíos de gobernanza planteados por la biología sintética y la conservación

La biología sintética desafía los sistemas de gobernanza existentes en muchos aspectos, de los cuales solo unos pocos se abordarán aquí. Las nuevas técnicas de modificación genética y las características de los nuevos organismos plantean preguntas referentes a la aplicabilidad de las normas existentes y la metodología de la evaluación del riesgo/beneficio. La potencial propagación prevista y no prevista de productos de biología sintética, incluida los impulsores genéticos modificados, plantea desafíos para la mitigación, la responsabilidad y los sistemas de compensación en relación con daños transfronterizos. Las herramientas y prácticas asociadas con la biología sintética, tales como el uso de la información digital sobre secuencias y la creciente comunidad del "bio-bricolaje" (DIYbio, por su sigla en inglés), tienen el potencial de socar los enfoques de aplicación basados en la supervisión, la regulación y el seguimiento del material genético y los investigadores. Diferentes países pueden tener distintos niveles de capacidad para participar en la investigación en biológica sintética y proporcionar marcos regulatorios y una supervisión eficaces. Una multitud de preocupaciones sociales, éticas y prácticas también envuelven a la biología sintética, incluyendo la cuestión del riesgo moral y la preocupación por las fuentes de financiación para la investigación. Abordar estas cuestiones y perspectivas crea desafíos propios. Puede haber problemas particulares para los países en desarrollo en relación con la capacidad de investigación y la gobernanza.

2.3.1 Aplicabilidad de los reglamentos existentes a las nuevas técnicas

Existe un debate sobre si los reglamentos existentes desarrollados para gestionar la ingeniería genética también son aplicables a las nuevas técnicas de la biología sintética. Esta pregunta está en el centro de las preocupaciones acerca de si la legislación existente es adecuada para abordar los cambios en la tecnología genética. Muchos sistemas regulatorios fueron desarrollados para el paradigma de transferencia de material genético (ADN, ARN, etc) entre especies (o transgénesis). Tales sistemas no pueden aplicarse a las técnicas de mutagénesis, que modifican el genoma sin introducir ADN extraño (Duensing et al., 2018). Los impulsores genéticos modificados pueden caer en un área de ambigüedad, incertidumbre o incluso solapamiento regulatorio, y puede que no sea muy claro cómo encajan en los marcos existentes para el control de plagas, medicamentos animales, toxinas o protección del medio ambiente (Oye et al., 2014).

Como indicado anteriormente (véase la Sección 2.2.1), en la UE la definición de OGM y, por tanto, el alcance de la supervisión normativa es muy amplio, pero se excluyen ciertas técnicas si "se han utilizado convencionalmente en una serie de aplicaciones y tienen un largo historial de seguridad" [2001/18 / CE]. La mutagénesis se clasificó inicialmente como una de esas técnicas [2001/18 / CE Art. 3 con Anexo I]. En julio de 2018, el Tribunal de Justicia de la UE decidió que, si bien la mutagénesis física y química califica como teniendo un historial de seguridad suficiente, no es así para las nuevas técnicas de modificación del genoma. Por lo tanto, estas últimas no están cubiertas por la exención de la mutagénesis [Caso 528/16 del Tribunal de Justicia, párrafos 46-53]. Esto significa que en la UE todas las nuevas técnicas de biología sintética que impliquen una transgénesis y una mutagénesis no física y no química caen bajo el ámbito de la supervisión regulatoria.

El legislador de la UE tiene la posibilidad de modificar las exenciones y decidir qué aplicaciones de la biología sintética son lo suficientemente seguras como para ser incluidas en las técnicas exentas, o sujetar ciertas técnicas a herramientas menos

estrictas de supervisión, tales como la notificación previa o el seguimiento y presentación de informes a posteriori en lugar de la autorización previa.

En los Estados Unidos, algunos productos de biología sintética pueden no estar cubiertos por la legislación existente relacionada con los productos. La Ley de Protección de las Plantas de los Estados Unidos, por ejemplo, sólo cubre las plantas en las que una plaga de plantas, como Agrobacterium, fue utilizada para introducir material genético. Esto no cubriría las nuevas técnicas de biología sintética que utilizan CRISPR-Cas9 u otras vías para introducir un gen o modificar el organismo (Bergeson et al., 2015, 45). El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos emitió un informe en marzo de 2018 en el sentido de que no regularía las plantas desarrolladas a través de técnicas de modificación genómica que son distinguibles de las plantas que podrían ser desarrolladas a través de técnicas de reproducción tradicionales ([https:// www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/ brs-news-and-information/2018 brs news/ pbi-details][https://www.usda.gov/media/pressreleases/2018/03/28/secretary-perdue-issuesusda-statement-plant-breeding-innovation]).

Otro ejemplo es el mosquito vector del dengue Aedes aegypti en el cual se insertó un gen letal que, a través de la reproducción, podría conducir a una reducción de las poblaciones. El mosquito modificado fue inicialmente determinado para ser cubierto por la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de Estados Unidos (FFDCA, por su sigla en inglés) como un medicamento animal, similar a otros medicamentos utilizados para el control de poblaciones animales. Sin embargo, a diferencia de otros medicamentos, el mosquito estaba destinado a ser liberado en la naturaleza y utilizado con el fin de hacer frente a enfermedades humanas, planteando preguntas acerca de la idoneidad de la jurisdicción de la FDA (Bergeson et al., 2015, 20). En 2017, la FDA anunció que los productos "destinados a funcionar como pesticidas al prevenir, destruir, repeler o mitigar los mosquitos para fines de control de poblaciones" no serían considerados "medicamentos" bajo la FFDCA, sino que serían regulados como "pesticidas" por la EPA (FDA, 2017a). En 2018,

la EPA inició una sesión de comentarios públicos sobre una solicitud de permiso de uso experimental para mosquitos genéticamente modificados *Aedes aegypti* ([https://www.epa.gov/pesticides/epa-reopens-public-comment-period-application-experimental-use-permit-combat-mosquitoes]).

En Japón, la Comisión Asesora sobre OGM del Ministerio de Medio Ambiente ha propuesto que cualquier producto no clasificado como genéticamente modificado en virtud del Protocolo de Cartagena quedará exento del reglamento vigente. La Comisión sugirió que esto incluiría cualquier producto creado a través de la modificación del genoma que no implique la introducción de nucleótidos extraños, tales como deleciones, así como cualquier producto desarrollado a través de la introducción de material de especies que podrían cruzarse naturalmente con el organismo receptor. La propuesta está abierta a comentarios públicos y no ha sido formalmente adoptada (USDA, 2018a).

En Nueva Zelanda en el año 2014, la Autoridad de Protección del Medio Ambiente decidió que las plantas producidas a través de métodos de modificación de genes, donde no queda ADN extraño en la planta modificada, no estarían cubiertas por la legislación sobre los OGM. Esta decisión fue apelada con éxito ante el Tribunal Superior, que la anuló sobre la base de que la creación de excepciones a la reglamentación sobre los OGM fue una decisión política y, por lo tanto, fuera del poder de la Autoridad [Sustainability Council v EPA, 2014, 69] (Kershen, 2015). Al adoptar su decisión, el Tribunal reafirmó la aplicabilidad del enfoque de precaución sobre la base de la incertidumbre científica relacionada con los efectos ambientales de los rápidos cambios causados por la tecnología [Sustainability Council v EPA, 2014, 68]. A raíz de esta decisión, todos los productos genéticamente modificados se incluyen actualmente en el ámbito de aplicación de la legislación de Nueva Zelanda (Fritsche et al., 2018).

Otros países están estudiando actualmente qué aplicaciones de la modificación genética entran dentro del ámbito de los marcos de evaluación de riesgos para los OGM. Chile, Brasil, Israel, Argentina y Australia, entre otros, han adoptado o introducido reglamentos

que aclaran si los productos con modificaciones genómicas pueden considerarse OGM a efectos de la regulación de la evaluación de riesgos (Duensing et al., 2018). En general, la probabilidad de que los productos biotecnológicos entren en el ámbito de aplicación de la reglamentación existente se relaciona con el uso de ADN recombinante y el grado de cambios en la secuencia de ADN del receptor.

2.3.2 Evaluación de riesgos/beneficios de los nuevos organismos

Las aplicaciones de la biología sintética desafían los paradigmas existentes de evaluación de riesgos debido a su potencial para expresar características novedosas, persistir en el medio ambiente y cruzar fronteras geográficas y políticas. (NASEM, 2016a). Los paradigmas existentes de evaluación del riesgo para organismos genéticamente modificados han sido desarrollados y usados en gran medida para evaluar los riesgos de dos características novedosas en las plantas: la resistencia a los insectos y la tolerancia a los herbicidas. Las novedosas aplicaciones de la biología sintética y de la impulsión genética tendrán características que difieren bastante drásticamente de estas. Si bien es posible que el proceso de evaluación global del riesgo no cambie, las etapas específicas de la evaluación deberán adaptarse a estas nuevas aplicaciones.

Hará falta decidir cómo cambiar los enfoques de evaluación de riesgos para evaluar adecuadamente el daño potencial causado por organismos que no han existido anteriormente (NASEM, 2016a; Hayes et al., 2018). Pueden surgir nuevas preocupaciones, por ejemplo en relación con la incertidumbre y la dificultad de llevar a cabo una evaluación completa del riesgo ambiental antes de realizar la liberación correspondiente. Además, los juicios de valores inherentes al proceso de evaluación de riesgos (Sección 3.4.3) representarán un control adicional, dada la naturaleza novedosa y controvertida de la biología sintética (Stirling, Hayes & Delborne, 2018; Thompson, 2018).

Una característica importante de la evaluación del riesgo para los OGM tradicionales es el enfoque

de familiaridad o comparación. Esto se ha descrito como una "comparación de las características de los OGM con las de los organismos no modificados en condiciones correspondientes a la liberación o uso" y tiene por objetivo ayudar a identificar "los posibles efectos adversos específicos derivados de la modificación genética" [Normativa 2001/18 / CE, anexo II, sec. B. 1er punto y sec. C. 2.1]. Existen sugerencias de que la comparación con organismos parentales y/o no modificados pierde validez cuando la biología sintética no sólo modifica ligeramente un organismo, sino que puede crear organismos esencialmente nuevos (Winter, 2016b). Una alternativa propuesta al método de comparación es el uso de un conjunto de ensayos, siguiendo un enfoque paso a paso y caso por caso, para generar información antes de que se apruebe la liberación del organismo nuevo o modificado (véase la sección 2.2.1.3).

Las aplicaciones de la biología sintética pueden crear efectos irreversibles. En algunos casos, como en el uso de impulsores genéticos modificados para erradicar una especie de un hábitat determinado, la irreversibilidad podría ser vista como parte de la intención. Ha habido convocatorias para el desarrollo de impulsores inversos efectivos como parte de los requisitos reglamentarios de los impulsores genéticos modificados (Oye et al., 2014). Esas medidas de gestión de riesgos podrían proporcionar un medio para hacer frente a los efectos ambientales indirectos o no intencionales, pero incluso si resultaran ser eficaces, no abordarían los efectos previstos. Además, se podría causar un daño permanente antes de que el impulsor inverso llegara a todos los miembros de la población (Esvelt et al., 2014).

2.3.3 Movimiento transfronterizo

La legislación nacional e internacional ha establecido mecanismos para controlar el movimiento transfronterizo de organismos genéticamente modificados y sustancias potencialmente peligrosas, así como principios para hacer frente al daño transfronterizo (véase la sección 2.1.2). Hasta cierto punto estas estructuras existentes proporcionan un marco aplicable a los efectos transfronterizos de la biología sintética. Sin embargo, ciertas aplicaciones de la biología sintética,

incluyendo los sistemas de impulsores genéticos modificados, plantean preguntas relacionadas con la cobertura e implementación de estos marcos.

Se pueden prever dos tipos de movimientos transfronterizos relacionados con la biología sintética: los movimientos no intencionales y los movimientos intencionales. Algunas aplicaciones de la biología sintética se centran en áreas geográficas particulares, contenidas dentro de las fronteras de los países. Este es el caso de las aplicaciones contra especies invasoras que tienen por objetivo suprimir esas especies a nivel local, pero no pretenden tener ese efecto a escala mundial. Si esas aplicaciones se trasladaran a través de las fronteras, se trataría de un movimiento transfronterizo no intencionado o ilícito [para definiciones de movimiento no intencionado o ilícito, remítase a la Decisión VIII/16 del Protocolo de Cartagena sobre Bioseguridad y sus definiciones operacionales en anexo, de los términos "movimiento transfronterizo no intencionado" y "movimiento transfronterizo ilícito"].

Esto podría suceder a través de la dispersión natural de los organismos modificados, o a través del traslado por parte de los humanos (intencional o no). Para el movimiento transfronterizo no intencional, existen marcos de gobernanza. De conformidad con el Artículo 17, el Protocolo de Cartagena exige que los países notifiquen a otros países que puedan verse afectados por un movimiento transfronterizo no intencional que podría tener un efecto adverso sobre la biodiversidad. Otro conjunto de tecnologías, enfoques e instrumentos tiene como objetivo traspasar las fronteras. Por ejemplo, las aplicaciones de control de vectores por impulsores genéticos modificados en la lucha contra el paludismo (véase el capítulo 6) tienen como objetivo abordar el movimiento de vectores en diferentes países, ya que esto representaría un factor importante para el éxito. Varios informes recientes sobre los impulsores genéticos modificados para el control de la malaria han subrallado la importancia de los enfoques regionales (James et al., 2018), o de una coordinación y comunicación entre países vecinos (NASEM, 2016a). El Protocolo de Cartagena exige que los Estados desde cuyo territorio se trasladen intencionalmente organismos a través de las fronteras obtengan un

acuerdo previamente informado por parte del Estado importador. Sin embargo, esta disposición se desarrolló en el contexto de la importación y exportación transfronteriza, y no está claro cómo se aplica a la propagación prevista o anticipada de modificaciones a través de las fronteras (NASEM, 2016a).

El daño transfronterizo puede crear problemas particulares para la compensación o la indemnización. El Protocolo Suplementario se aplica a los daños resultantes de movimientos intencionales y no intencionales, así como de movimientos ilícitos, y exige a las Partes que impongan medidas de respuesta en caso de ocasionarse daños [Arts. 3, 5]. Sin embargo, la aplicación de la responsabilidad civil en caso de daños transfronterizos sufridos queda en gran parte por determinar en virtud de la legislación nacional. Esto puede plantear asuntos relativos a la prueba de causalidad y a la cuantificación del daño, en particular cuando la modificación del organismo no cause un daño económico directo o ambiental.

Estos asuntos son, en cierto modo, parecidos a la gobernanza de los agentes de control biológico. En ese contexto, se han abordado mediante la discusión y la armonización de medidas a nivel regional (Bateman, Sulaiman & Ginting, 2014). La Unión Africana ha comenzado a estudiar la armonización regional en torno al posible uso de los impulsores genéticos modificados para controlar la malaria (NEPAD, 2018).

Además de la cuestión reguladora, el potencial de los movimientos intencionales o no intencionales plantea desafíos para la participación de las partes interesadas, a fin de garantizar que la consulta pública pueda llevarse a cabo al nivel adecuado.

2.3.4 Información digital sobre secuencias

El creciente uso de la información genética derivada de la secuenciación digital en la biología sintética crea incertidumbre para los regímenes de acceso y distribución de beneficios (véase la Sección 6.6.1 para una descripción de los avances tecnológicos en la información digital sobre secuencias). Ha habido numerosos estudios que analizan el impacto que

la información digital sobre secuencias y la biología sintética podrían tener en los acuerdos de acceso y distribución de beneficios en torno al material genético (Bagley & Rai, 2014; Bagley, 2016; Welch et al., 2017; Wynberg & Laird, 2018b; véase también la Tabla 1.1).

En el CDB, donde los "recursos genéticos" fueron principalmente concebidos y definidos como material genético, se está llevando a cabo un proceso para responder a las posibles implicaciones del uso de la información digital sobre secuencias sobre los objetivos del Convenio [CDB COP13 Decisión 16; COP14/L. 36]. Se estableció un grupo especial de expertos técnicos sobre información digital sobre secuencias de recursos genéticos para examinar las posibles consecuencias de la utilización de la información digital sobre secuencias en los recursos genéticos para el CBD.

Las propuestas de los países y otras partes interesadas al grupo de expertos del CDB muestran la gama de perspectivas al considerar la información digital sobre secuencias como "recursos genéticos". Para algunas organizaciones no gubernamentales, como Third World Network, la no regulación de esa información en el marco del CBD podría "socavar económica y culturalmente a los pueblos indígenas y las comunidades locales, con lo que afectaría negativamente a la conservación y el uso sostenible de la biodiversidad". Señalan el uso de la biología sintética para producir vainilla y vetiver como ejemplos del impacto potencialmente perturbador para los agricultores y otros representantes locales (AHTEG, 2018b). Para organizaciones de investigación como el Museo de Historia Natural del Reino Unido, el Jardín Botánico Real Kew, y el Jardín Botánico Real de Edimburgo, existen implicaciones potencialmente negativas en la regulación del acceso a la información digital sobre secuencias.

Destacan el valor de los datos de secuencias digitales en el dominio público para la conservación de la biodiversidad y la gestión sostenible, y la inviabilidad de pedir a unas bases de datos internacionales de acceso abierto de regular el uso de los datos de secuencias digitales. También plantean que el actual mecanismo de intercambio de información digital sobre secuencias ya podría considerarse el equivalente de

un mecanismo multilateral mundial de distribución de beneficios (AHTEG, 2018a). Algunos investigadores han argumentado que incluir la información digital sobre secuencias bajo el Protocolo de Nagoya frenaría la investigación global (Kupferschmidt, 2018).

Un estudio exploratorio solicitado por el CDB reveló que el uso de la información sobre recursos genéticos, incluyendo en la biología sintética, podría crear oportunidades para nuevas formas compartir beneficios, a la vez monetarias y no monetarias (Wynberg & Laird, 2018). Al mismo tiempo, el estudio señaló el riesgo de que el acceso a la información digital sobre secuencias permitiera a los investigadores estudiar la composición genética o bioquímica de los recursos genéticos sin tener que acceder físicamente a los recursos como tal, lo que podría socavar los enfoques existentes para el acceso y la distribución de beneficios.

Si se considera que la información genética entra dentro del alcance de los "recursos genéticos" en el CDB, el desafío será definir si y cómo el principio de soberanía sobre los recursos genéticos y el sistema de acceso y distribución de beneficios basado en este principio pueden abordar estas dinámicas tan diferentes. En su libro sobre los recursos genéticos como información natural, Ruiz (2015) señala que: "en la medida en que los componentes de información pueden ser despojados de su medio físico en muestras biológicas, intentar institucionalizar controles sobre el flujo de una información, desencarnada en diferentes momentos, por diferentes representantes, y en diferentes lugares, no sólo es imposible sino absurdo". Ruiz aboga por un marco conceptual de ABS basado en la economía de la información, así como un mecanismo alternativo de ABS que sea multilateral, no contractual y centrado en la imparcialidad y equidad en la distribución de los beneficios monetarios. Ese mecanismo multilateral de distribución de beneficios es posible de acuerdo con el Artículo 10 del Protocolo de Nagoya. En los debates en torno a este artículo, por lo menos un país, Argentina, ha señalado que un mecanismo multilateral mundial podría ser útil para el uso de la información digital sobre secuencias (SBI, 2018).

La evolución del contexto tecnológico, jurídico e institucional que rodea el intercambio y el uso de la

información sobre secuencias digitales (ISD) para la biología sintética y la investigación genómica puede afectar el acceso a los marcos de ABS en virtud del ITPGRFA (Welch et al., 2017). La disponibilidad de datos de secuencia a través de bibliotecas y organizaciones de datos descentralizadas puede representar un desafío para el sistema multilateral establecido por el ITPGRFA (Welch et al., 2017). Otros factores, incluyendo combinaciones de secuencias parciales, y el hecho de que la misma secuencia puede presentarse en múltiples organismos generan más preguntas para el ABS (Welch et al., 2017).

2.3.5 "Bio-bricolaje" (DIYbio)

Las herramientas relacionadas con la biología sintética se están volviendo cada vez más accesibles para los representantes privados, incluyendo aquellos que pueden no contar con el respaldo de una institución establecida. Esto plantea cuestiones de gobernanza, así como algunas preocupaciones públicas (Charo & Greely, 2015). Muchas de estas preocupaciones pueden basarse en una comprensión inexacta de las actividades y capacidades de los laboratorios comunitarios (Kuiken, 2016). Sin embargo, como con cualquier actividad descentralizada, los aspectos DIY de la investigación en la biología sintética crean ciertos desafíos a los modelos tradicionales de gobernanza.

Una de estas preocupaciones se refiere a la seguridad. Puede que los biólogos DIY no estén sometidos a los mismos estándares de seguridad que los biólogos expresamente formados (Garrett, 2013). En algunas jurisdicciones, los requisitos para la concesión de licencias a biólogos de laboratorio, incluyendo la formación en seguridad y ética, podría no aplicarse a los laboratorios comunitarios (Kolodziejczyk, 2017).

Sin embargo, en Alemania y otros países de Europa, los laboratorios comunitarios, al igual que otros laboratorios, necesitan licencias para realizar experimentos de ingeniería genética (Seyfried, Pei & Schmidt, 2014). En todos los países, las regulaciones de bioseguridad y los procedimientos de evaluación y gestión de riesgos que cubren las actividades de la biología sintética, incluyendo los requisitos referentes a notificación, autorización, contención, traslado y monitoreo, se aplicarían a los biólogos DIY, así como

a los laboratorios formales. La comunidad del biobricolaje también ha desarrollado sus propias normas de seguridad (Guan et al., 2013) como se mencionó anteriormente, y continúa evaluando su efectividad y desarrollando recursos adicionales asociados con la bioprotección y la bioseguridad (Yassif, 2017).

En caso de que estén sujetos a las mismas normas o a normas de concesión de licencias parecidas a las de los laboratorios oficiales, los laboratorios comunitarios también estarán obligados a adquirir seguros. En algunos países, como Tanzania, todos los operadores que realicen actividades de modificación genética están obligados a tener seguros [Tanzania Biosafety Regulations, 2009, § 35(1)]. En otros países, los biólogos DIY que operan fuera de un entorno institucional pueden no tener requisitos explícitos de seguro, aunque muchos de los laboratorios puedan tener este tipo de seguro de forma independiente. Esto genera un problema potencial si algo sale mal, ya que los biólogos de la comunidad pueden no contar con los recursos para cubrir los costos de compensación o indemnización.

A medida que el bio-bricolaje se hace más accesible a los usuarios no asociados con una institución en particular, esto puede plantear desafíos para la aplicación de los reglamentos de bioseguridad y medio ambiente contra individuos que tengan malas intenciones. Mientras que los propios reglamentos de la comunidad pueden apoyar las prácticas seguras entre los operadores bien intencionados, los operadores informales o ilegales con malas intenciones pueden ser difíciles de identificar y considerar como responsables (Garrett, 2013). Sin embargo, todavía hay límites en la capacidad de los laboratorios comunitarios para crear organismos que causen un daño ambiental significativo, y hasta la fecha, no ha habido evidencia de intentos o intención de hacerlo (Lentzos, 2016).

Gran parte de la preocupación en torno a los centros de bio-bricolaje nace de cuestiones de bioseguridad. Estas preguntas están fuera del alcance de esta evaluación, aunque han surgido algunas ideas en el contexto de la bioseguridad que podrían ser relevantes para la gobernanza del bio-bricolaje para prevenir los impactos ambientales. Kelle (2009) propone una

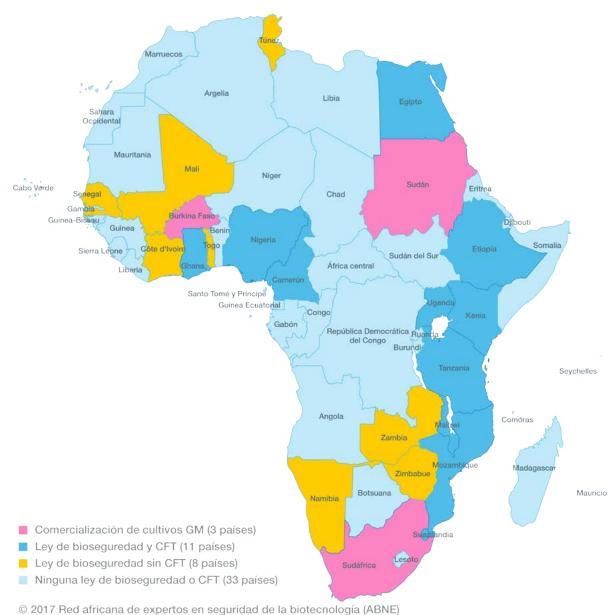
estrategia denominada como "5P" que esboza cinco puntos de intervención para la gestión de riesgos: investigador principal, proyecto, instalaciones, proveedor (de material genético) y comprador. En cada uno de estos puntos, las medidas, que van desde la sensibilización y educación en cuanto a los códigos de conducta de la industria a las leyes y reglamentos nacionales e internacionales, podrían ser utilizadas para prevenir el mal uso (Kelle, 2009).

Un tema poco discutido es la aplicación de las regulaciones de ABS al bio-bricolaje. Cualquier regla que los Estados usuarios puedan haber establecido para asegurar el cumplimiento de la normativa pertinente del Estado proveedor también se aplica a los biólogos sintéticos DIY. Sin embargo, los biólogos DIY pueden no ser conscientes de esto, y podría ser difícil para las autoridades de los Estados usuarios supervisar su investigación y desarrollo bajo los términos de ABS.

2.3.6 Capacidad de investigación y gobernanza

Las economías emergentes representan importantes mercados y centros de investigación potenciales para la biología sintética, así como proveedores de material genético que puede ser utilizado. Sin embargo, la capacidad varía de una jurisdicción a otra, con consecuencias tanto para la investigación como para la gobernanza.

En las economías emergentes, las capacidades de investigación entre las distintas disciplinas y departamentos en relación con la biología sintética son poco desarrolladas. El impulso y mejora de las instalaciones de investigación y desarrollo representan una inversión de capital considerable. Existe un consenso en que las economías emergentes necesitan apoyo en relación a esto [Protocolo de Cartagena, Art. 22], pero la forma y la naturaleza de la capacidad necesaria es aún incierta. Unas aplicaciones avanzadas requieren habilidades avanzadas y un capital que pueden demorar el desarrollo de la biología sintética y su implementación. La Unión Africana reconoce la necesidad de fortalecer la capacidad del continente para aprovechar los beneficios potenciales de estos avances y, al mismo tiempo,



© 2017 fied difficulta de expertos en segundad de la bioteoriologia (ADIVE)

Figura 2.6 Leyes de bioseguridad en África. Adaptado de un gráfico de la Red Africana de Expertos en Bioseguridad.

poder asegurar que estos sean co-desarrollados con los científicos africanos (African Union, 2018). El reciente crecimiento de la innovación digital en África y Asia indica un potencial de emprendimiento tecnológico. En 2018, equipos de Uganda, Egipto, Singapur y Pakistán, entre otros, participaron en el concurso internacional de Máquinas de Ingeniería Genética (iGEM.org).

Las economías emergentes también representan mercados potenciales para aplicaciones y productos de la biología sintética. Ciertos tipos de tecnología podrían ser priorizados a nivel nacional o regional basándose en el contexto y las necesidades (African Union, 2018). En África, por ejemplo, la producción de biocombustibles

sintéticos podría generar beneficios ambientales, sociales y económicos inmediatos (Stafford et al., 2018).

Existen pruebas de que muchos países en desarrollo presentan lagunas en sus marcos legales y en su capacidad de supervisión regulatoria. Pocos países han promulgado leyes de bioseguridad que podrían funcionar como puntos de referencia para el desarrollo y difusión de la biología sintética (Figura 2.1). La falta o insuficiencia de disposiciones es particularmente importante para las fases posteriores a la liberación. Los gobiernos también se enfrentaron al reto de equilibrar un enfoque de precaución con los beneficios económicos potenciales de las aplicaciones de la biología sintética (Kingiri & Hall, 2012).

La reducción de la capacidad técnica y regulatoria agravada por unas fronteras nacionales y regionales porosas plantea cuestiones de bioseguridad y de un posible uso indebido de la biología sintética. Se han hecho varios llamamientos para una armonización de las políticas relacionadas con la bioseguridad y el comercio, con directrices claras para la implementación de aplicaciones y productos de biología sintética a los niveles nacionales respectivos con el fin de mejorar la práctica responsable y productiva de la biología sintética, la liberación de productos, el seguimiento y la vigilancia (Escaler et al., 2012).

2.3.7 Financiación y flujos financieros

Las fuentes de financiación y los flujos financieros asociados con la biología sintética (Sección 1.6) han influido en el discurso en torno a la gobernanza. La disponibilidad y el acceso a la financiación impulsan la innovación. Si bien algunas organizaciones privadas, como el proyecto Target Malaria, financiado por la Fundación Gates, trabajan para lograr un uso seguro y eficaz de los sistemas de impulsores genéticos modificados, la mayor parte de los fondos provienen de fuentes públicas.

En Europa, la financiación de la biología sintética emana principalmente de organizaciones públicas de financiación como la Fundación Nacional Suiza para la Ciencia, los Consejos de Investigación del Reino Unido y la Organización de Investigación Científica de los Países Bajos (Pei, Gaisser & Schmidt, 2012). En los Estados Unidos, existen pocos programas de investigación financiados con fondos públicos, aparte de los programas militares, como el programa estadounidense DARPA Safe Genes Program (DARPA, 2018d). Antes de 2008, el gobierno federal de los Estados Unidos invirtió cantidades relativamente pequeñas en biología sintética. En 2014, había invertido aproximadamente 819 millones de dólares en la investigación en biología sintética (WWC, 2015).

Desde 2012, la mayoría de esos fondos provienen de iniciativas del Departamento de Defensa (véase Capítulo 1). Una excepción reciente es la inversión de aproximadamente 2 millones de dólares realizada por el Instituto Nacional de la Alimentación y la Agricultura (NIFA, por su sigla en inglés) del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos para la investigación sobre las implicaciones de las tecnologías de modificación genética, incluyendo un proyecto explícitamente enfocado a los sistemas de impulsores genéticos modificados en la agricultura (USDA, 2018b).

Se ha solicitado una mayor financiación para la investigación de cuestiones éticas, legales y sociales relacionadas con la biología sintética. Un análisis de 2012 de las organizaciones europeas de financiación pública mostró que, cuando se dispone de dicha financiación, pueden surgir problemas para vincular las oportunidades de financiación con la comunidad investigadora (Pei et al., 2012).

Se han planteado preocupaciones sobre los patrones de financiación de la biología sintética, en parte en relación con posibles agendas ocultas detrás de la financiación, y el propósito, o fines alternativos, para los que la tecnología y sus aplicaciones podrían ser utilizados (Lentzos, 2015; Kuiken, 2017; Reeves et al., 2018). Las preocupaciones van desde la capacidad de los financiadores para determinar la trayectoria de la investigación a los problemas de conflicto de intereses en la investigación científica, por lo que la objetividad de los investigadores se ve comprometida, o se percibe como comprometida, por fuentes de financiación u otros compromisos institucionales (Krimsky, 2004, 2013). Además, las conexiones técnicas e institucionales de la biología sintética con la biotecnología agrícola crean vínculos discursivos a las críticas de la economía política de los organismos genéticamente modificados de primera generación (Charles, 2001; Schurman, Kelso & Kelso, 2003; Worthy et al., 2005; Kleinman & Vallas, 2006; Delborne, 2008; Kinchy, 2012). Como tal, se ha planteado la preocupación de que la biología sintética beneficiará a intereses privados, por encima de los intereses públicos, que contribuirá al confinamiento de bienes comunes genéticos a través de prácticas agresivas de propiedad intelectual, que concentrará el poder en manos de las élites, y que socavará los enfoques más holísticos y tradicionales de la sostenibilidad (por ejemplo, ETC Group, 2018). Más investigación será necesaria para entender dónde y bajo qué condiciones estas preocupaciones pueden

cumplirse, y cómo evitar que lo hagan (Potaje, 2006; Calvert, 2008; Lawson & Adhikari, 2018).

2.3.8 Riesgo Moral

La biología sintética crea un desafío fundamental para la evaluación del riesgo y la gobernanza de la conservación de manera más amplia, en la forma de lo que se denomina riesgo moral. Un "Riesgo Moral" significa que las nuevas tecnologías pueden corregir los síntomas de, y proporcionar una excusa para no abordar, las fallas socio-políticas más importantes que causaron los síntomas en el primer lugar. Por ejemplo, se prevé que el cambio climático causado por el aumento de las emisiones de gases de efecto invernadero en la atmósfera causará cambios en los patrones meteorológicos, incluyendo un aumento de las sequías que podría afectar a la producción de alimentos.

Un cambio fundamental requeriría una reducción drástica de las emisiones. El riesgo moral se produce si las nuevas tecnologías, como unos cultivos resistentes a la seguía, crean pretextos para que los encargados de la toma de decisiones no apliquen políticas de mitigación para prevenir las sequías. En este ejemplo, incluso si la biología sintética puede disminuir la gravedad de las consecuencias del cambio climático inducido por la sequía, la gran cantidad de consecuencias causadas por dichas sequías simplemente no se pueden abordar solo a través de la biología sintética, y el problema fundamental debe ser remediado. Lo mismo se aplica a la tecnología de impulsores genéticos modificados que, al aplicarse como un medio de conservación de la naturaleza, podría fomentar una visión de que la protección tradicional de los hábitats y de las especies puede substituirse por sólo hacer que las especies y los hábitats sean resistentes a nuevos impactos.

2.3.9 Integración de múltiples perspectivas y ética

Como se ha señalado en el Capítulo 1, la biología sintética plantea una serie de cuestiones éticas. La ética representa sistemas de valores que configuran la percepción, la evaluación y la gestión de una

tecnología. La ética también da forma a los sistemas de gobernanza de múltiples maneras. Muchos sistemas de gobernanza se basan en normas y conceptos derivados de la ética. Hay consideraciones éticas detrás de los llamamientos a limitar ciertas aplicaciones de la biología sintética, como el uso de la modificación genética en los seres humanos, que puede influir en las leyes a nivel nacional e internacional (por ejemplo, el Convenio Sobre Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa; Grubb, 1994). Las consideraciones éticas influirán en el análisis de la evaluación del riesgo, la determinación del riesgo aceptable y la ponderación de los beneficios y riesgos en la toma de decisiones relacionadas con la investigación en biología sintética e las introducciones en el medio ambiente.

Existe un amplio reconocimiento de que es fundamental tener en cuenta los argumentos éticos cuando se consideran las aplicaciones de la biología sintética y que éstos necesitan ser claramente enmarcados cuando se responde a las preocupaciones de las diferentes tradiciones culturales y orientaciones políticas dentro de y entre comunidades o regiones particulares (Winter, 2016a; Zetterberg & Edvardsson Björnberg, 2017). El debate ético sobre la ciencia y la tecnología a menudo se hace en términos absolutos en un momento dado, pero un aumento de la experiencia y la exposición puede cambiar las perspectivas, a veces a favor de la tecnología y a veces en contra (UNESCO, 2015). La diversidad de perspectivas morales y los valores fundamentan la toma de decisiones, pero también crean un desafío para la regulación.

Los propios científicos han cuestionado su práctica en respuesta a la ética con instrumentos normativos como Declaración sobre la Ciencia y el Uso del Conocimiento Científico de la Conferencia Mundial Científica de la UNESCO [1999], que invita a una ciencia responsable y su interacción con los valores de la sociedad. Los investigadores de la biología sintética son cada vez más conscientes de la discusión ética y basada en valores que rodea su disciplina y cómo su aplicación potencial así como la misma investigación, puede cuestionar valores en la sociedad. Este reconocimiento se ha llevado a la acción con la integración de "implicaciones éticas, legales y sociales" (IELS) en redes y programas de investigación (Synbiosafe, 2018)

y una creciente interacción entre expertos del IELS e investigadores de la biología sintética (DARPA, 2018d).

Incluso en ausencia de directrices o requisitos normativos, los investigadores y las asociaciones científicas, basándose en la experiencia y la documentación de campo, sostienen que la transparencia y la sinceridad son la base del compromiso ético (Esvelt et al., 2014; NASEM, 2016a; Resnik, 2018). Están de acuerdo en que la participación debería garantizar que tanto la evidencia como las dudas sobre los posibles riesgos y beneficios se compartan con el público.

El compromiso también debe responder a las aportaciones recibidas y la información suministrada por las partes interesadas. El diálogo de la Royal Society sobre la modificación de genes (Van Mil, Hopkins & Kinsella, 2017) mostró la importancia para las partes interesadas de asegurar que la participación no iba ser un ejercicio de tachar casillas y que se iba a tener en cuenta por parte de los responsables políticos (Van Mil, Hopkins & Kinsella, 2017). Organizaciones como LEAP Synthetic Biology hicieron un llamamiento a utilizar el diálogo deliberativo para asegurar que las perspectivas de las comunidades fueran tomadas en consideración durante los procesos de formulación de políticas (Ritterson, 2012).

Si bien el diálogo podría permitir la discusión de diferentes valores, perspectivas y comprensión de la evidencia, los investigadores reconocen que es importante desarrollar una comprensión mutua para lograr un diálogo significativo (UNESCO, 2015). Los profesionales también reconocen la necesidad de un compromiso estructurado y continuo, y el establecimiento de vías de compromiso más claras (NASEM, 2016a).

Si bien el compromiso de los investigadores con la participación es fundamental, no es suficiente. También es necesario que los mecanismos nacionales de gobernanza proporcionen directrices sobre los cometidos y el alcance del compromiso y de la participación de las partes interesadas en la toma de decisiones, de manera que la participación pueda armonizarse (NASEM, 2016a). Si bien existen directrices para la consulta pública (EFSA, 2018), ha habido críticas por parte de las ONG y académicos interesados sobre la parcialidad de la participación, en particular cuando la organiza el proponente de la tecnología, así como sobre una identificación limitada de quién tiene derecho a dar su consentimiento y cómo se solicita este consentimiento (Desconocido, 2014; Bäckstrand et al. al., 2010).



3.1 ¿Qué significa "basado en la evidencia"?

Esta evaluación tiene como objetivo realizar un examen basado en la evidencia de los posibles beneficios y riesgos de las aplicaciones de la biología sintética y de los impulsores genéticos modificados para la conservación de la biodiversidad. En el contexto de un campo polémico y emergente como la biología sintética, el concepto de "basado en la evidencia" requiere más análisis. Este capítulo trata de la evidencia con el objetivo de fomentar conversaciones productivas sobre la ciencia y la gobernanza de la biología sintética y define el escenario para esta evaluación. El capítulo tiene tres secciones que siguen esta discusión introductoria. Las secciones 3.2 y 3.3 presentan el tema de la evidencia científica discutiendo la revisión por pares, la reproducibilidad, la replicabilidad y la incertidumbre. La sección 3.4 explora los factores generales que influyen en la creación y síntesis de la evidencia científica. En su conjunto, el capítulo ofrece una visión matizada de los desafíos y la importancia de integrar el conocimiento científico en la toma de decisiones.

¿Qué se entiende, explícitamente, por una evaluación basada en la evidencia? "Basado en la evidencia" es un objetivo citado con frecuencia para las evaluaciones y procesos de decisión en torno a la tecnología y el medio ambiente, pero lo que significa exactamente puede variar. Por un lado, se puede utilizar para enfatizar que las decisiones sobre el uso de tecnologías deben basarse en estudios empíricos que examinen su eficacia, beneficios y riesgos potenciales. Por otra parte, el término "basado en la evidencia" puede entenderse como un intento de eliminar los valores y la política de las evaluaciones o procesos de toma de decisiones. Esta última interpretación, rara vez posible, no tiene en cuenta los juicios subjetivos y de valores que fundamentan las evaluaciones y la toma de decisiones. Esto, a su vez, podría privilegiar los valores de los expertos científicos, que pueden diferir de los de otros actores y públicos (Sarewitz, 2015). Los estudiosos de la ciencia y la política de la tecnología han argumentado que es mucho más responsable y productivo reconocer el papel de los valores dentro de tales procesos y utilizar una forma apropiada de

participación deliberativa para clasificar la evidencia, la incertidumbre y las preferencias (Jasanoff, 2003; Rowe & Frewer, 2005; Pielke Jr, 2007). Por lo tanto, esta evaluación se basa en la primera interpretación: las decisiones sobre el uso de las tecnologías deben basarse en estudios empíricos que examinen su eficacia, sus posibles beneficios y riesgos. Por lo tanto, este capítulo explora los factores que afectan la producción y síntesis de la evidencia científica y cómo se gestionaron para esta evaluación, incluyendo cómo se utilizó la deliberación a lo largo del proceso. Mientras que el enfoque de este capítulo está en los factores que impactan la evidencia científica, otros tipos de evidencia y preocupaciones, como se discutió en el capítulo anterior sobre la gobernanza, también se tendrán que incorporar en la toma de decisiones en torno a la biología sintética y la impulsión genética (gene drive).

Para informar la discusión de cómo la evidencia, los valores y la deliberación conforman esta evaluación, el campo académico de la investigación e innovación responsables proporciona cuatro principios: anticipación, inclusión, reflexividad y capacidad de respuesta (Stilgoe, Owen & Macnaghten, 2013). Estos principios fueron desarrollados originalmente para guiar la gobernanza de las tecnologías emergentes, y su importancia para una evaluación como esta es evidente.

La anticipación se refiere a la necesidad de predecir los futuros potenciales de la biología sintética, incluyendo los sistemas de impulsores genéticos modificados, a fin de guiarlos hacia fines deseados y alejarlos de los indeseables, personificados por la Resolución que propició esta evaluación.

La inclusión pone de relieve la necesidad de prestar mucha atención a quién participa en los procesos de toma de decisiones, incluido, en esta evaluación, el proceso de decidir su alcance y sintetizar la evidencia pertinente. La decisión de llevar a cabo la evaluación fue inclusiva, ya que fue la UICN, con su composición diversa y representativa de 1.303 organizaciones gubernamentales, de la sociedad civil y de los pueblos indígenas, la que aprobó la Resolución WCC-2016-

Res-086. En el caso de la evaluación propiamente dicha, como se indica en la declaración de principios adjunta (véase parte introductoria del informe) y en el flujo del proceso (Figura 1.10), se ha logrado la inclusión mediante: (i) la consideración de la diversidad disciplinaria, de género y geográfica en la selección del grupo encargado de completar la evaluación, que, excepcionalmente, recae bajo el mandato de las seis Comisiones de la UICN, así como de la Directora General, y (ii) la apertura de esta evaluación a la revisión externa por pares de todos los Miembros de la UICN y cualquier otra persona que desee participar.

La reflexividad denota la necesidad de ser consciente de los supuestos y juicios principales que se hacen en esta evaluación. Esto incluye, por ejemplo, reflexionar sobre los supuestos que definen cómo se selecciona y sintetiza la evidencia, un proceso que motivó la inclusión de este capítulo. Durante la elaboración de esta evaluación se utilizaron procesos deliberativos para fomentar esta reflexión, y los procesos de revisión por pares (Sección 3.2.1) ofrecieron nuevas oportunidades de reflexión inspiradas en perspectivas externas.

La capacidad de respuesta abarca la necesidad de estar abierto a cambiar en función de los puntos de vista obtenidos mediante la deliberación inclusiva, plasmada en el proceso de evaluación para responder a la revisión por pares, incluyendo la documentación transparente de las respuestas a todos los comentarios (véase iucn.org/synbio).

Estos pilares de la investigación e innovación responsables sirven como un recordatorio de que la búsqueda de una toma de decisiones "basada en la evidencia" es algo más que la calidad de los datos y la identificación de los expertos clave. Requiere una cuidadosa atención a los procesos a través de los cuales se genera, reúne y considera la evidencia en procesos de decisión que deben reflejar la complejidad de la sociedad misma. De hecho, como Ascher, Steelman y Healy (2010) argumentan, el conocimiento para la toma de decisiones ambientales se extiende más allá del conocimiento científico formal al conocimiento local e indígena, así como al conocimiento de las preferencias del público.

3.2 ¿Qué es la evidencia científica?

La evidencia científica se deriva de un proceso riguroso que sirve para apoyar o contrarrestar una teoría o hipótesis (Popper, 2005). La importancia de la evidencia científica a menudo se basa en los protocolos de recopilación y análisis (Bilotta, Milner & Boyd, 2014) así como en los resultados del análisis cuantitativo (por ejemplo, estadístico) y cualitativo (por ejemplo, textual). Se espera generalmente que la evidencia científica sea empírica. Sin embargo, los estándares pueden variar en función del campo de investigación (Becker, Bryman & Ferguson, 2012). Debido a esta variación, algunas becas han mostrado cómo los estándares de evidencia científica son definidos y negociados entre los participantes de diferentes disciplinas (Knorr-Cetina, 1999), lo que sugiere que no existe un norma absoluta o incontestable para la evidencia en cualquier campo (Collins, 1983), y menos aún en un campo emergente como la biología sintética. Sin embargo, la existencia de tradiciones académicas en la ecología, la biología molecular, los estudios de ciencia y tecnología y la ética proporciona una orientación para evaluar el poder y la importancia de la evidencia científica en campos emergentes (Knorr-Cetina, 1999; Sismondo, 2010).

La evidencia científica extraída de un único estudio raramente proporcionará una respuesta significativa a una pregunta dada. Como tal, es importante examinar y sopesar las pruebas científicas de un cuerpo más amplio de investigación para llegar a una conclusión informada (EFSA Scientific Committee, 2017). Para ser considerada como establecida, la evidencia científica debe ser consistente y generalmente aceptada por la comunidad científica más amplia, aunque las tradiciones de escepticismo y disidencia son también importantes en las visiones de avance de la comprensión científica (Kuhn, 1970; Merton, 1973; Delborne, 2008).

Las comunidades científicas a menudo distinguen entre una hipótesis y una teoría. Generalmente, una hipótesis es una explicación propuesta, a menudo basada en conocimientos previos o experimentos básicos, que puede ser comprobada mediante otros experimentos y observaciones. Unos datos adicionales

pueden permitir confirmar o rechazar una hipótesis, mientras que una teoría es un concepto ampliamente aceptado, respaldado por un cuerpo sustancial de evidencia (Sutton & Staw, 1995). Mientras que algunas teorías de la biología sintética ya están respaldadas por cuerpos significativos de evidencia, muchas hipótesis aún no han sido probadas debido a la inmadurez relativa del campo. La comunidad científica dispone de mecanismos para silenciar las teorías aceptadas en base a nueva evidencia. Esto es a menudo un proceso complejo, no sólo determinado por la calidad de la evidencia, influenciado por las normas disciplinarias, los desafíos propiciados por disciplinas relacionadas, los cambios en la comprensión cultural, y otros factores sociales (Kuhn, 1970; Longino, 1990; Gieryn, 1999).

En ciertos casos, puede que no sea posible llegar a conclusiones basadas en observaciones porque el trabajo en cuestión aún no existe. En tales casos, los modelos matemáticos se pueden utilizar para apoyar decisiones informadas (Knight et al., 2016). El uso de modelos y simulaciones matemáticos es de especial relevancia para la biología sintética y la conservación de la biodiversidad, donde la evidencia experimental es limitada. Por ejemplo, los modelos computacionales se han utilizado recientemente para modelar la propagación y persistencia potencial de los organismos portadores de impulsores genéticos modificados sin liberarlos realmente en el medio ambiente (Unckless, Clark & Messer, 2016; Eckhoff et al., 2017; Noble et al., 2018). Tales esfuerzos promueven la comprensión científica sin producir ningún impacto ambiental directo. Por supuesto, los modelos nunca capturan perfectamente los contextos ecológicos, biológicos y sociales, lo que significa que se requerirá evidencia experimental para desafiar las predicciones de los modelos y asentar la comprensión científica. La negociación de tales experimentos es compleja y puede ser impugnada en el campo de la biología sintética, donde el ensayo de nuevas tecnologías como la impulsión genética crea un potencial para impactos ambientales más allá de los límites de un ensayo en el campo (NASEM, 2016a). Por lo tanto, la toma de decisiones sobre estos ensayos sobre el terreno desencadena procesos de gobernanza que sopesan las necesidades de datos empíricos con el potencial de efectos adversos ecológicos no deseados.

3.2.1 Revisión por pares

La revisión por pares es un proceso destinado a garantizar la calidad de la investigación, la validez y la presentación adecuada de las pruebas científicas (Gannon, 2001). La revisión por pares sirve como un mecanismo de control clave para exponer la evidencia científica propuesta a la crítica de expertos (Merton, 1973). El proceso de revisión por pares se lleva a cabo mediante expertos con experiencia pertinente (Voight & Hoogenboom, 2012) y está diseñado para garantizar la adecuación de la recopilación y el análisis de datos y para prevenir el fraude científico (Kelly, Sadeghieh & Adeli, 2014).

El proceso de revisión por pares no es perfecto (Mulligan, Hall & Raphael, 2013). Más importante aún, el proceso se basa en los conocimientos existentes y tiende a evaluar la validez del trabajo en base a estudios previos o a lo que es generalmente aceptado por la comunidad científica (Gannon, 2001). Unas conclusiones que cuestionan la comprensión existente, por lo tanto, podrían ser criticadas y rechazadas por insuficientes o incorrectas (Kuhn, 1970). La revisión por pares también puede ser un reto cuando estudios creíbles ofrecen interpretaciones o conclusiones contradictorias, o cuando el carácter multidisciplinario del trabajo hace difícil encontrar revisores con una gama adecuada de conocimientos especializados (Langfeldt, 2006).

Esta evaluación incluyó un proceso de revisión por pares para que expertos independientes, partes interesadas de la UICN y miembros interesados del público puedan proporcionar reacciones, incluyendo comentarios, críticas y sugerencias para la consideración de evidencia adicional. En este proceso de revisión, ni las identidades de los autores ni de los revisores fueron ocultadas, resultando en lo que se conoce como revisión por pares "abierta". La aplicación de una revisión abierta fue guiada principalmente por los principios de transparencia, inclusión y consulta del Grupo Técnico, así como por las prácticas generalmente aceptadas de la UICN. La posible desventaja de una revisión abierta es que algunos revisores pueden limitar sus comentarios debido a la preocupación de ser identificados

personalmente. Sin embargo, la amplia gama de observaciones de apoyo y críticas recibidas sobre el borrador de esta evaluación ofrece cierta seguridad de que esta desventaja de la revisión abierta fue mínima. Por lo tanto, esta versión final de la evaluación representa el mejor esfuerzo del Grupo Técnico para incorporar y responder a las observaciones recibidas (para ver todas las observaciones y respuestas, véase iucn.org/synbio).

3.2.2 Normas de reproducibilidad y replicabilidad

La reproducibilidad y la replicabilidad son dos conceptos que juegan un papel importante en la evaluación de la calidad y la fiabilidad del trabajo científico (Stodden, 2009; Jasny et al., 2011). La evidencia científica se valora más si las mismas observaciones y conclusiones se pueden extraer de múltiples estudios independientes. En las disciplinas emergentes, como la biología sintética, la falta de un número suficiente de estudios independientes puede ser un reto.

En las ciencias biológicas, la reproducción independiente de un conjunto de observaciones puede ser costosa y requerir mucho tiempo. Por ejemplo, la reproducción de observaciones de impulsión genética en poblaciones silvestres llevaría generaciones. Podría ser factible para especies con períodos de vida cortos, pero se vuelve más difícil (dada la presión para obtener resultados científicos rápidos) para las especies de vida más larga. La reproducibilidad, aunque altamente valorada, ha generado recientemente una controversia significativa en una serie de campos en los que los investigadores han encontrado difícil o imposible reproducir los hallazgos aceptados (Arrowsmith, 2011; Begley & Ellis, 2012; Baker, 2016).

3.3 Integrar la incertidumbre

Como con la mayoría de tecnologías emergentes, la incertidumbre complica los esfuerzos para evaluar los impactos de la biología sintética. La incertidumbre sobre los impactos deseados y no deseados de aplicaciones de la biología sintética puede ser causada por una variedad de factores, tales como limitaciones de las técnicas de modelización o

bajos niveles de evidencia empírica. Al considerar la liberación de organismos modificados por impulsión genética en el medio ambiente y su impacto en las poblaciones silvestres, por ejemplo, las incertidumbres son relevantes para cuestiones referentes a la eficacia de los impulsores genéticos modificados, su estabilidad en el tiempo, los costos de adaptabilidad de las construcciones genéticas, y los efectos en los organismos no objetivo (NASEM, 2016a). Los estudiosos han desarrollado muchos métodos diferentes para evaluar y clasificar la incertidumbre (Milliken, 1987; Warmink et al., 2010; Hayes, 2011). Proporcionamos aquí una tipología de fuentes de incertidumbre y un modelo de cuatro cuadrantes para ayudar a clasificar el grado de confianza en la evidencia.

Hayes (2011) identifica cuatro fuentes de incertidumbre: la incertidumbre epistémica, la variabilidad, la incertidumbre lingüística y la incertidumbre de decisión. La incertidumbre epistémica, probablemente la más común en las discusiones sobre tecnologías emergentes, es la incertidumbre asociada con la producción de conocimiento. Es el resultado de un conocimiento imperfecto respecto a algo que en principio es cognoscible y, por lo tanto, unas investigaciones adicionales pueden reducir este tipo de incertidumbre. La variabilidad se refiere a la inevitable incertidumbre causada por la variación natural o inherente de la aleatoriedad. A diferencia de la incertidumbre epistémica que se puede reducir con más estudios, este tipo de incertidumbre no puede ser reducido. La variabilidad es relevante para esta evaluación porque la conservación de la biodiversidad nunca se hace en un ambiente perfectamente uniforme. La incertidumbre lingüística es el resultado de la imprecisión del lenguaje y tiene cinco causas: la vaguedad, la dependencia del contexto, la ambigüedad, la indeterminación y la subespecíficidad. Esta evaluación busca reducir la incertidumbre lingüística definiendo los términos clave en un Glosario y presentando un marco conceptual para una toma de decisiones basada en evidencia en este capítulo. La incertidumbre de decisión se produce cuando hay ambigüedad en cuanto a cómo cuantificar o comparar los objetivos sociales para fundamentar una decisión (por ejemplo, cómo ponderar los riesgos relativos y los beneficios potenciales en la decisión de permitir un ensayo en el campo de un organismo modificado por

impulsión genética). El capítulo de gobernanza de esta evaluación se refiere a la incertidumbre de decisión que rodea la aplicación de la biología sintética y la impulsión genética a la biodiversidad y la conservación.

Esta evaluación incluye un marco explícito para describir la certeza de los mensajes clave. Un diagrama de cuatro cuadrantes describe cualitativamente el grado de certeza asociado con un hallazgo o una idea (véase la Figura 3.1), basándose en la clasificación de incertidumbre del Panel Intergubernamental sobre el Cambio Climático (IPCC) (Moss & Schneider, 2000) y en la clasificación de la Plataforma Intergubernamental Científico-Normativa sobre la Diversidad Biológica y los Servicios de los Ecosistemas (IPBES) (IPBES, 2016b). En este marco, el grado de certeza depende de la cantidad y calidad de la evidencia, así como del grado de consenso sobre esa evidencia. "Bien establecido" se refiere a un hallazgo que está respaldado por un meta-análisis o múltiples líneas independientes de evidencia. "Establecido pero incompleto" se refiere a un hallazgo que es generalmente aceptado pero respaldado por un número limitado de estudios. Las "Explicaciones contradictorias" denotan una situación en la que existen muchos estudios independientes, pero con conclusiones diferentes. "Especulativo" se refiere a los hallazgos para los cuales existe un consenso bajo sobre la poca evidencia disponible. Este cuadrante corresponde a áreas con grandes brechas de conocimiento.



Figura 3.1 Términos de incertidumbre cualitativa. Síntesis de Moss & Schneider (2000) e IPBES (2016).

En contraste con la incertidumbre epistémica sugerida por la Figura 3.1, las llamadas "incógnitas desconocidas" son el tipo de incertidumbre más desafiante, debido a su naturaleza incognoscible, lo que las hace difíciles de abordar en una evaluación de riesgo o incluso un enfoque de precaución (véase Sección 2.1.1). Esta incertidumbre puede ser el resultado de una aleatoriedad inherente o de la falta de evidencia incluso para concebir y caracterizar lo que se conoce y se desconoce. Como tal, no existen estrategias eficaces para anticipar incógnitas desconocidas. Este tipo de incertidumbre tiene que ser abordada a medida que se disponga de más evidencia. Si bien no se establece generalmente relaciones de causa y efecto específicas con incógnitas desconocidas, todavía puede ser posible explorar si se están produciendo ciertos efectos, incluso sin conocer las causas, mediante la realización de estudios en el campo o el seguimiento de las liberaciones a pequeña escala.

Paradójicamente, tratar de reducir la incertidumbre epistémica mediante la realización de una evaluación del riesgo sobre tecnologías emergentes puede requerir actividades de investigación que, por sí mismas, planteen algún riesgo. Por ejemplo, en el contexto de la biología sintética, si bien la modelización y la evaluación del riesgo en situaciones confinadas en laboratorio pueden permitir responder a algunas cuestiones relacionadas con la seguridad, el conocimiento completo de los impactos ambientales requerirá cierto grado de liberación en el medio ambiente. Como tal, pueden existir compromisos entre reducir la incertidumbre y evitar el riesgo. Los responsables de la toma de decisiones tendrán que sopesar dichos compromisos, por ejemplo, para permitir ensayos en el campo o ensayos en el campo confinados de organismos modificados por impulsión genética.

3.4 Factores que influyen en la producción de evidencia

Una variedad de factores influyen en la producción de evidencia. Esta discusión se organiza en torno a dos temas: i) los factores que influyen en las preguntas relacionadas con la evidencia (investigación y desarrollo, contexto económico, político y reglamentario, y evaluación de riesgos) y ii) los factores que influyen

en la respuesta a estas preguntas (directrices para la evaluación de riesgos, quién lleva a cabo los estudios científicos). Estos factores influyen en las preguntas que se investigan, en la evidencia que se produce y, en última instancia, en la evidencia disponible para fundamentar evaluaciones como esta y, de manera más general, en la toma de decisiones. La cuestión de quién está involucrado en hacer y responder estas preguntas es esencial para estas preocupaciones. Esta sección tiene tres objetivos: a) examinar los factores que influyen en la evidencia que se consideró en la evaluación, b) describir la forma en que la evaluación se ajusta a esos factores, y c) examinar las principales cuestiones relacionadas con la evidencia que habrá que abordar en futuras evaluaciones relativas a las aplicaciones de la biología sintética para la conservación.

3.4.1 Investigación y desarrollo

En investigación y desarrollo, uno de los primeros factores que influyen en la creación y el uso de evidencia es cómo se diseña un producto de biología sintética en términos de atributos deseados. Por ejemplo, en el contexto de la aplicación de la biología sintética a un organismo en peligro de extinción con fines de conservación, esto puede implicar una combinación de evaluación de qué rasgos deben cambiar para lograr un objetivo de conservación, qué rasgos se deben conservar y qué resultados ecológicos deben lograrse. Estos objetivos de diseño tendrán un impacto en la creación de evidencia, ya que especifican el enfoque de los estudios realizados en el proceso de investigación y desarrollo. Esto a menudo incluye la evaluación de los riesgos potenciales causados por un producto y la forma en que se podría cambiar el diseño para minimizarlos. Debido a la influencia significativa que tiene el proceso de investigación y desarrollo en las formas finales que toma la tecnología, ha habido reiterados llamamientos para un compromiso inclusivo para informar este proceso (Jasanoff, 2003; Macnaghten et al., 2014).

3.4.2 Contextos económicos, políticos y reglamentarios

Otro ámbito que impacta las preguntas planteadas es el contexto económico, político y regulatorio. En primer lugar, dada la importancia del beneficio económico y de las necesidades de la sociedad en determinar las prioridades tecnológicas, los contextos políticos y económicos son factores vitales que influyen en los productos que llegan a la etapa de investigación y desarrollo (véase el Capítulo 6.3). Los actores con poder económico y político pueden ejercer influencia sobre cómo se enmarcan los problemas, lo que influirá en si y cómo las aplicaciones de la biología sintética emergerán como posibles soluciones. La contestación política sobre este marco es, por lo tanto, un factor clave que influye en la generación de evidencia (Bardwell, 1991; Nelson, Andow & Banker, 2009). En segundo lugar, el contexto normativo también puede influir en la forma en que se crea y se utiliza la evidencia, ya que a menudo especifica los tipos de estudios que deben realizarse como parte de los procesos de revisión de la salud humana y la seguridad ambiental. Si los niveles de confianza entre las comunidades, las partes interesadas y los reguladores son bajos, sin embargo, los desarrolladores de productos pueden tener que realizar un conjunto más amplio de estudios que los requeridos por los reguladores para crear la confianza necesaria en un producto para un despliegue exitoso y respaldado (Delborne et al., 2018).

3.4.3 Evaluación del riesgo

Si bien el proceso de llevar a cabo esta evaluación no es una evaluación del riesgo en sí mismo, esta última es fundamental para las interacciones de la biología sintética y la conservación de la biodiversidad. Como tal, esta evaluación se basa necesariamente en las ideas de la evaluación del riesgo (Capítulos 4-6), el proceso formal de evaluación del riesgo siendo también una herramienta de gobernanza para la biología sintética (Sección 2.2.1). La evaluación del riesgo ecológico, o evaluación del riesgo ambiental, será una parte importante en la consideración de los impactos ambientales de la biología sintética y la impulsión genética. Las evaluaciones de riesgos ecológicos pueden adoptar muchas formas y varían en función de los contextos normativos específicos, razón por la cual la presente discusión considera cómo la estructura básica de la evaluación del riesgo ecológico influye en la producción y el uso de evidencia. La evaluación del riesgo, junto con la comunicación y



• Caracterización del riesgo y resumen de los hallazgos para la toma de decisiones.

Figura 3.2 Visión general del proceso de evaluación de riesgo ecológico. Adaptado de US EPA, 1998.

la gestión del riesgo, se definen clásicamente como las tres partes del análisis del riesgo. El proceso de evaluación del riesgo ecológico incluye una mezcla de decisiones explícitas e implícitas que afectan a la producción de evidencia sobre los riesgos ambientales de una aplicación determinada. La evaluación del riesgo ecológico consta de tres etapas principales: formulación del problema, análisis de la exposición y de los efectos, y caracterización del riesgo (Figura 3.2) (US EPA, 1998). Si bien la forma específica que adopta la evaluación del riesgo ecológico depende del contexto y del factor de estrés en cuestión, los pasos generales siguen siendo los mismos. Una serie de decisiones tomadas en todo el proceso de evaluación del riesgo influye en las preguntas que se hacen y determina qué estudios se requieren para evaluar adecuadamente el potencial de daño (Hartley & Kokotovich, 2017).

La formulación del problema es donde se determina el alcance de la evaluación y muchas otras decisiones fundamentales, incluyendo la identificación de los factores de estrés, las entidades ecológicas y las hipótesis de riesgo. El análisis de la exposición se utiliza para evaluar con qué probabilidad, bajo qué condiciones, y en qué medida el factor de estrés entrará en contacto con las entidades ecológicas identificadas. El análisis de los efectos se utiliza para evaluar los efectos ecológicos que resultarán de los

niveles potenciales de exposición. *La caracterización del riesgo* sintetiza las etapas previas para evaluar el riesgo y abordar los objetivos iniciales de la evaluación.

La formulación del problema es el paso del proceso de evaluación del riesgo que involucra de forma más explícita los factores que influyen en las preguntas que se hacen. Se ha reconocido y estudiado la influencia de las decisiones basadas en valores en la formulación del problema (Jensen et al., 2003; Thompson, 2003; Myhr, 2010), y la participación de las partes interesadas y de las partes afectadas ha sido propuesta como una forma de incorporar diversas perspectivas de manera transparente y productiva (Nelson, Andow & Banker, 2009). Por ejemplo, determinar si unos cambios en las entidades ecológicas representan un daño, un cambio inconsecuente o un cambio beneficioso es fundamentalmente una cuestión de valores que puede ser abordada de manera diferente en base a la visión del mundo, la perspectiva o la experiencia vivida. Para asegurar que se produzca evidencia que sea relevante para la decisión y confiable, es importante que los procesos de participación integren estos juicios de valor dentro de la evaluación de riesgo de una manera deliberativa, inclusiva y apropiada al contexto (NASEM, 2016a; Hartley & Kokotovich, 2017; Thompson, 2018). Por lo tanto, la participación en torno a las posibles aplicaciones de la biología

sintética o la impulsión genética, a menudo debe incluir a las comunidades locales y a los pueblos indígenas, que suelen tener valores y perspectivas diferentes a los de los expertos científicos.

También hay que reconocer que esta discusión sobre la evaluación de riesgos es relevante para las evaluaciones de beneficios realizadas para aplicaciones específicas. Aunque los métodos para la evaluación de beneficios estén menos desarrollados y acordados que para la evaluación del riesgo, la evaluación adecuada de los beneficios potenciales será igualmente importante para guiar la toma de decisiones sobre si y cómo utilizar unas aplicaciones de la biología sintética y la impulsión genética (NASEM, 2016a). Entre las cuestiones esenciales relacionadas con los beneficios se incluyen, por ejemplo, ¿qué efectos beneficiosos son susceptibles de producirse y cómo se distribuirán? ¿Quién puede definir lo que se considera como beneficioso? ¿Qué aplicaciones de la biología no-sintética, en su caso, podrían lograr beneficios similares?

3.4.4 Directrices y normas para la evaluación de riesgos

Al igual que las formas en que una evaluación del riesgo puede influir en qué preguntas se investigan, también puede influir en cómo se responde a las preguntas. Esto también se aplica a las normas formales e informales de los procesos de investigación (Knorr-Cetina, 1999). Una parte de la evaluación del riesgo que influye en cómo se responde a las preguntas son las directrices de evaluación del riesgo, unas instrucciones, similares a un libro de cocina, que guían cómo se realizan las evaluaciones del riesgo para temas particulares (NRC, 1983; Suter II, 2016). Si bien las directrices para la evaluación del riesgo difieren según el tema (por ejemplo, para salud humana, especies invasoras o plantas modificadas genéticamente), también pueden existir diferentes directrices para un tema en particular. Esto es significativo porque estas directrices pueden requerir que se utilicen diferentes procesos al realizar los estudios. Por ejemplo, las diferencias entre dos directrices de evaluación del riesgo para evaluar los impactos no deseados de plantas resistentes a los insectos y modificadas genéticamente dieron

lugar a una variedad de diferencias significativas en la forma de realizar los estudios, en particular: (1) si se utilizan especies subrogadas o especies locales en los ensayos, (2) si y cuándo se han realizado estudios en campo semi-abierto y estudios en el campo, y (3) si es necesario evaluar determinados impactos indirectos (Hilbeck et al., 2011; Meyer, 2011; Kokotovich, 2014). Estas diferencias pueden ser vistas como contribuyendo a diferentes tipos de "ignorancia selectiva" que resulten de "la amplia gama de opciones de investigación, a menudo sutiles o 'juicios de valor' que conducen a la recolección de algunas formas de conocimiento en lugar de otras" (Elliott, 2013). Como ilustra este ejemplo, diferentes directrices afectan directamente la forma de la evidencia resultante y, por tanto, requieren una atención particular.

3.4.5 ¿Quién lleva a cabo los estudios?

Impactos similares en la producción de conocimiento pueden surgir como resultado de quién lleva a cabo los estudios que se utilizarán en los procesos de evaluación de riesgos. En primer lugar, las sutiles opciones de investigación que forman parte de la realización de estudios científicos pueden verse influidas por supuestos y prejuicios, reconocidos o no, sobre la seguridad de un producto (Krimsky, 2013). Por lo tanto, es vital ser consciente de este potencial y eliminar los posibles conflictos de interés en la realización de la investigación. En segundo lugar, las diferencias entre las disciplinas pueden alterar la respuesta a las preguntas: un ecologista probablemente diseñará y llevará a cabo estudios de una manera diferente a un toxicólogo. Por lo tanto, las afiliaciones disciplinarias, institucionales y personales se combinan para influir en la producción de conocimiento en el contexto de las evaluaciones de riesgo. Este fenómeno puede gestionarse en cierta medida con directrices explícitas de evaluación del riesgo, compromisos de transparencia y la evitación de conflictos de intereses percibidos o reales.

3.4.6 Contextualizar esta evaluación

Esta evaluación se relaciona con la evidencia de dos maneras: se fundamenta en la evidencia y servirá, al mismo tiempo, como evidencia. En todo momento, los capítulos se basan y sintetizan los estudios científicos existentes, y por lo tanto, se basan en la evidencia existente. Al mismo tiempo, esta evaluación servirá como un aporte al proceso de políticas de la UICN, y por lo tanto, constituye una evidencia.

Cabe preguntarse, entonces, el porqué de este capítulo sobre la evidencia. En primer lugar, si bien no entra en el ámbito de este estudio llevar a cabo evaluaciones de riesgos y beneficios a gran escala de aplicaciones específicas, este capítulo reafirma que las evaluaciones de riesgos y beneficios proporcionarán un conjunto vital de evidencia para fundamentar la toma de decisiones sobre productos y aplicaciones específicos caso por caso. La forma que adopten las directrices de evaluación de riesgos y beneficios y quién participe en la realización de estas evaluaciones tendrá consecuencias para la producción y síntesis de evidencia para la toma de decisiones. El carácter individual de esta toma de decisiones es fundamental.

Se ha planteado la preocupación de que los usos conservacionistas de la biología sintética sirvan de cortina de humo para usos más perjudiciales. Es decir, que las aplicaciones de la biología sintética que parecen beneficiosas para el medio ambiente podrían llevar los actores sociales, los reguladores gubernamentales y el público en general a tener un ojo menos crítico con futuras aplicaciones más cuestionables de la biología sintética, tales como las que impliquen fines militares o la consolidación del control corporativo sobre la agricultura. Sin embargo, el hecho de que una aplicación pueda ser beneficiosa en un determinado contexto social, político, económico y ecológico no implica que esta misma tecnología sea beneficiosa en otro contexto, ni que otras aplicaciones sean más propensas a ser beneficiosas. Además, diferentes aplicaciones requerirán evaluaciones diferentes, aunque algunos conocimientos puedan ser transferibles. El pensamiento polarizado que consiste en agrupar todas las aplicaciones de la biología sintética en un juicio sumario, a favor o en contra, esconde esta complejidad en favor de políticas altamente sesgadas que no permiten distinguir las aplicaciones de la biología sintética que podrían ser beneficiosas, perjudiciales o una mezcla de ambas. Por lo tanto, esta evaluación no debe ser considerada como un juicio, positivo o negativo, del conjunto de la biología sintética, ni

tampoco de todas las aplicaciones de la biología sintética a la conservación. Más bien, pretende ser una discusión inicial de los factores que deberán ser considerados en la toma de decisiones caso por caso, por la amplia gama de partes interesadas relevantes, en base a un acceso libre a toda la información, y en el marco del principio de precaución.

En segundo lugar, si bien también queda fuera del alcance de esta evaluación sugerir si y cómo la investigación y el desarrollo en biología sintética e impulsión genética deben avanzar, este capítulo enfatiza cómo la evidencia, que a menudo toma protagonismo en estos debates, dependerá no sólo de una definición estrecha del rigor científico, sino más bien de la forma en que múltiples perspectivas y valores definirán un contexto para la producción de conocimiento. Las preguntas importantes incluyen cómo se definen los productos exitosos, qué valores determinan la formulación de los problemas, cómo la participación integra múltiples perspectivas en los procesos de evaluación de riesgos, y en quién se confía para la producción de conocimientos creíbles.

En un espíritu de la reflexividad, este capítulo concluye con una reflexión sobre tales cuestiones con respecto a la evaluación en su conjunto. En primer lugar, en términos de contexto y alcance, las prioridades de los Miembros de la UICN ayudaron a enfocar esta evaluación únicamente en las implicaciones para la conservación de las posibles aplicaciones de la biología sintética, incluyendo los sistemas de impulsores genéticos modificados. Estas prioridades también ayudaron a determinar el marco analítico utilizado en esta evaluación para analizar las posibles aplicaciones de la biología sintética (véase el Capítulo 4).

En segundo lugar, la selección de los autores de esta evaluación es claramente consecuente. Estos autores tienen una experiencia de primera mano en una diversidad de áreas, incluyendo la biología sintética, los sistemas de impulsores genéticos modificados, las ciencias naturales, las ciencias sociales, la gestión de la conservación, la gobernanza y el derecho. Un aspecto clave del alcance de esta evaluación implicó un análisis de las posibles aplicaciones de la biología sintética y de los impulsores genéticos modificados

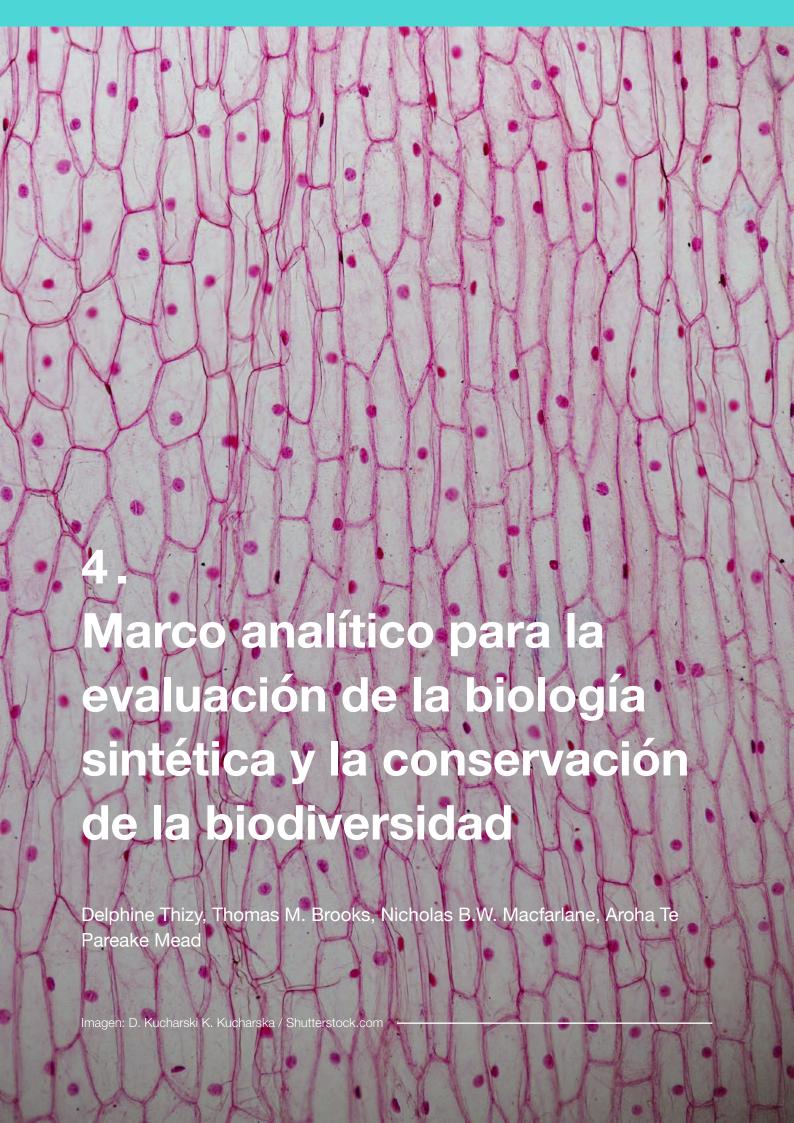
relevantes para la conservación y el uso sostenible de la biodiversidad. Para ello se requiere la participación rigurosa de aquellos mejor informados de estas aplicaciones, tales como aquellos que han estado involucrados en su desarrollo. Los lectores notarán que los autores de los estudios de caso presentados en los Capítulos 5 y 6 son desarrolladores o investigadores estrechamente vinculados a estas aplicaciones. Muchos de ellos, debido a su participación en los procesos de investigación e innovación, demuestran entusiasmo por el potencial de estas aplicaciones para impactar en el mundo de manera beneficiosa. Para proporcionar equilibrio, los autores principales de la evaluación se aseguraron de que la discusión explorara los posibles impactos perjudiciales en la conservación y el uso sostenible de la biodiversidad, así como consideraciones sociales, económicas, culturales y éticas más amplias, según lo dispuesto por la Resolución WCC-2016-Res-086. De este modo, el Capítulo 2 explora temas relacionados con la gobernanza, en sentido amplio, este Capítulo 3 ofrece una visión crítica y reflexiva de la producción y uso de la evidencia, y los estudios de caso de los Capítulos 5 y 6 se refieren específicamente a cada una de las siguientes preguntas:

- ¿Qué problema de conservación que se pretende solucionar?
- ¿Cuáles son las intervenciones existentes y sus limitaciones?

- ¿Qué intervención de biología sintética se está considerando?
- ¿Cuáles son los beneficios potenciales del enfoque de biología sintética para la conservación?
- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos y las limitaciones del enfoque?
- ¿Cuáles son las consideraciones sociales, económicas y culturales asociadas?

Sin embargo, incluso con atención a este equilibrio de preguntas y la diversidad disciplinaria de los autores de la evaluación, no todas las perspectivas potenciales fueron capturadas en la evaluación. Esta deficiencia se rectificó, al menos parcialmente, mediante el proceso de revisión abierta por pares, que generó 742 comentarios y críticas de personas de todo el mundo, que guiaron las revisiones de esta versión final de la evaluación.

Por lo tanto, este capítulo concluye con la observación de que esta evaluación no es, ni puede ser, perfectamente objetiva, imparcial y exhaustiva. En cambio, este informe, en su conjunto, ofrece evidencia y marcos para el análisis, con el objetivo de guiar las futuras deliberaciones, dentro y más allá de la UICN, sobre la innovación y gobernanza responsables de la biología sintética y los sistemas de impulsores genéticos modificados.



Esta evaluación analiza la biología sintética y los impulsores genéticos modificados y sus impactos potenciales en la conservación de la biodiversidad de dos maneras: en términos generales, resumiendo la evidencia disponible para los diferentes tipos potenciales de aplicación, y a través de estudios de caso. Este capítulo se enfoca en el segundo de estos tipos de evidencia: los estudios de caso.

4.1 Función de los estudios de casos

Los estudios de casos en los capítulos que siguen proporcionan ejemplos de posibles aplicaciones de la biología sintética y los impulsores genéticos modificados para la conservación. El objetivo de estos ejemplos es complementar el análisis más amplio de la evidencia relativa a esas aplicaciones con discusiones más centradas en los posibles beneficios y perjuicios.

La sección técnica principal de esta evaluación (Capítulos 4-6) sigue las dos categorías principales de aplicaciones de la biología sintética que podrían tener un impacto en la conservación de la biodiversidad:

- las aplicaciones de la biología sintética destinadas a obtener un beneficio para la conservación (Capítulo 5); y
- las aplicaciones de la biología sintética que tienen un objetivo primario diferente pero que también podrían tener impactos en los objetivos de conservación (Capítulo 6).

4.2 Proceso de selección de los estudios de caso

Las posibles aplicaciones de la biología sintética a la conservación y a todos los sectores de la sociedad son demasiado amplias, y la velocidad a la que se están desarrollando actualmente es demasiado rápida, para describirlas en este documento.

El Subgrupo Técnico está comprometido con el principio de *inclusión*. En consecuencia, el Subgrupo Técnico seleccionó estudios de casos de forma a presentar la amplitud de cuestiones que las aplicaciones de la biología sintética y los impulsores

genéticos modificados están tratando de abordar, tanto con respecto a los objetivos de conservación como a diversas amenazas. Por lo tanto, el Capítulo 5 se estructura alrededor de dos objetivos clave de conservación: reducir las amenazas a las especies, y mejorar la resiliencia de las especies, las comunidades y los ecosistemas a estas amenazas.

Al seleccionar los estudios de caso, el Subgrupo Técnico llevó a cabo un análisis prospectivo de las aplicaciones propuestas para identificar las que ya estaban en fase de desarrollo, así como las que se mencionan con frecuencia, ya sea a través de publicaciones, por familiaridad personal, o porque plantean preocupaciones particulares por parte de la sociedad civil o dentro de partes de la comunidad de la conservación. Sólo se incluyeron estudios de caso para los que se disponía de evidencia adecuada de los impactos potenciales. Un recuadro adicional sobre la quitridiomicosis de los anfibios, para la cual no existe ninguna solución de biología sintética en desarrollo, se incluyó debido a su potencial impacto significativo en la diversidad biológica. Inicialmente se consideraron 14 estudios de caso para los Capítulos 5 y 6, pero algunos de ellos fueron posteriormente retirados debido a la falta de evidencia publicada.

Los estudios de caso del Capítulo 6 se basan en aplicaciones de las amplias categorías de sustitución de productos y gestión de plagas. En el capítulo también se examinan brevemente posibles aplicaciones agrícolas. Existen claramente otras categorías en las que las intervenciones de la biología sintética podrían afectar indirectamente la conservación (por ejemplo, la salud humana), pero en este momento, una discusión sobre la mayoría de estas sería especulativa más que basada en evidencia. El nivel de conocimiento disponible difiere entre las aplicaciones: para algunas, la investigación está bastante avanzada y los científicos que participaron en estos desarrollos estuvieron involucrados en la redacción de los estudios de caso. En otros casos, los miembros del Subgrupo Técnico tuvieron que basarse en evidencia disponible públicamente.

Los estudios de caso representan una gran diversidad de aplicaciones y el nivel de datos y

evidencia disponibles varía para cada uno (Tabla 4.1). Este fue uno de los principales desafíos para los Capítulos 5 y 6, y los autores han destacado las incertidumbres relacionadas, indicando las áreas donde se necesitan datos adicionales.

Los estudios de caso también varían en su escala y especificidad. Algunos consideran la posibilidad de una aplicación a regiones determinadas (por ejemplo, la prevención de los efectos del paludismo en las aves de Hawai'i), mientras que otros, con frecuencia

Tabla 4.1 Características de los estudios de caso presentados en los Capítulos 5 y 6.

Est	tudio de caso	Capitulo	Contexto y escala	Fase de desarrollo
1.	Erradicación de roedores invasores en las islas	5	Los roedores tienen un impacto sobre la biodiversidad de las islas a nivel mundial	Desarrollo técnico en marcha, pero prueba del concepto en laboratorio aún por realizar. Compromiso social y político en marcha.
2.	Control de mosquitos invasores para prevenir las extinciones de aves en Hawai'i	5	Vectores de enfermedades impactando a las aves en Hawaii	Desarrollo técnico en marcha, pero prueba del concepto en laboratorio aún por realizar. Análisis de las consideraciones socioeconómicas y culturales aún por realizar.
3.	La biología sintética para luchar contra las amenazas a la conservación de los hurones de pies negros	5	Enfermedad que impacta a los hurones de pies negros en América del Norte	Enfoque técnico especulativo. Podría tener un impacto económico significativo debido implicaciones indirectas en la recuperación de ecosistemas de pastizales/pradera.
4.	Restauración potencial de los bosques con castaño americano transgénico	5	Enfermedad que afecta a los castaños americanos en América del Norte	Árboles potencialmente listos para ensayos en el campo. Investigación específica sobre cuestiones socioeconómicas y culturales aun por hacer para identificar específicamente cuáles podrían ser los beneficios o efectos adversos.
5.	Corales y adaptación al cambio climático/ la acidificación	5	El calentamiento de los océanos impacta los corales a nivel mundial	Tecnología en las primeras etapas de desarrollo. Evaluación de los aspectos socioeconómicos y culturales específicos necesaria para considerar una intervención particular en un determinado ecosistema y contexto.
6.	Substitución del cangrejo de herradura para la prueba del lisado de amibocitos de Limulus	6	Cuatro especies de <i>Limulus</i> Asiáticas y de América del Norte amenazadas por su uso excesivo en la industria biomédica	Ensayo recombinante disponible desde 2003. Factores como la incertidumbre sobre la eficacia, la regulación, la disponibilidad y la inercia de la industria han limitado su adopción.
7.	Enfoque de impulsión genética para la supresión de la malaria en África	6	Transmisión del parásito de la malaria suprimiendo poblaciones de mosquitos Anopheles en África	Desarrollo técnico en marcha, pero prueba del concepto en laboratorio aún por realizar. Análisis de las consideraciones socioeconómicas y culturales aún por realizar.
8.	Solucionar el colapso de las colonias de abejas	6	El Desorden de colapso de las colonias es asociado con la pérdida de colonias de abejas de cultivo	Enfoque técnico especulativo. Una pérdida significativa de polinizadores podría tener un gran impacto en la biodiversidad y los servicios de los ecosistemas en paisajes naturales.

sólo especulativos o en etapas más tempranas de su desarrollo, están estudiando la posibilidad más amplia de utilizar la biología sintética y los impulsores genéticos modificados para abordar determinados objetivos de conservación (por ejemplo, posibles enfoques para controlar o erradicar los roedores que afectan a la diversidad biológica en las islas).

4.3 Marco analítico para los estudios de caso

La resolución WCC-2016-Res-086 de la UICN pide un examen de "los organismos, componentes y productos resultantes de las técnicas de la biología sintética y las repercusiones de su producción y uso, que puedan ser beneficiosas o perjudiciales para la conservación y el uso sostenible de la diversidad biológica y las consideraciones sociales, económicas, culturales y éticas conexas", y de "las repercusiones de los conductores genéticos (Gene Drives) y las técnicas conexas y sus posibles consecuencias en la conservación y el uso sostenible de la diversidad biológica, así como la participación equitativa en los beneficios derivados de los recursos genéticos". Los estudios de caso presentados en los Capítulos 5 y 6, encargados para esta evaluación, se articulan en torno a seis preguntas, para proporcionar el contexto necesario y ejemplos de posibles impactos:

- ¿Qué problema de conservación que se pretende solucionar?
- ¿Cuáles son las intervenciones existentes y sus limitaciones?
- ¿Qué intervención de biología sintética se está considerando?
- ¿Cuáles son los beneficios potenciales del enfoque de biología sintética para la conservación?
- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos y las limitaciones del enfoque?
- ¿Cuáles son las consideraciones sociales, económicas y culturales asociadas?

4.3.1 Problemática de conservación

Los estudios de casos presentan una gama de temas de conservación que podrían ser abordados

a través de las herramientas y técnicas de la biología sintética. Para el Capítulo 5, estos temas están directamente relacionados con objetivos de conservación, mientras que para el Capítulo 6 los temas no están inicialmente dirigidos a alcanzar objetivos de conservación, sino que están diseñados para otros fines (por ejemplo, agricultura, salud humana, reemplazo de productos), pero podrían tener impactos secundarios en la conservación.

Los autores de estos estudios de caso fueron seleccionados sobre la base de su experiencia y familiaridad con los temas de conservación y las posibles aplicaciones de la biología sintética.

Son únicamente capacitados para describir la situación de una manera que fomentará una comprensión más profunda de cómo la biología sintética y la conservación podrían interactuar. En la mayoría de los casos, los autores también tienen un gran interés en investigar la viabilidad de la aplicación, por lo que no son observadores totalmente neutrales. Los autores generales del capítulo revisaron los estudios de caso (véase la sección sobre evaluación basada en los principios más abajo) y proporcionaron el contexto necesario en el texto que los acompaña.

4.3.2 Intervenciones existentes y sus límites

Mientras que las acciones de conservación actuales están produciendo impactos positivos sustanciales sobre la biodiversidad (Hoffmann et al., 2010), en general todavía están muy lejos de cumplir con las expectativas de la sociedad y los compromisos intergubernamentales para detener las extinciones, impedir la conversión de los ecosistemas naturales y mantener la diversidad genética (Tittensor et al., 2014). En algunos casos, existen instrumentos apropiados de conservación, pero el grado de su despliegue es insuficiente para mitigar la amenaza. Por ejemplo, las áreas protegidas pueden ser eficaces para proteger áreas clave para la biodiversidad (Butchart et al., 2012), aunque muchas áreas protegidas no están ubicadas en los lugares más importantes (Venter et al., 2018) y son insuficientes para mitigar amenazas externas como el cambio climático (Bruno et al., 2018).

El despliegue insuficiente de herramientas de conservación a menudo se debe a la falta de recursos, a intereses creados que se oponen a la conservación y a otras limitaciones que limitan la toma de acciones de conservación exitosas a la escala necesaria. Además, existen algunas brechas entre las acciones y los impactos porque simplemente no existen herramientas de conservación para mitigar ciertas amenazas, por ejemplo, la enfermedad fúngica de los quítridos en los anfibios (Sección 5.3.1).

Los estudios de caso intentan enmarcar los beneficios potenciales de los enfoques propuestos de biología sintética e impulsores genéticos modificados a la luz de las intervenciones de conservación actuales, más convencionales (en otras palabras, la "situación de referencia" (Ferraro & Pattanayak, 2006). Como tales, se analizan brevemente las intervenciones actuales y sus potenciales límites.

4.3.3 Descripción de la aplicación de biología sintética

Cada estudio de caso describe cómo la biología sintética podría ser utilizada para hacer frente al desafío identificado. Como no todos los enfoques son igualmente avanzados, las descripciones van de ideas teóricas que todavía necesitan ser demostradas, hasta aplicaciones que ya han sido investigadas exhaustivamente y han dado pruebas de principio (mostrando evidencia de que el concepto puede funcionar como se anticipó en el laboratorio) a unos pocos casos donde los investigadores tienen evidencia de que su tecnología está lista para iniciar el proceso regulatorio para pruebas en el campo a pequeña escala.

Los estudios de caso describen brevemente el enfoque propuesto de biología sintética, y lo que la aplicación pretende lograr. En su mayoría, los estudios de caso no proporcionan detalles técnicos de estas aplicaciones. Se pueden encontrar referencias a documentos científicos y el Apéndice 3 (www. iucn.org/synbio) presenta más detalles técnicos. La escala o especificidad del enfoque también se incluye en la descripción de la tecnología. En la mayor medida posible, los estudios de caso describen la viabilidad del enfoque propuesto y su nivel actual de avance.

4.3.4 Beneficios potenciales para la conservación

Este estudio no es una evaluación de los beneficios, sino que proporciona indicaciones iniciales de posibles beneficios para la conservación que podrían justificar nuevas consideraciones en futuras evaluaciones de los beneficios, caso por caso. Esta sección analiza el grado en que las aplicaciones de la biología sintética podrían potencialmente complementar o incluso sustituir las intervenciones existentes o abordar algunos de los límites de dichas intervenciones. Esta sección también apunta a las lagunas de conocimiento, comunes a toda tecnología en las primeras etapas de desarrollo.

4.3.5 Posibles efectos adversos y limitaciones

Este estudio no es una evaluación del riesgo, sino que proporciona indicaciones iniciales de posibles efectos adversos que podrían justificar consideraciones adicionales en futuras evaluaciones del riesgo. Las preocupaciones planteadas por las partes interesadas también se presentan, cuando se conocen, a partir de la bibliografía u otra información publicada. La evaluación del riesgo es un proceso complejo y exhaustivo para cualquier tecnología (Sección 3.4.3). Los marcos de evaluación de riesgos existentes, algunos de los cuales ya incorporados en la reglamentación, y la información de estudios anteriores (por ejemplo, a partir de la experiencia de los organismos vivos modificados) también está disponible (Sección 2.2.1). Una evaluación completa del riesgo requiere, entre otras cosas, la consideración de las características específicas de los organismos, así como del ambiente receptor (UN CBD, 2000).

4.3.6 Consideraciones sociales, económicas y culturales

Toda acción significativa de conservación tiene consecuencias para la economía y las culturas humanas, algunas positivas y otras negativas. La conservación a menudo ha tenido impactos particularmente significativos, positivos y negativos, en los pueblos indígenas y otros pueblos, debido a su mayor dependencia de los bienes y servicios de los ambientes naturales (Garnett et al., 2018).

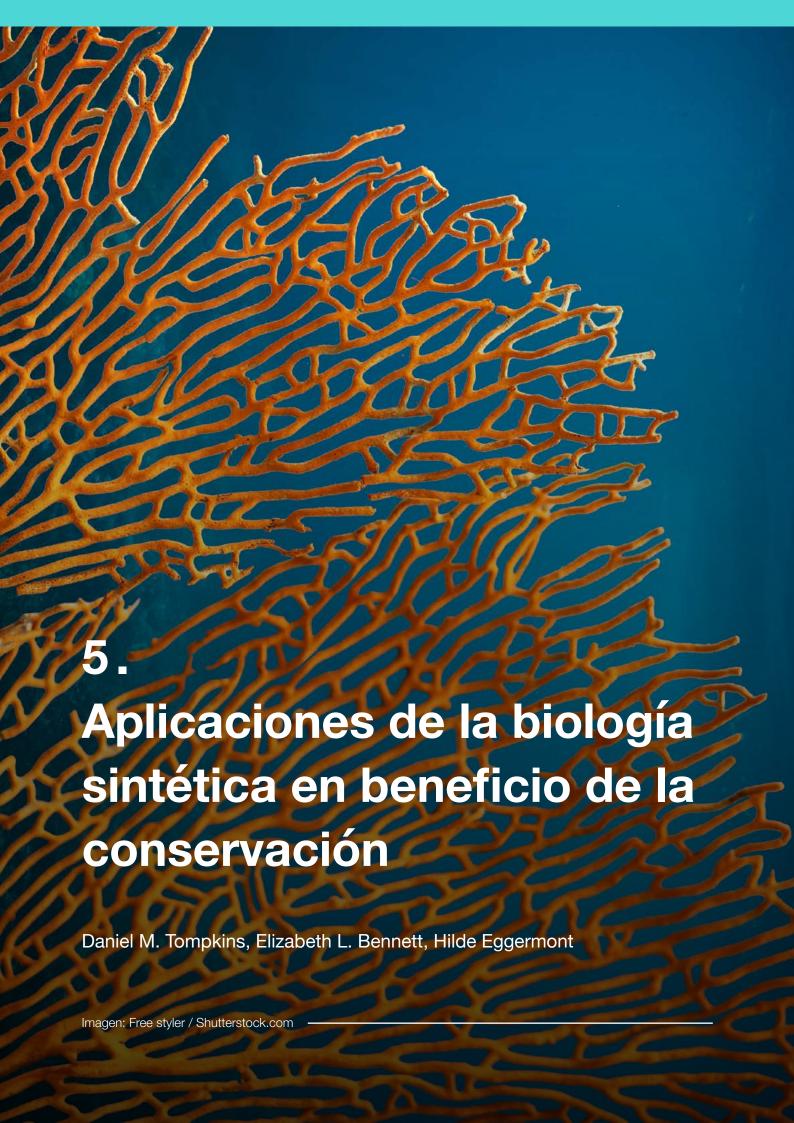
Las consideraciones socioeconómicas y culturales son importantes en las evaluaciones de la UICN y otras instituciones, así como en los marcos de toma de decisiones sobre tecnologías (UN CBD, 2000). Conner (2016) propone un enfoque riguroso para la evaluación completa de las dimensiones socioeconómicas, que permite analizar tanto las oportunidades potenciales como los impactos adversos. Sin embargo, al igual que una evaluación de riesgos, la evaluación de las consideraciones socioeconómicas y culturales requiere información específica sobre la tecnología propuesta y la sociedad, la economía y la cultura receptora. Por lo tanto, en los Capítulos 4 y 5 se determinan los ámbitos en los que habría que tener en cuenta las consideraciones socioeconómicas y culturales de acuerdo con la evidencia disponible, cuando exista, y que justificarían nuevos estudios y/o consultas, por lo general caso por caso. Siempre que sea posible, las consideraciones socioeconómicas y culturales del enfoque propuesto de biología sintética deben sopesarse con las de las intervenciones más convencionales.

4.3.7 Evaluación basada en principios

Los estudiosos de la investigación e innovación responsables hacen hincapié en la importancia de principios clave para guiar la gobernanza de las tecnologías emergentes (Capítulo 2.1). Reconociendo la necesidad de un proceso amplio e inclusivo, el Subgrupo Técnico encargado de completar esta evaluación elaboró un conjunto de principios que han guiado su labor (véase parte introductoria). Los principios subyacentes de objetividad y robustez adoptados para este proceso se han aplicado rigurosamente a cada estudio de caso. Su proceso de redacción ha sido iterativo. Se pidió a los autores que presentaran su texto en base a un marco y los miembros del Subgrupo Técnico examinaron la

objetividad y robustez del contenido. Basándose en el principio de objetividad, el Subgrupo Técnico se aseguró de que los estudios de caso fueran objetivos, es decir, que no se redactaran desde una perspectiva de promoción, sino que las declaraciones se basen en la evidencia disponible. Los revisores también se aseguraron de que los casos fueran sólidos, es decir, que se justificara la solidez de las declaraciones formuladas. Los estudios de caso se presentan en recuadros, con el contexto proporcionado en el texto adjunto de los Capítulos 5 y 6 para cumplir con el mandato esbozado en la Resolución.

Muchos estudios de casos presentan aplicaciones que todavía están en sus primeras fases de desarrollo y ensayo, por lo que sigue habiendo un alto grado de incertidumbre acerca de lo que podría ser la tecnología final, así como los beneficios potenciales exactos, los impactos adversos y las consideraciones sociales, económicas y culturales. Es esencial reconocer la incertidumbre en la presentación de estos estudios de caso (Sección 3.3), y cuando sea posible identificar algunas de las lagunas de conocimiento que podrían necesitar ser evaluadas más a fondo para la toma de decisiones sobre la aplicación potencial de la tecnología. Aunque no esté dentro del alcance de esta evaluación, harán falta unas evaluaciones de riesgo, caso por caso, para cualquier aplicación futura propuesta de la biología sintética o de los impulsores genéticos modificados. La discusión sobre los posibles efectos adversos incluidas en estos estudios de caso puede ayudar a guiar estas evaluaciones formales del riesgo, pero no son, de ninguna manera, un sustituto de estas evaluaciones. Oliver (2018) demuestra cómo las incertidumbres, a menudo confundidas con los riesgos, pueden dar forma a la aceptación pública y a la toma de decisiones. Por lo tanto, es importante reconocer el nivel de incertidumbre en los estudios de caso.



5.1 Visión general

La disminución de la biodiversidad tiene consecuencias dramáticas a escala de los ecosistemas, sobre cómo interactúan las especies, cómo se organizan las comunidades y la capacidad de los ecosistemas para proporcionar servicios como el ciclo de los nutrientes y el secuestro de carbono. La pérdida de biodiversidad es al menos equiparable con el cambio climático como motor del cambio ecosistémico (Hooper et al., 2012). Alrededor del 50% de las tierras en el planeta ha sido convertido en tierras de cultivo, pastizales y áreas urbanas, con un área neta de bosque natural que disminuyó anualmente en 65.000 km2 entre 2010 y 2015 (FAO, 2017).

En los dos últimos decenios se han aprobado o ampliado muchas políticas y leyes mundiales, regionales y nacionales que promueven la conservación de la biodiversidad (Sección 1.8). Se han logrado algunos éxitos (Sodhi et al., 2011), como la recuperación de las poblaciones de grandes cetáceos en todo el mundo (Gales, 2011) o, más localmente, la mejora del estado de conservación del panda gigante (Swaisgood, Wang y Weif, 2016; Xu et al., 2017) y del órice de Arabia (IUCN SSC Antelope Specialist Group, 2013; Barichievy et al., 2018). Sin embargo, la biodiversidad sigue desapareciendo en el mundo, y se estima que en 2017 el 25%, 13% y 41% de todos los mamíferos, aves y anfibios, respectivamente, estaban en peligro de extinción, frente al 19%, 10% y 2%, respectivamente, en 1996-998 (IUCN, 2017).

La conservación de la biodiversidad requiere la aplicación continua de enfoques probados, por ejemplo, una mayor proporción del planeta designado como áreas protegidas y gestionado eficazmente (Jones et al., 2018), o una mejora en la gestión de especies exóticas

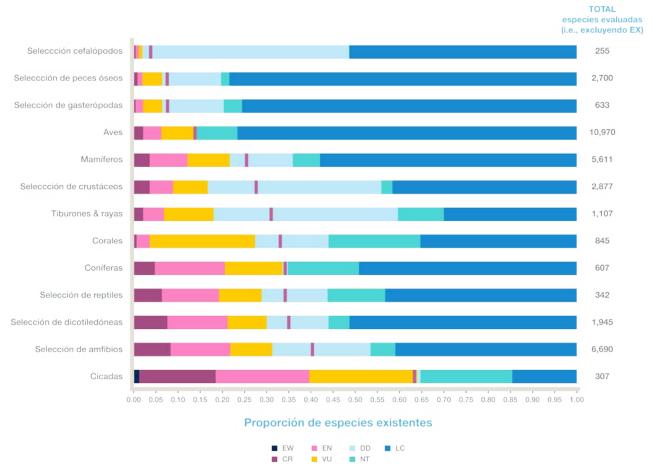


Figura 5.1 Proporción de especies existentes (i.e., excluyendo extintas) incluidas en la Lista Roja de la UICN de Especies Amenazadas. Versión 2019-1 evaluada por categoría para los grupos evaluados más exhaustivamente. Los números a la derecha de cada barra representan el número total de especies existentes evaluadas para cada grupo. EW: Extinta en estado silvestre, CR: En peligro crítico, EN: En peligro, VU: Vulnerable, NT: Casi amenazada, DD: Datos insuficientes, LC: Preocupación menor. Adaptada de la Lista Roja de Especies Amenazadas de la IUCN. http://www.iucnredlist.org

invasoras (IUCN, 2016). Sin embargo, la experiencia ha demostrado que la ampliación de esos esfuerzos hasta el nivel necesario para revertir la disminución de la biodiversidad y permitir su recuperación seguirá siendo un gran desafío con los enfoques actuales, debido a los costos y la naturaleza aparentemente inextricable de algunas de las amenazas (Veitch & Clout, 2002; Glen et al., 2013). Ciertas aplicaciones de la biología sintética, si están adecuadamente diseñadas y enfocadas, pueden tener el potencial de mejorar la conservación de la biodiversidad, mientras que otras podrían dañarla (Redford et al., 2014; Piaggio et al., 2017).

Este capítulo explora cómo los impulsores genéticos modificados y los organismos, aplicaciones y productos de la biología sintética podrían beneficiar o influir directamente en la conservación si se usan directamente para su gestión. Por lo tanto, se centra específicamente en situaciones en las que el uso de la biología sintética pretende alcanzar objetivos de conservación o proteger valores de conservación. Explora los posibles resultados positivos de la conservación a partir de dichas aplicaciones y detalla consideraciones importantes, al tiempo que reconoce que muchas situaciones, si no se manejan adecuadamente, podrían tener también impactos negativos en la conservación. En el capítulo se analizarán posibles aplicaciones de la biología sintética y los impulsores genéticos modificados que podrían reducir las amenazas a las especies y mejorar la resiliencia de estas especies, comunidades y ecosistemas a estas amenazas. Expondrá y se basará en estudios de casos específicos que utilizan el marco delineado en el Capítulo 4 para ilustrar los impactos directos para la conservación, tanto positivos como negativos, y los beneficios y efectos adversos potenciales asociados con algunas de las posibles aplicaciones de la biología sintética.

5.2 Mitigación de amenazas

5.2.1 Lucha contra las especies exóticas invasoras

La creciente complejidad global de los sistemas de transporte por tierra, aire y mar ha derribado las barreras naturales a las migraciones de especies formadas por ríos, océanos y montañas, las cuales aislaban a las poblaciones y permitían que la diversidad de especies evolucionara y se mantuviera (DiCastri, 1989; Meyerson y Mooney, 2007). Como resultado, los efectos de las especies exóticas invasoras sobre la fauna y los ecosistemas nativos son inmensos (IUCN, 2000), siendo el segundo mayor impulsor de la extinción de especies (Clavero & García-Berthou, 2005; Bellard, Cassey & Blackburn, 2016) con grandes impactos negativos sobre el funcionamiento de los ecosistemas (Peichar & Mooney, 2009; Ehrenfeld, 2010). Las especies exóticas invasoras también generan muchos otros costos a nivel mundial. Por ejemplo, causan enormes daños a las infraestructuras (Scalera et al., 2012; IASC, 2016), y las pérdidas agrícolas en Australia debidas a las especies exóticas invasoras se estimaron en un valor medio de 620 millones de dólares australianos por año durante cinco años (Gong et al., 2009).

Las especies exóticas invasoras se encuentran en todos los grupos taxonómicos, desde hongos y bacterias hasta musgos, plantas superiores, invertebrados y vertebrados (Lowe et al., 2000), y sus efectos pueden verse exacerbados por la perturbación de los hábitats y el cambio climático (Early et al., 2016). De 170 extinciones animales de las que se conocen las causas de extinción, el 20% y el 54% tienen como causa única o parcial a especies exóticas invasoras, respectivamente (Clavero y García-Berthou, 2005). Un total de 1.352 especies de mamíferos, aves, reptiles y anfibios en todo el mundo clasificadas como amenazadas (es decir, en las categorías Vulnerable, En peligro o En peligro crítico en la Lista Roja de la UICN) están principalmente en peligro por causa de especies exóticas invasoras (Bellard, Genovesi & Jeschke, 2016). El número es particularmente elevado para los anfibios (N = 565; ~8%) de las especies de anfibios) y las aves (N = 443; ~5%), en comparación con los mamíferos (N = 183; ~3%) y los reptiles (N = 161; ~2%).

Las especies exóticas invasoras son el principal impulsor de la extinción de especies en las islas (Doherty et al., 2016; Spatz et al., 2017). Las islas representan el 5,3% de la superficie terrestre del planeta, pero albergan, según las estimaciones, el 19% de las especies de aves, el 17% de los roedores

y el 17% de las plantas con flores (Tershy et al., 2015. También son el hogar de conjuntos de invertebrados con niveles frecuentemente altos de endemismo y que a menudo desempeñan funciones claves en el ecosistema (St Clair, 2011). La diversidad de especies está amenazada de manera desproporcionada en las islas con respecto a la proporción de éstas en la superficie terrestre y a su número de especies, con el 37% de todas las especies en peligro crítico confinadas en islas. El 61% de todas las extinciones en los últimos 500 años han sido especies insulares, y las especies exóticas invasoras son una de las amenazas más importantes para la diversidad insular restante. En el caso de los vertebrados, las aves marinas son especialmente vulnerables, ya que la mayoría de las especies se reproducen, por fuerza, en islas donde su comportamiento de reproducción terrestre ha evolucionado en ausencia de depredadores terrestres (Schreiber & Burger, 2001). Para los invertebrados, las especies más grandes están particularmente amenazadas por los roedores invasores (St Clair, 2011).

Las enfermedades no nativas, con frecuencia transmitidas por animales no nativos, también han tenido y siguen teniendo importantes efectos en la salud de los animales, las plantas y los humanos, y repercusiones en la biodiversidad y otros valores (Crowl et al., 2008; Hulme, 2014; Tompkins et al., 2015). Por ejemplo, la malaria aviar, propagada por mosquitos no nativos, es la causa principal de amenaza y extinción de los mieleros endémicos hawaianos, una de las aves más críticamente amenazadas del mundo (Liao et al., 2017), con impactos también en regiones como las islas Galápagos (Wikelski et al., 2004). Del mismo modo, se considera que la propagación del hongo quítrido que amenaza a los anfibios en todo el mundo (Fisher, Garner & Walker, 2009) ha sido facilitada por la introducción de especies no nativas (Fisher y Garner, 2007). Semejantes cuestiones pueden abordarse mediante la gestión ya sea de los huéspedes amenazados (por ejemplo, una gestión para aumentar su resistencia a las enfermedades) o de cualquier vector de la enfermedad (por ejemplo, reduciendo su población o su competencia vectorial).

La biología sintética ofrece posibles enfoques novedosos para la gestión de especies exóticas invasoras, pero como con cualquier enfoque de gestión, también comporta efectos adversos potenciales (Harvey-Samuel, Ant & Alphey, 2017; Ricciardi et al., 2017). La aplicabilidad de las diferentes medidas de gestión de las especies exóticas invasoras tiende a variar según la escala, con un éxito frecuentemente limitado a medida que aumenta esta escala (Veitch & Clout, 2002; Glen et al., 2013). Además de la gestión de las especies exóticas invasoras "heredadas" que actualmente están afectando la biodiversidad, la biología sintética y los impulsores genéticos modificados también ofrecen nuevos enfoques potenciales para una rápida respuesta y erradicación de nuevas especies exóticas invasoras. En tales contextos, la aplicación de la biología sintética puede ser más factible y tener menos efectos adversos potenciales debido a que los esfuerzos de gestión son más tácticos, específicos y a una escala menor. Por lo tanto, los perfiles de beneficios y efectos adversos de aplicar enfoques potenciales de biología sintética para la gestión de especies exóticas invasoras probablemente variarán tanto con la escala de aplicación como con el contexto y con las especies o poblaciones objetivo.

5.2.1.1 Posibles aplicaciones de la biología sintética para la gestión de vertebrados invasores

Entre las especies exóticas invasoras más dañinas están el sapo marino, los roedores, los cerdos, las cabras, las carpas y los cangrejos de río, y mamíferos depredadores tales como los gatos asilvestrados, los zorros, los mapaches, los armiños y las mangostas (Moro et al., 2018). Los mamíferos invasores son la principal causa de extinciones animales en las islas, tanto por depredación directa, especialmente de las aves y sus huevos, como por destrucción de los hábitats nativos (Doherty et al., 2016; Spatz et al., 2017). Los gatos asilvestrados en las islas son responsables de al menos el 14% de las extinciones mundiales de aves, mamíferos y reptiles, y constituyen la principal amenaza para casi el 8% de las aves (principalmente marinas), mamíferos y reptiles en peligro crítico (Medina et al., 2011).

Se ha intentado erradicar los mamíferos invasores en más de 700 islas del mundo, y al menos 107 aves, mamíferos y reptiles altamente amenazados según la Lista Roja de la UICN de Especies Amenazadas (el 6% de las especies altamente amenazadas) probablemente se han beneficiado de la erradicación de mamíferos invasores en las islas (Jones et al., 2016). Algunas especies son más fáciles de erradicar que otras. Se han erradicado cabras exitosamente de 120 islas en todo el mundo usando una combinación de enfoques (Campbell & Donlan, 2005). Se han erradicado roedores con éxito en el 73% de las 387 islas en las que se han aplicado programas con rodenticida. Sin embargo, en muchas otras islas en las que la erradicación de roedores invasores beneficiaría a especies amenazadas, no es posible utilizar rodenticidas en este momento debido a barreras sociales y biológicas (Howald et al., 2007; Campbell et al., 2015). Se ha logrado la erradicación de gatos asilvestrados en al menos 83 islas de todo el mundo, incluidas 11 grandes islas de más de 2.000 hectáreas (Parkes et al., 2014), pero sigue siendo un reto, particularmente en islas con presencia humana significativa (Nogales et al., 2004).

Las técnicas actuales de control de especies mamíferas invasoras suelen consistir en prácticas integradas de manejo físico y químico (por ejemplo, carnada envenenada combinada con cercas), intervención directa (por ejemplo, caza, trampas) y control biológico con enemigos naturales (Eason et al., 2017). Los programas de erradicación pueden ser costosos, sobre todo en zonas más extensas, y tener distintos niveles de eficacia (Bomford & O'Brien, 1995; Courchamp et al., 2003). La erradicación total de especies exóticas invasoras es un desafío, y los resultados de la erradicación local son a menudo de corto plazo si persisten fuentes de invasión (Myers et al., 2000). Los efectos en especies no objetivo también son motivo de preocupación. Por ejemplo, el despliegue de veneno requiere una amplia planificación y cautela para minimizar la mortalidad de especies no objetivo (Pitt et al., 2015; Novak, Maloney & Phelan, 2018). Los cebos envenenados destinados a especies exóticas invasoras han causado disminuciones de especies no objetivo que los comen, aunque las poblaciones, en la mayoría de los casos, se recuperan una vez las especies exóticas invasoras erradicadas (Jones et al., 2016). El control biológico de las especies de mamíferos exóticos invasores ofrece especificidad y aplicabilidad a escala del paisaje (debido a su carácter de auto-diseminación),

por lo cual se han obtenido algunos éxitos en la supresión de poblaciones (por ejemplo, el control biológico de conejos en Australia; Cooke et al., 2013). Sin embargo, la evolución de la resistencia requiere generalmente la liberación periódica de nuevas cepas o especies de agentes de control (Cox et al., 2013), y hay preocupaciones sociales sobre los impactos en las poblaciones no objetivo (por ejemplo, en los conejos domésticos). También existe una creciente preocupación sobre el bienestar de los animales ante los efectos de las técnicas de control actuales en la gestión de especies exóticas invasoras, particularmente cuando se aplican a mamíferos invasores (Littin et al., 2004; Warburton et al., 2012). Estas limitaciones están haciendo que los científicos y gestores busquen herramientas adicionales más específicas para cada especie, económicas, auto-sostenibles y con menores impactos en el bienestar animal Sin embargo, actualmente no existen soluciones alternativas ampliamente aplicables (Campbell et al., 2015).

Para una posible aplicación de la biología sintética a especies exóticas invasoras vertebradas, la atención se centra hoy en los sistemas de impulsores genéticos modificados (capítulo 1.4) con potencial de auto-diseminación a través de poblaciones durante generaciones (Campbell et al., 2015; Piaggio et al., 2017). Esto se debe a que, exceptuando algunos enfoques de biocontrol tradicional, el control sin impulsión genética (gene drive) no se disemina por sí mismo y, por lo tanto, es más difícil de emplear, logísticamente, a escala del paisaje (Moro et al., 2018). Mientras que los investigadores pueden concebir soluciones sin impulsión genética para algunas plagas de vertebrados, como el sapo marino, la carpa cabezona y la lamprea marina (Harvey-Samuel, Ant & Alphey, 2017), tales enfoques pueden tener más obstáculos que superar (vinculados al gran número de organismos que necesitan ser criados y liberados) que los enfoques con mayor potencial para la auto-diseminación como los sistemas de impulsores genéticos modificados (Apéndice 3 (www.iucn.org/synbio)).

Todos los sistemas de impulsores genéticos modificados son actualmente sólo teóricos para los vertebrados (Apéndice 3 (www.iucn.org/synbio)). Todavía no se han desarrollado mecanismos

funcionales de impulsores genéticos modificados para estas especies (Grunwald et al., 2018). Otro desafío consiste en identificar las manipulaciones genéticas que causen los efectos deseados a escala de la población cuando se propaguen por mecanismos de impulsión (Gemmell & Tompkins, 2017). Éstos podrían tener múltiples formas, tales como genes cargo (se usan genes transmisores de mecanismos de impulsión para aumentar la frecuencia) o eliminación de genes endógenos (es decir, mecanismos que propician una pérdida de función), que causan la disminución de la población cuando se propagan (Burt, 2003). Con la relativa facilidad de aplicar el juego de herramientas CRISPR-Cas9 para edición genética, la identificación de las manipulaciones genéticas adecuadas para propagarlas con mecanismos de impulsores genéticos modificados es probablemente el obstáculo más grande, y aún no hay evidencia de que pueda ser superado para vertebrados plaga.

Los enfoques de impulsores genéticos modificados para la gestión de especies exóticas invasoras también serán generalmente menos aplicables a los vertebrados invasores que a otros taxones de especies exóticas invasoras, debido a que la propagación de los genes a través de las poblaciones tarda más en producirse en especies con tiempos de generación más largos. También existen cuestiones prácticas que pueden limitar la eficacia de la impulsión genética cuando se aplica en el campo, como el comportamiento reproductivo (Gemmell & Tompkins, 2017), la heterogeneidad espacial y temporal en las poblaciones y paisajes (Deredec, Burt & Godfray, 2008) y la evolución de la resistencia (Unckless, Clark & Messer, 2016; Champer et al., 2018). Por lo tanto, estos enfoques, si bien ofrecen posibilidades de aplicación a plagas de vertebrados, tienen varios obstáculos de desarrollo que superar. Dada la relación con el tiempo de generación señalado anteriormente, y el papel del ratón como especie modelo para estudios genéticos, si la supresión o erradicación de poblaciones de especies de vertebrados exóticos invasores con impulsores genéticos modificados es alcanzable, es muy probable que sea desarrollada primero para roedores.



Estudio de caso 1:

Erradicación de roedores invasores en las islas

Nick Holmes, Karl Campbell

Problemática

Los roedores siguen siendo una de las especies invasoras más extendidas, y se estima que son presentes en el 80% de los grupos de islas del mundo (Atkinson, 1985), donde contribuyen a la disminución y extinción de especies a través de mecanismos que incluyen la depredación y la modificación disruptiva de los hábitats. La erradicación de roedores invasores se ha aplicado en más de 500 islas de todo el mundo (Russell & Holmes, 2015), con beneficios demostrables para la conservación (Roy et al., 2016).

Intervenciones existentes y sus límites

La caja de herramientas actual para la erradicación de roedores insulares se basa en la aplicación suficiente de rodenticidas anticoagulantes en todos los territorios de roedores posibles de una isla (Broome et al., 2014). A pesar de los avances significativos en el uso de estos tóxicos durante las últimas décadas, en muchas situaciones estos métodos de erradicación son extremadamente desafiantes o inviables. Éstas incluyen islas con poblaciones humanas significativas, comunidades de partes interesadas opuestas



— Ratón común (*Mus musculus*) (Rudmer Zwerver / Shutterstock.com)

al método, presencia de ganado y animales domésticos, o posibles impactos negativos para las especies nativas (Campbell et al., 2015).

Descripción de la intervención de biología sintética e impulsores genéticos modificados

La biología sintética podría oferecer soluciones potenciales para superar estos desafíos mediante el uso, entre otros enfoques, de sistemas de impulsores genéticos modificados para sesgar la herencia genética en una población y conducirla a la extinción local, por ejemplo distorsionando la proporción de sexos (Webber, Raghu & Edwards, 2015). En tales casos, el mecanismo de impulsión empleado tendría que ser lo suficientemente fuerte para superar cualquier desventaja selectiva en la que incurran los individuos que llevan la manipulación genética para que ésta se extienda. Los beneficios potenciales incluyen la especificidad de las especies, el uso reducido de tóxicos, unos enfoques más humanos (no letales) y la aplicación ampliada en islas habitadas por seres humanos (Campbell et al., 2015). Esto representa un avance potencialmente transformador para el

campo de la restauración de las islas, que no se puede lograr fácilmente con la tecnología actual.

Posibles efectos adversos y limitaciones

En general, tres efectos adversos potenciales son evidentes al considerar la biología sintética para roedores invasores. En primer lugar existe una preocupación por los efectos directos sobre la biología y ecología de las especies no objetivo y los efectos colaterales en la comunidad y los ecosistemas asociados, debido a los cambios genéticos que se podrían propagan a ellos desde las especies objetivo. Ya que los animales, en su gran mayoría, no se ven afectados por la transferencia horizontal de genes y por lo tanto, que la transferencia de genes generalmente sólo ocurre a través de la reproducción sexual (Andersson, 2005), esta es una preocupación menor para las islas donde no conviven especies relacionadas (Campbell et al., 2015). Además, generalmente se necesitan genes múltiples para cambios fenotípicos, y éstos varían de especie a especie (Johnson et al., 2016).

En segundo lugar, existe una preocupación por los efectos en las poblaciones no objetivo de la misma especie, y los efectos colaterales en las comunidades y los ecosistemas asociados, debido a que organismos modificados genéticamente se desplacen más allá de la población objetivo, es decir, que naden o sean transportados por la actividad humana más allá del sitio objetivo. Lógicamente, la probabilidad de que esto ocurra se reduce si la población objetivo se limita a una o más islas aisladas, en lugar de estar cerca de otras superficies terrestres. En la práctica, las incursiones de roedores en las islas se han gestionado eficazmente utilizando políticas y protocolos de bioseguridad (Russel et al., 2008), que ofrecen confianza en la capacidad de evitar el movimiento de roedores hacia fuera de las islas. En tercer lugar está la preocupación de que la eliminación de roedores podría tener efectos adversos en las redes alimentarias o afectar los procesos ecosistémicos. Sin embargo, esto podría ocurrir para las erradicaciones ya sea con métodos tóxicos tradicionales o con biología sintética, y considerar tales efectos es una recomendación aplicable a cualquier gestión (Zavaleta et al., 2001).

La aceptación social y regulatoria son tan importantes como los factores técnicos, y estos tres componentes son prerrequisitos para cualquier posible prueba en el campo o futura liberación. La aceptación social estará fuertemente influenciada por la percepción pública de la necesidad de acción, la potencial eficacia de la tecnología, los posibles beneficios y los efectos adversos, y cómo éstos se relacionan con factores socioeconómicos y culturales. La aceptación regulatoria dependerá de las regulaciones nacionales, estatales y locales y de las evaluaciones caso por caso. Las incertidumbres técnicas al desplegar el biocontrol genético para erradicar roedores invasores en las islas incluyen la ingeniería de roedores modificados, la competitividad de los roedores modificados en poblaciones silvestres y la potencial resistencia a sistemas de impulsores genéticos

modificados durante múltiples generaciones (y por lo tanto la capacidad de alcanzar el 100% de transferencia genética en toda la población para lograr la erradicación). La investigación necesaria para reducir estas incertidumbres técnicas, minimizar los efectos adversos y maximizar los beneficios potenciales incluye el avance del conocimiento de la ingeniería genómica, el apareamiento exitoso de los roedores modificados y salvajes, los mecanismos para contener los sistemas de impulsores genéticos modificados local o temporalmente (Dhole et al., 2018) y las estrategias de implementación. Este conocimiento será necesario para que cualquier propuesta de ensayo en el campo sea evaluada con eficacia.

Todavía no hay consenso sobre qué tipo de sitios pueden ser mejores para ensayar el biocontrol genético. En la actualidad, los posibles lugares de ensayo deben considerarse caso por caso. Los factores técnicos clave en los que debe basarse esa consideración para su posible aplicación a los roedores invasores de las islas incluirían las características de la población objetivo, el ecosistema local, las características de la modificación introducida, el potencial de dispersión fuera de la isla, la capacidad de realizar un seguimiento exhaustivo y la capacidad de detener los ensayos (por ejemplo, con métodos tradicionales de rodenticida), si fuera necesario.

Las tecnologías para la ingeniería de ratones, y más recientemente ratas, están bien establecidas y se han utilizado durante varias décadas en aplicaciones biomédicas. Los enfoques genéticos para la erradicación o reducción del impacto de los roedores invasores están todavía en sus inicios, y se estima que se necesitará unos diez años más para desarrollar una propuesta de estudio de campo exhaustiva (http://www.geneticbiocontrol.org/). La urgencia se debe a que la motivación, extinciones y amenazas en islas, para desarrollar nuevos instrumentos sigue presente (Doherty et al., 2016).

Consideraciones socioeconómicas y culturales

Aunque la situación variará en función de la isla, se pueden identificar algunos puntos potenciales en los que la erradicación de roedores usando enfoques de biología sintética tendría implicaciones socioeconómicas y culturales: i) percepción de la eficacia probable del método, ii) aceptabilidad de la modificación genética según la interpretan las culturas y los sistemas de creencias de un determinado lugar, iii) percepción de los recursos

naturales y las especies de importancia cultural, y sus probables efectos positivos y negativos, iv) percepción de actividades de generación de ingresos como el turismo, la agricultura y las exportaciones, y sus posibles efectos positivos y negativos, v) beneficios potenciales para la salud humana debido a la reducción de roedores que podrían transmitir enfermedades (Morand, Jittapalapong y Kosoy, 2015), y vi) efectos socioeconómicos y culturales de la transferencia accidental a poblaciones no objetivo.

5.2.1.2 Posibles aplicaciones de la biología sintética para la gestión de invertebrados y plantas invasores

La prioridad de amenazas de especies exóticas invasoras a las especies nativas abarcan toda la gama de clasificación biológica (Lowe et al., 2000). Así pues, si bien los vertebrados invasores son un problema importante, especialmente en las islas, la conservación continental y los impactos en la biodiversidad con frecuencia tienen que ver con invertebrados y plantas invasores, así como con la introducción de enfermedades (Sección 5.3.1).

Para la gestión de invertebrados invasores que afectan la biodiversidad, se puede decir que los impulsores genéticos modificados están más cerca de ser una realidad que para los vertebrados, y probablemente sean más aplicable debido a tiempos de generación a menudo más cortos que conducen a una diseminación más rápida en las poblaciones. De hecho, se ha argumentado que los impulsores genéticos modificados para la gestión de plagas de conservación debería desarrollarse primero, lógicamente, para invertebrados invasores como las avispas comunes y germánicas (Dearden et al., 2017). El desarrollo de la tecnología para su aplicación a los invertebrados es mayor que para los vertebrados, tanto in-silico (modelización matemática informatizada) como en el laboratorio. En general, se ha propuesto una variedad de sistemas de impulsores genéticos modificados con auto-diseminación, muchos ahora funcionales en la etapa de prueba de concepto para varias especies de insectos, sobre todo mosquitos

(Sinkins & Gould, 2006; Harvey-Samuel, Ant & Alphey, 2017). También se acepta generalmente que hay menos obstáculos tecnológicos que superar (es decir, un control genético más sencillo de la reproducción que en los vertebrados, lo que facilita la identificación de los genes mata para los efectos deseados del control de plaga), y potencialmente menos cuestiones éticas, sociales y culturales en torno a la aplicación en los invertebrados en comparación con el control de especies exóticas invasoras de vertebrados.

Para la gestión de los invertebrados invasores que impactan la biodiversidad, también pueden ser aplicables muchos métodos de control de la biología sintética, no basados en la impulsión genética. Esto se debe a que es más factible criar un gran número de invertebrados objetivo durante largos periodos que con los vertebrados. Por lo tanto, enfoques como la liberación de insectos portadores de letales dominantes (RIDL) y el sesgo sexual reproductor con *Wolbachia* (Apéndice 4 (www.iucn.org/synbio)) pueden tener un mayor potencial en este contexto que en la gestión de vertebrados invasores.

Para la gestión de plantas invasoras que afectan la biodiversidad, los enfoques de la biología sintética actualmente considerados para ser aplicados a vertebrados e invertebrados son menos relevantes, ya que sólo tienen potencial de aplicación en especies de reproducción estrictamente sexual, con una mayor eficiencia prevista para los taxones de vida corta, mientras que muchas plantas son capaces de reproducirse asexualmente y tienen una vida larga (por ejemplo, los árboles). Sin embargo, los investigadores

están explorando métodos genéticos para controlar especies de malas hierbas con reproducción sexual y de vida corta, como el cáñamo de agua (*Amaranthus rudis* y *A. tuberculatus*) y el amaranto Palmer (*A. palmer*) (Apéndice 3 (www.iucn.org/synbio); https://www.eurekalert.org/pub_releases/2018-03/uoic-uii032818.php). Los investigadores afirman que la biología sintética podría erradicar las plantas invasivas donde los enfoques convencionales no pueden, evitando al mismo tiempo los impactos no deseados

de la aplicación de herbicidas. Los mecanismos que se están explorando actualmente son métodos de impulsores genéticos modificados que sesgan la proporción sexual a favor de los machos, similares a los que se están investigando para animales invasores. En el caso de otras plantas invasoras, se considera que las alteraciones genéticas mejoran la eficacia de los métodos tradicionales de biocontrol (Gressel, 2002; Duke, 2003; Tranel & Horvath, 2009).



Estudio de caso 2:

Control de mosquitos invasores para prevenir las extinciones de aves en Hawai'i

Chris Farmer, Brad Keitt

Problemética

Las aves nativas del bosque hawaiano están entre las más amenazadas del mundo. Es ampliamente aceptado que la malaria transmitida por mosquitos y el virus de la viruela, introducidos, son responsables de las extinciones pasadas y de las continuas contracciones de la distribución y disminución de las poblaciones (Atkinson & LaPointe, 2009a; Atkinson & LaPointe, 2009b). No hay mosquitos nativos de Hawai'i. El mosquito doméstico del sur (Culex quinquefasciatus) fue introducido a Hawai'i a comienzos del siglo XIX, la viruela aviar llegó a finales de ese siglo, y la malaria aviar, a comienzos del siglo XX. Sin exposición previa o inmunidad natural, las aves cantoras nativas eran y siguen siendo muy susceptibles a estos patógenos externos transmitidos por C. quinquefasciatus. Estos factores contribuyeron a la extinción de más de 24 especies de mieleros hawaianos y siete especies de otros taxones (Pyle y Pyle, 2017), incluyendo la extinción de toda la familia de los Mohoidae (Fleischer, James & Olson, 2008).

En la actualidad, casi no hay aves cantoras nativas en Hawái a una altura inferior de 1.370

metros, donde abundan los mosquitos. Con el calentamiento global, los mosquitos se están expandiendo hacia bosques de mayor elevación y causan rápidos declives en muchas poblaciones de aves nativas (Atkinson et al., 2014; Fortini et al., 2015; Paxton et al., 2016). Se espera que los mosquitos se propaguen a todos los demás hábitats forestales libres de enfermedades y causen la extinción de hasta 12 especies de mieleros hawaianos remanentes (Atkinson & LaPointe, 2009a; Atkinson & LaPointe, 2009b; Fortini et al., 2015; Paxton et al., 2016), y que tengan un fuerte efecto negativo sobre los zorzales, papamoscas y córvidos nativos remanentes (Atkinson & LaPointe, 2009B; Vanderwerf et al., 2006; Atkinson et al., 2014; Fortini et al., 2015). Sin embargo, las poblaciones de tres especies de mieleros están mostrando signos de resistencia o tolerancia en poblaciones de las tierras bajas, y podrían ser capaces de sobrevivir a un aumento en la prevalencia de enfermedades (Woodworth et al., 2005; Krend, 2011; Atkinson et al., 2013).

Intervenciones existentes y sus límites

Se dedica un esfuerzo significativo a la conservación de las aves del bosque de



— Mosquito doméstico del sur (Culex quinquefasciatus) (Gado Images / Alamy.com)



— 'l'iwi (*Drepanis coccinea*) (Thomas Chlebecek / Shutterstock.com)

Hawai'i, incluyendo el control focalizado de depredadores, la restauración y gestión del hábitat y la reproducción en cautiverio. Sin embargo, la mayoría de las poblaciones siguen disminuyendo (Gorresen et al., 2009; Paxton, Gorresen & Camp, 2013; Paxton et al., 2016; Genz et al., 2018; Judge et al., 2018). Por ejemplo, dos especies de mielero de Kaua'i, el 'Akeke'e (*Loxops caeruleirostris*) y el 'Akikiki (*Oreomystis bairdi*), ambos catalogados por la UICN como en peligro crítico, han mostrado

disminuciones recientes en sus poblaciones del 89-98%, y se proyecta que se extingan en un futuro cercano (Paxton et al., 2016). El perico de Maui (Pseudonestor xanthophrys) o Kiwikiu también está en la lista de la UICN como en peligro crítico, con sólo unos pocos cientos de individuos remanentes, y se proyecta que perderá el 90% de su hábitat debido al cambio climático, los mosquitos y la enfermedad aviar (Fortini et al., 2015; Judge et al., 2018). El 'l'iwi (Drepanis coccinea), probablemente el ave más icónica de Hawai'i, está en declive y fue declarado amenazado por el US Fish and Wildlife Service en 2017, mientras que la UICN lo declaró vulnerable (Paxton, Gorresen & Camp, 2013; US FWS, 2017). La especie es muy susceptible a la malaria aviar (Atkinson et al., 1995; Atkinson & LaPointe, 2009a).

Los esfuerzos para abordar la cuestión de las enfermedades aviares transmitidas por mosquitos para proteger a las aves de los bosques de Hawai'i son limitados, principalmente porque existen pocas herramientas disponibles (LaPointe, Atkinson & Samuel, 2012; Reed et al., 2012). El uso de insecticida causaría daños considerables a las poblaciones autóctonas de artrópodos y probablemente tendría efectos negativos directos en las aves del bosque (LaPointe et al., 2009; Reed et al., 2012). Se está intentando reducir los criaderos de mosquitos, pero en lo que son algunos de los hábitats más húmedos y accidentados de la Tierra, esto sólo es posible en escalas pequeñas y resulta imposible en escala del paisaje (LaPointe et al., 2009; LaPointe, Atkinson & Samuel, 2012). Está clara la baja probabilidad de que estos métodos convencionales de control supriman o erradiquen de forma segura y permanente a los mosquitos y las enfermedades aviares que transmiten en los bosques de Hawai'i (LaPointe et al., 2009; LaPointe, Atkinson & Samuel, 2012; Reed et al., 2012).

Descripción de la biología sintética

El US Fish and Wildlife Service, el Departamento de Tierra y Recursos Naturales de Hawai'i y la Organización Estadounidense para la Conservación de las Aves están explorando la técnica de insectos incompatibles (TII) con Wolbachia. Wolbachia es un género de bacterias de origen natural que se encuentra en el 50% de los artrópodos (Weinert et al., 2015). Esta técnica consiste en inyectar en mosquitos una cepa novedosa de Wolbachia en laboratorio y criar un gran número de mosquitos infectados. Mientras que los machos infectados con Wolbachia pueden reproducirse con hembras infectadas con la misma cepa de Wolbachia, y su descendencia también albergará la bacteria, los machos Wolbachia no pueden producir descendencia viable con hembras libres de Wolbachia o hembras con una cepa diferente de Wolbachia (Atyame et al., 2016). Por lo tanto, liberar machos Wolbachia para aparearse con hembras salvajes (libres de Wolbachia) puede llevar a la supresión de la población e incluso a su erradicación (Zabalou et al., 2004; Atyame et al., 2016; Mains et al., 2016).

Posibles efectos adversos y limitaciones

Hay que tener en cuenta dos posibles efectos adversos de carácter general. El primero es la preocupación por los efectos de una cepa de Wolbachia extraña en especies no objetivo. Sin embargo, la TII tiene una probabilidad de éxito calculada y un cuerpo creciente de evidencia de que es segura, con base en ensayos extensivos en otros lugares con *C. quinquefasciatus* y varios Aedes spp. (Hoffmann et al., 2011; O'Connor et al., 2012; Atyame et al., 2015, 2016; Mains et al., 2016). Puesto que la Wolbachia es un endoparásito natural que sólo se transmite a través de la reproducción sexual (Atyame et al., 2015, 2016), y que sólo se liberan machos que no pican, la probabilidad de que la bacteria extraña pase a otras especies es baja (Vietnam Eliminate Dengue Project, 2011; US EPA, 2017). El segundo es la preocupación de que la erradicación o la supresión de poblaciones significativas de mosquitos nativos que desempeñan importantes funciones ecológicas podría tener efectos adversos en la comunidad y en los ecosistemas.

Esto no es una preocupación en Hawai'i, donde todos los mosquitos fueron introducidos.

Aunque los machos infectados con *Wolbachia* sólo son fértiles con hembras infectadas con *Wolbachia*, las hembras infectadas con *Wolbachia* son fértiles con machos infectados y no infectados (Atyame et al., 2015; Mains et al., 2016). Liberar un pequeño número de hembras infectadas podría llevar a la propagación no prevista de la infección de *Wolbachia* en la población silvestre, lo que debilitaría o evitaría la supresión deseada de la población. Por lo tanto, la separación rigurosa por sexo es necesaria antes de cualquier liberación (Atyame et al., 2016).

Existen preocupaciones significativas, sustanciales y generalizadas de las partes interesadas locales sobre el uso de la biología sintética para controlar a los mosquitos en Hawai'i. En última instancia, la decisión de proceder con ensayos en el campo dependerá de los habitantes y de las agencias

reguladoras de Hawai'i. Un paso clave en este sentido es un proceso de participación de la comunidad donde se brinden oportunidades para un debate sólido y un intercambio de información que facilite la adopción de decisiones informadas por parte de las partes interesadas.

Consideraciones socioeconómicas y culturales

Algunas áreas potenciales que justifican un mayor estudio y compromiso son: i) el impacto socioeconómico y cultural de un aumento del turismo ante la posible protección de aves nativas (Department of Business Economic Development and Tourism, 2004), ii) si la mayor abundancia de aves de importancia cultural utilizadas en prácticas tradicionales tendría efectos no previstos en la dinámica social de las islas (Amante-Helweg & Conant, 2009), y iii) preocupaciones sobre la manera en que la biología sintética podría crear tensiones y conflictos en las comunidades locales e influir en su tejido social.

5.2.1.3 Posibles efectos adversos y limitaciones

Una influencia clave en la aplicabilidad de enfoques de biología sintética para la gestión de especies exóticas invasoras serán los posibles efectos adversos de dichos enfoques (Harvey-Samuel, Ant & Alphey, 2017). Una preocupación crítica de la aplicación de impulsores genéticos modificados son los efectos adversos en poblaciones no objetivo de la misma especie, debido a su propagación más allá de la población objetivo (Marshall y Aered, 2012). En tales circunstancias, los avances de conservación logrados mediante el impacto sobre la población invasora objetivo podrían ser contrarrestados o incluso superados por las pérdidas de conservación en otros lugares, si las poblaciones son afectadas donde la especie objetivo es nativa o desempeña funciones esenciales en la estructura de la comunidad y en la dinámica de los ecosistemas. Se han propuesto varias líneas de desarrollo técnico para hacer sistemas de impulsores genéticos modificados auto-limitados, de manera que puedan aplicarse

de forma más táctica y con menor potencial de propagación a poblaciones no objetivo. Tal desarrollo es actualmente sólo teórico o se encuentra en etapas tempranas (apéndice 3 (www.iucn.org/synbio)).

También existen preocupaciones para la mayoría de los enfoques de biología sintética sobre los efectos adversos en especies no objetivo (efectos directos sobre su biología y ecología, y efectos colaterales en la comunidad y los ecosistemas asociados), en caso de que haya mecanismos viables para la transferencia horizontal de genes a través de los cuales genes nuevos o modificados podrían encontrar su camino hacia otras especies. La dependencia de la reproducción sexual para tal transferencia de genes (Andersson, 2005) reduce este riesgo para las aplicaciones a vertebrados invasores, aunque tiene que ser una preocupación prioritaria para los casos en que pudieran ocurrir cruzamientos entre especies. Cuando se considere la aplicación a invertebrados y especies exóticas invasoras de plantas, la probabilidad de tal transferencia es más alta, debido a la mayor

propensión al cruzamiento entre algunos grupos de especies y contextos (Moro et al., 2018). Sin embargo, la probabilidad de transferencia de genes por cruzamiento es, por lo general, relativamente baja, ya que la mayoría de los casos en los que puede ocurrir pueden ser identificados a partir de los conocimientos existentes (por ejemplo, Hopper, Britch & Wajnberg, 2006). Además, por lo general, se requieren múltiples cambios genéticos para un cambio fenotípico, y éstos varían de una especie a otra (Johnson et al., 2016).

Independientemente de la tecnología empleada, en caso de hacerse ensayos de biología sintética en el campo, las preocupaciones sobre la dispersión hacen que sean potencialmente más apropiados para ensayos y despliegue inicial los sitios desde los que la dispersión de los organismos esté limitada naturalmente y/o pueda ser limitada con eficiencia mediante la gestión. Del mismo modo, las poblaciones de plagas con "alelos privados" identificables (alelos que se encuentran sólo en la población objetivo) o alelos fijos únicos pueden ser objetivos más apropiados, ya que los mecanismos de impulsión pueden ser potencialmente auto-limitados a tales características genéticas de la población (Esvelt et al., 2014). Los ensayos iniciales también pueden llevarse a cabo mejor en áreas espaciales limitadas (donde es menos probable que los mecanismos de impulsión potenciales se enfrenten a cuestiones de escalamiento que podrían llevar a la interrupción de la diseminación a través de la población objetivo de la plaga) (Unckless, Clark & Messer, 2016; Champer et al., 2018) y durante plazos limitados (para disponer de una contención tanto contra la dispersión fuera de la población objetivo como contra la interrupción de la diseminación). Por último, deberían tenerse en cuenta las preocupaciones sociales y culturales, incluidos los efectos en las personas, mascotas, ganado doméstico, reservas de agua, animales de caza y plantas comestibles (Wright, 2011), para cualquier posible lugar de ensayo.

Dado que todavía no hay consenso sobre qué tipo de sitios de campo pueden ser mejores para ensayar el biocontrol genético (James et al., 2018), los sitios de ensayo deben considerarse caso por caso. Si los ensayos en el campo progresan, mucho se puede aprender de otros ámbitos para su diseño, en particular del sector salud con las vacunas y los

medicamentos, o para el desarrollo de agentes de control biológico. Entre los factores técnicos clave en los que debería basarse esa consideración pueden figurar las características de la población objetivo, el ecosistema local, las características de la modificación introducida, el potencial de propagación, la capacidad de realizar un seguimiento exhaustivo y la capacidad de suspender los ensayos si fuera necesario. Además, llevar a cabo procesos formales de evaluación de riesgos antes de cualquier uso de biología sintética para la gestión de especies exóticas invasoras, ya sea como un ensayo o como una aplicación operacional, aseguraría el cumplimiento de todas las leyes y reglamentos pertinentes, y aun más, aseguraría que los valores de los tomadores de decisiones sean explícitos en la evaluación de riesgos específica. Tales evaluaciones de riesgos deberían incluir a expertos de una variedad de campos, incluyendo científicos y profesionales de la conservación. Adicionalmente, debido a la novedad de las tecnologías y enfoques que se están considerando, la participación de las comunidades en todas las etapas de cualquier propuesta o proyecto aumentaría en gran medida la capacidad de todos las partes interesadas, incluido el público en general, para considerar detenidamente los enfoques propuestos de manera informada y abierta. En el caso de los mecanismos de impulsores genéticos modificados, los factores clave que deben tenerse en cuenta al evaluar su viabilidad potencial incluyen el historial de vida, la fecundidad y el tiempo de generación de las especies exóticas invasoras objetivo, y la capacidad de dispersión y supervivencia de los animales introducidos en las poblaciones existentes de las especies objetivo (Moro et al., 2018).

5.2.2 Reducir las presiones del comercio de vida silvestre

El comercio internacional insostenible de especies silvestres, ya sea legal o ilegal, es una de las mayores amenazas para la vida silvestre en la actualidad (Butchart et al., 2010; Nijman, 2010; Duckworth et al., 2012; Challender, Harrop & MacMillan, 2015; Eaton et al., 2015). El comercio de especies silvestres afecta a muchas de éstas, desde árboles madereros y plantas ornamentales hasta corales y vertebrados marinos y terrestres. El comercio insostenible, por definición, amenaza la supervivencia de las especies objetivo, y

también la biodiversidad de sus hábitats, ya que los animales cazados para el comercio son a menudo especies clave que actúan como depredadores, polinizadores, dispersores, exploradores e ingenieros de los ecosistemas (Waldram, Bond & Stock, 2008; Blake et al., 2009; Estes et al., 2011; Ripple et al., 2016). Muchas especies terrestres y marinas comercializadas de manera insostenible son fundamentales para sus comunidades, y su pérdida a menudo amenaza los medios de subsistencia de algunas de las personas más pobres y marginadas del mundo (Cooney et al., 2015). Para las especies de alto valor, el comercio internacional está vinculado al crimen organizado y amenaza la seguridad de comunidades y regiones (Wyler & Sheikh, 2013). El comercio ilegal de tales especies se ve facilitado por la corrupción en todos los puntos de la cadena comercial (Bennett, 2015).

Los enfoques convencionales para combatir el comercio no sostenible han sido numerosos. Si el comercio es insostenible pero legal, las opciones son i) continuar autorizándolo, pero poner en vigor medidas para aumentar la sostenibilidad (por ejemplo, cuotas, vetas estacionales, zonificación), ii) promulgar leyes para hacer que el comercio sea ilegal y adoptar programas impositivos en todos los puntos de la cadena comercial, desde la fuente hasta el mercado, iii) reducir la demanda, y iv) involucrar las comunidades y proveer medios de subsistencia alternativos. Todos han tenido un éxito considerable. Sin embargo, el comercio ilegal de especies con baja productividad y altos niveles de demanda, y por lo tanto alto valor, es extremadamente difícil de regular, dados los niveles de corrupción y participación de las redes del crimen organizado.

Se están desplegando sistemas cada vez más sofisticados y apoyados en tecnología para proteger a los animales en su origen (por ejemplo, el programa impositivo SMART; http://smartconservationtools. org/), y para apoyar las redes de inteligencia cerca de los sitios y las rutas de transporte clave. Cuando se dispone de recursos, se puede tener éxito en sitios específicos (WCS, 2018). También se están llevando a cabo programas de reducción de la demanda en los principales países consumidores. Sin embargo, mientras la demanda de determinadas especies y productos silvestres siga siendo alta, la conservación de

las especies objetivo sigue siendo uno de los mayores desafíos para la conservación en la actualidad.

Un enfoque para abastecer los mercados y, al mismo tiempo, reducir la presión sobre las poblaciones silvestres es proporcionar sustitutos para las especies capturadas en el medio silvestre. Tradicionalmente, éstos han procedido del cultivo (por ejemplo, plantas ornamentales) o de la crianza en cautiverio (por ejemplo, tortugas para el comercio de alimentos y mascotas; pieles). En virtud de la Convención sobre el Comercio Internacional de Especies Amenazadas de Flora y Fauna Silvestres (CITES), los especímenes criados en cautiverio en instalaciones registradas pueden venderse legalmente, incluso si los especímenes capturados en el medio silvestre de la misma especie no pueden serlo. Esto puede tener éxito cuando una cadena de custodia verificable impide la venta de productos capturados ilegalmente en la naturaleza en mercados legales (por ejemplo, pieles de pecarí) (Bodmer, Pezo Lozano & Fang, 2004) o, más comúnmente, cuando el producto cultivado o criado en cautiverio es preferible al producto silvestre debido a una mayor calidad o a un precio más bajo (por ejemplo, muchas plantas ornamentales, algunas pieles de reptiles). Este enfoque es un reto para las especies de alto valor, en especial si su productividad biológica es baja, dada la facilidad con la que, en un sistema corrupto, los productos de origen silvestre pueden ser vendidos en los mercados legales (Gratwicke et al., 2008; Bennett, 2015).

5.2.2.1 Posibles aplicaciones de la biología sintética

Se ha propuesto que la biología sintética podría ser otra forma de producir artículos demandados en el mercado, al mismo tiempo que se reduce la presión sobre las especies silvestres (apéndice 3 (www. iucn. org/synbio)). Si el artículo sintético es un sustituto perfecto del producto silvestre, esto tiene un potencial muy positivo para la conservación, al quitar presión de las especies silvestres a la vez que se satisface la demanda del mercado. Un buen ejemplo es el factor recombinante C (rFC), una sangre sintética de cangrejo herradura utilizada por la industria farmacéutica que elimina la necesidad del producto natural (Estudio de caso 8). El escualeno es otro ejemplo. Ya que el aceite se utiliza en cosméticos, lo importante son sus

propiedades, y no su origen. Por lo tanto, los sustitutos sintéticos podrían reducir o eliminar la necesidad de explotar especies silvestres (Capítulo 6.6). En general, todavía no se ha desarrollado la tecnología para otras aplicaciones de la biología sintética con el fin de reducir las presiones del comercio de especies silvestres.

5.2.2.2 Posibles efectos adversos y limitaciones

Los posibles efectos adversos de la aplicación de esas tecnologías en el contexto de las especies silvestres comerciadas surgen si el elemento sintetizado no es, a los ojos de los consumidores, un sustituto perfecto del producto de origen silvestre. Por ejemplo, para muchas especies en demanda en medicinas tradicionales asiáticas, los usuarios con frecuencia creen que los productos de origen silvestre son más eficaces (Gratwicke et al., 2008) y, en el caso de la bilis de oso, están dispuestos a pagar más por un producto de origen silvestre en lugar de un producto de granja (Crudge, Nguyen & Cao, 2018). Se ha sugerido fabricar un cuerno de rinoceronte usando biología sintética (Africa Geographic, 2015). El comercio de cuerno de rinoceronte actualmente es ilegal en todo el mundo (a excepción del comercio nacional dentro de Sudáfrica), con tres de las cinco especies de rinoceronte en peligro crítico y entre las más amenazadas del planeta. La apertura de un mercado legal para el producto sintético podría resultar más perjudicial que beneficiosa, ya que haría la vigilancia del comercio ilegal de cuernos silvestres difícil o imposible, en especial porque el comercio ilegal está actualmente dirigido por sindicatos corruptos (Rademeyer, 2012), y porque la demanda es casi inevitablemente mayor para el producto de origen silvestre. Para más información sobre las preocupaciones de la CITES, véase el análisis jurídico de Lyman y Wold (2013), con información adicional sobre las complejidades de los productos silvestres elaborados con tecnologías avanzadas.

5.3 Adaptación

5.3.1 Mejorar la resiliencia de las especies ante las amenazas

El cambio climático y las enfermedades están exacerbando los retos permanentes de la biodiversidad,

como la destrucción de los hábitats, las especies invasoras y el uso excesiva (Sala et al., 2000). En conjunto, estos procesos pueden conducir a una extensa fragmentación y aislamiento de las poblaciones naturales, con tamaños de población actuales a menudo mucho menores que los de sus condiciones históricas (Stowell, Pinzone & Martin, 2017). Cuando las poblaciones caen a números bajos, pueden experimentar una depresión de consanguinidad, por la cual la expresión de rasgos recesivos nocivos es más probable debido a la menor diversidad de genes. Esto resulta en una disminución de la fecundidad y/o supervivencia. También pueden carecer de la variación adaptativa necesaria para superar nuevos desafíos ambientales. Los eventos de cuello de botella pueden incluso aumentar la frecuencia de variantes genéticas nocivas entre la población remanente (Marsden et al., 2016).

Después de un evento de cuello de botella las poblaciones pueden experimentar una mayor susceptibilidad a la enfermedad (Hale & Briskie, 2007; Tompkins, 2007) o una mayor frecuencia de trastornos genéticos que repercuten negativamente en la supervivencia (Räikkönen et al., 2009). Además, debido a que muchas poblaciones pequeñas están aisladas por barreras físicas, ambientales y ecológicas, pueden tener pocas o ninguna oportunidad de infusiones de nuevas variaciones genéticas a través del flujo de genes. La protección del hábitat podría ayudar a aumentar el tamaño de la población, pero para las poblaciones atrapadas en un vórtice de extinción (Gilpin & Soulé, 1986), la protección del hábitat por sí sola puede ser insuficiente para una conservación exitosa (Stowell, Pinzone & Martin, 2017). Cuando la amenaza inmediata para las poblaciones endogámicas es la enfermedad, los enfoques convencionales de vacunación/tratamiento pueden proteger a números pequeños, pero se vuelven menos realistas a medida que aumenta la escala espacial de las poblaciones (Cross, Buddle & Aldwell, 2007). En este contexto, patógenos fúngicos como el hongo quítrido que amenaza a los anfibios en todo el mundo (Fisher, Garner & Walker, 2009; véase cuadro 5.1) y el síndrome de la nariz blanca en especies norteamericanas de murciélagos (Blehert et al., 2009) están demostrando ser particularmente intratables con los enfoques de gestión convencionales (Fisher et al., 2012).

Recuadro 5.1

Desafío futuro: El uso potencial de la biología sintética para controlar patógenos fúngicos letales en anfibios

Reid Harris y Louise Rollins-Smith

Nota: este es un desafío futuro y no un estudio de caso, ya que no hay actualmente soluciones de biología sintética en desarrollo para esta aplicación.

Problemática

Cada vez hay más desafíos importantes para la conservación de la biodiversidad, sin soluciones aparentes realizables en la escala de tiempo necesaria para marcar una diferencia. Entre los ejemplos están las nuevas enfermedades infecciosas y los efectos del cambio climático y la acidificación de los océanos. Los investigadores están explorando nuevas tecnologías que puedan superar estos desafíos. Los enfoques de biología sintética son prometedores, pero para la mayoría de las aplicaciones propuestas hoy en día carecemos de evidencia clara sobre su utilidad y seguridad. Presentamos algunas consideraciones para el diseño de una agenda de investigación que explore el potencial de los enfoques de biología sintética como soluciones a uno de esos desafíos.

La quitridiomicosis es una enfermedad fúngica de la piel de los anfibios que evolucionó en el este de Asia y apareció en otros lugares a principios del siglo XX, coincidiendo con la expansión mundial del comercio de anfibios (O'Hanlon et al., 2018). Esta enfermedad ha llevado a una extendida

mortalidad y extinción. Por ejemplo, aproximadamente el 41% de las especies de anfibios en una región montañosa de Panamá disminuyeron o se extinguieron después de que llegue el agente causal, Batrachochytrium dendrobatidis (Bd) (Crawford, Lips & Bermingham, 2010). Por lo tanto, se considera la enfermedad más amenazante de la biodiversidad (Wake & Vredenburg, 2008). Un segundo hongo quítrido, B. salamandrivorans (Bsal), ha causado la extinción de poblaciones enteras de salamandra de fuego, Salamandra salamandra, en Europa (Martel et al., 2013; Stegen et al., 2017). Aunque actualmente no se encuentra en América del Norte, los ensayos de susceptibilidad de salamandras norteamericanas nativas revelan que algunas especies podrían ser afectadas mortalmente, incluidas todas las especies probadas de la familia de los tritones (Martel et al., 2014). América del Norte siendo el hogar del mayor número de especies de salamandras a nivel mundial, la introducción accidental de Bsal podría reducir drásticamente la biodiversidad anfibia y resultar en efectos ecosistémicos concomitantes.



— Salamandra de fuego (Salamandra salamandra) (Beatrice Prezzemoli / Shutterstock.com)

Los anfibios son partes importantes de las comunidades ecológicas en todo el mundo (Hairston & Hairston, 1987). Por ejemplo, la biomasa de salamandras en un bosque de América del Norte se estimó en 2,5 veces la de todas las aves e igual a la de los micro-mamíferos (Burton & Liken, 1975). Esta estimación se basó solamente en conteos superficiales, y como tal es una subestimación de la biomasa de salamandras en relación con aves y mamíferos. Experimentos de eliminación han demostrado

que la reducción de salamandras terrestres llevaría a la emisión de CO2 por la descomposición acelerada de las hojas, al liberar a invertebrados consumidores de hojas de la depredación (Best & Hartwell, 2014; Hickerson, Anthony & Walton, 2017), lo que potencialmente contribuiría al calentamiento global (Wyman, 1998). Las salamandras son también especies clave en estanques temporales; la abundancia de algunas especies de ranas se reduce enormemente si se eliminan las salamandras (Morin, 1983).



— Rana arborícola ladradora (Hyla gratiosa) (Jay Ondreicka / Shutterstock.com)

Intervenciones y existentes sus límites

Dos estrategias propuestas para proteger a los anfibios de la quitridiomicosis, que no pertenecen a la biología sintética, son la "vacunación" con antígenos *Bd* o *Bsal* (o cepas atenuadas) y el aumento de bacterias naturales antiquitrídicas de la piel (Bletz et al., 2013; McKenzie et al., 2018). Una estrategia de vacunación podría involucrar la infección y "cura" con tratamiento térmico o antifúngico (McMahon et al., 2014). La bioaumentación ha tenido éxito en ensayos de laboratorio y en un ensayo en el campo, y las nuevas tecnologías de análisis "ómicas" (es decir, metagenómica, transcriptómica y metabolómica) podrían conducir a una mejor selección de cepas probióticas para los ensayos clínicos (Rebollar et al., 2016). Ambas estrategias pueden requerir considerables recursos para lograr la eficacia a gran escala.

Posibles soluciones de la biología sintética

Se están considerando varios enfoques de biología sintética para contrarrestar el *Bd* y *Bsal.* Primero, ¿pueden los patógenos ser modificados genéticamente para

convertirse en avirulentos? Esto sería posible usando la edición de genes CRISPR-Cas9, pero todavía no se sabe qué factores críticos de virulencia son responsables de las muertes de anfibios, o si las cepas avirulentas de *Bd* o *Bsal* podrían desplazar o proteger contra las cepas virulentas. La virulencia parece derivarse de la tasa de crecimiento (Mitchell et al., 2008; Fisher, Garner & Walker, 2009), por lo que es probable que las cepas virulentas sean más competitivas. Asimismo, *Bd* y *Bsal* son asexuales. Por lo tanto, un mecanismo de impulsión genética no tendría éxito en la difusión de genes modificados más allá de una línea clónica. La hibridación ha sido inferida por análisis genéticos de cepas de *Bd*. Por lo tanto, debe haber ocurrido reproducción sexual en el pasado, pero nunca se ha observado (Schloegel et al., 2012; Greenspan et al., 2018).

En segundo lugar, ¿podrían utilizarse técnicas de edición genética para modificar a la especie huésped? Se pueden considerar tres componentes de las defensas anfibias: la inmunidad innata, la inmunidad adquirida y el microbioma. Hay pruebas en algunas especies de que los péptidos

antimicrobianos (PAM) del sistema inmune innato que son protectores contra la Bd se segregan en la mucosa epidérmica (Woodhams et al., 2007). Por lo tanto, podría ser posible editar los genes PAM en los genomas de las especies que carecen de ellos. Por ejemplo, muchas especies de ranas tienen genes PAM bien desarrollados, pero los bufónidos (sapos) parecen carecer de ellos (Conlon, 2011). Si fueran introducidos en especies de bufónidos, se necesitarían promotores que aseguraran su expresión en las glándulas de la piel. Se han desarrollado métodos CRISPR-Cas9 de supresión e introducción de genes para la especie de rana *Xenopus laevis*, y teóricamente podrían ser desarrollados para otros anfibios (Banach et al., 2017).

El sistema inmunológico adquirido de los anfibios es tan complejo como en todos los demás vertebrados superiores, y por lo tanto sería difícil identificar un conjunto limitado de componentes a modificar mediante la edición genética para protegerlos contra la quitridiomicosis (Flajnik, 2018). También hay problemas significativos con la inducción de la reproducción en especies no modelo en cuanto a suministrar óvulos y esperma para la manipulación del genoma (Trudeau et al., 2013; Clulow et al., 2014).

Con respecto al microbioma, hay fuerte evidencia en algunas especies de que las bacterias de la piel secretan metabolitos que pueden proteger contra el Bd (Harris et al., 2009). Sin embargo, los experimentos de adición de probióticos han tenido un éxito desigual en gran medida porque las especies probióticas no persisten (Becker et al., 2011). Se conoce la base genética para la producción de algunos de estos metabolitos protectores (August et al., 2000). Por lo tanto, el problema de la persistencia podría ser abordado mediante la inserción de tales genes en las bacterias de la piel que de forma natural se producen con gran abundancia. Para que este enfoque tenga éxito, las bacterias modificadas genéticamente tendrían que desplazar a los miembros no modificados de la misma especie, cuya probabilidad es desconocida.

Por lo tanto, los enfoques de biología sintética podrían ayudar a evitar las continuas pérdidas de especies de anfibios debido a la quitridiomicosis. Un próximo paso sería evaluar y comparar los enfoques que implican y los que no implican biología sintética, incorporando muchas de las consideraciones descritas.

Otra estrategia que ayuda a la conservación de las poblaciones en peligro de extinción es la introducción deliberada de individuos como vehículos para la infusión de nuevos alelos. Esta estrategia se ha denominado rescate genético, migración facilitada, hibridación o introgresión intencional y rescate por mezcla, y es el tema de amplias discusiones (Tallmon, Luikart & Waples, 2004; Whiteley et al., 2015). Para simplificar, este capítulo se refiere como "rescate genético" a todas las acciones tomadas por los conservacionistas para aumentar el flujo de genes, la diversidad y aptitud genética. Un conjunto de estudios destaca el valor del rescate genético en el aumento de la aptitud de la población (Frankham, 2015), lo que demuestra el poder de métodos innovadores para salvar a las poblaciones en dificultades. Sin embargo, tales enfoques se limitan a utilizar la variación genética remanente en las poblaciones existentes, y para muchas especies en grave condición de cuello de botella esto podría ser insuficiente para prevenir la disminución de la población en curso.

En los últimos años se ha propuesto que la edición del genoma, más recientemente usando el conjunto de herramientas CRISPR-Cas9, podría ser aplicada para afrontar este problema, por ejemplo, tratando de

alterar o introducir genes con el objetivo de mejorar la supervivencia de las especies frente a amenazas específicas, incluyendo enfermedades y el cambio climático (Apéndice 3 (www.iucn.org/synbio)). Se han propuesto varias de esas aplicaciones, como se detalla a continuación. También se está trabajando en otros enfoques de biología sintética, como el mejoramiento de la viabilidad general de las especies reintroduciendo variación genética extinta almacenada en "arcas congeladas" (y potencialmente también en especímenes de museo) a poblaciones existentes (clonación; Apéndice 4 (www.iucn.org/synbio)). Es importante notar que la biología sintética también podría contribuir a la restauración de la resiliencia y el funcionamiento de los ecosistemas, por ejemplo, mediante la resiliencia o la restauración de especies clave, y así evitar el colapso ecosistémico (Bland et al., 2015).

5.3.1.1 Posibles aplicaciones de la biología sintética para mejorar la viabilidad general de las especies

Se están desarrollando enfoques de clonación, por ejemplo, para aumentar la diversidad genética del rinoceronte blanco (Hildebrandt et al., 2018). La población de rinocerontes blancos del norte



Rinoceronte blanco del norte (Ceratotherium simum cottoni) (EcoPrint / Shutterstock.com)

(Ceratotherium simum cottoni) se redujo a sólo dos hembras infértiles, después de la muerte del último macho, en marzo de 2018. La subespecie del sur cuenta con unos 21.000 especímenes. Sin embargo, los genomas de los animales del norte, aunque basados en un puñado de muestras, son más diversos. Los investigadores están tratando de crear embriones mediante la invección de núcleos de esperma de rinocerontes blancos del norte extraídos de material congelado en los óvulos sin fertilizar de rinocerontes blancos del sur, pero hasta la fecha sólo han sobrevivido hasta una etapa temprana de desarrollo embrionario (Hildebrandt et al., 2018). Se están considerando enfoques similares para otras especies en peligro de extinción, como el hurón de pies negros (Estudio de caso 3), pero en la mayoría de los casos estos enfoques son, hoy por hoy, sólo especulativos.

5.3.1.2 Posibles aplicaciones de la biología sintética para mejorar la resiliencia de las especies ante las enfermedades

El uso de enfoques de biología sintética para mejorar la resiliencia de las especies frente a la enfermedad se ha propuesto para varias especies, como el hurón de pies negros, amenazado por la peste selvática (Estudio de caso 3), los elefantes, tanto asiáticos como africanos,

amenazados por el virus del herpes endoteliotrópico del elefante, los anfibios y salamandras, amenazados en todo el mundo por el hongo quítrido, y los murciélagos en América del Norte, amenazados por el síndrome de la nariz blanca (Redford, Adams & Mace, 2013).

La mayoría de las aplicaciones propuestas tienen actualmente carácter especulativo (apéndice 3 (www. iucn.org/synbio)), pero se ha demostrado claramente el potencial de resiliencia frente a un patógeno de árbol (Estudio de caso 4). El castaño americano fue casi exterminado por la roya del castaño. Las investigaciones indican que una solución con biología sintética está técnicamente lista para ser probada en el campo (Steiner et al., 2017). Debido a que el castaño es de crecimiento rápido, longevo y resistente a la descomposición, la restauración del castaño americano usando rasgos resistentes a la roya podría aumentar el secuestro o almacenamiento de carbono en paisajes boscosos (Gustafson et al., 2017). Sin embargo, la dinámica del carbono también se ve afectada por la competencia interespecífica, la sucesión, las perturbaciones naturales y las actividades de gestión forestal, y se desconoce cómo podría interactuar la restauración de castaños con estos procesos (Schmidt et al., 2011).



Estudio de caso 3:

La biología sintética para luchar contra las amenazas a la conservación de los hurones de pies negros

Tom Maloney, Ben Novak

Problemática

El hurón de pies negros (Mustela nigripes) fue una vez un pequeño carnívoro ecológicamente importante y ampliamente extendido en las grandes llanuras de América del Norte. Esfuerzos, a lo largo del siglo XX, para erradicar la principal fuente de alimento del hurón, el perro de la pradera (Cynomys spp.), resultaron en su disminución dramática hasta una casi extinción a finales de la década de 1970 (Biggins & Schroeder, 1988). Dos veces presumido extinto, una población de hurones fue redescubierta en Wyoming a principios de la década de 1980. El US Fish and Wildlife Service (US FWS) comenzó un esfuerzo de recuperación en 1985. Los enfoques tradicionales de conservación, como la protección del hábitat y la gestión cuidadoso de linajes en la cría en cautiverio, incluida la inseminación artificial (Howard et al., 2016), han ayudado a la recuperación de la especie. Sin embargo, sigue en peligro de extinción.

Intervenciones existentes y sus límites

Los esfuerzos de recuperación han permitido la reintroducción de cientos de hurones dentro de su área de distribución anterior, pero todos descienden de una población fundacional de sólo siete individuos. Dos grandes amenazas se consideran fundamentales para lograr la recuperación sostenida de la especie: la deriva genética/depresión de consanguinidad y la susceptibilidad a la peste selvática, una enfermedad no nativa generalizada (Antolin et al., 2002; Abbott et al., 2012). La deriva genética ha dado lugar a una pérdida del 15% de la diversidad genética original en la población actual de hurones (Wisely et al., 2015).

Los hurones de pies negros no tienen inmunidad innata a la peste selvática, que causa alta mortalidad en las poblaciones silvestres (Roelle, 2006; Matchett et al., 2010). El Servicio Geológico de los Estados Unidos desarrolló una vacuna contra la peste selvática, que el US FWS aplica en un programa de trabajo intensivo para vacunar a los hurones liberados (Abbott et al., 2012). Sin embargo, es difícil proporcionar esta vacuna (que requiere un refuerzo) a los hurones salvajes. Por lo tanto, al menos en esta etapa, la vacunación continuada de los hurones tanto cautivos como silvestres no es un camino para la recuperación sostenida.

Descripción de la biología sintética

Los científicos del Crio-Zoo de San Diego tenían crio-preservadas dos líneas celulares de los últimos hurones salvajes de Wyoming. La secuenciación completa del genoma, llevada a cabo en 2016, reveló que esas líneas celulares tienen una variación genética significativa que podría ser utilizada para restaurar la diversidad genética perdida (Revive & Restore, San Diego Zoo Global & Intrexon, 2016). Incorporar esta variación introduciría de forma efectiva dos nuevos fundadores a la población existente (Wisely et al., 2002). En julio de 2018, el US FWS emitió un permiso de recuperación de especies en peligro en el que autorizaba el desarrollo de métodos de laboratorio para clonar las líneas celulares congeladas.

También existe ahora el potencial de utilizar técnicas precisas de edición genómica para crear inmunidad hereditaria a las plagas (Novak, Maloney & Phelan, 2018). Las investigaciones han demostrado que la inmunidad a la peste



Hurón de pies negros (Mustela nigripes) (Kerry Hargrove / Shutterstock.com)

está mediada por anticuerpos (Hill et al., 2003; Liu et al., 2017) y que los hurones de pies negros tienen anticuerpos contra la peste. Los datos de todos las pruebas y exposiciones a la plaga de hurones no vacunados muestran que los anticuerpos responden lentamente durante una infección, y que sólo la exposición a la vacuna ocasiona la expresión de anticuerpos en la fase inicial de la infección (para las exposiciones subsecuentes). Por lo tanto, podría ser posible duplicar los genes de anticuerpos específicos contra la plaga, provocados por la vacunación, de una manera que produciría la expresión de por vida de anticuerpos contra la plaga, un proceso conocido como inmunoprofilaxis vectorial (Sanders & Ponzio, 2017). El permiso antes mencionado también autorizó los esfuerzos para probar la viabilidad y la eficacia de la edición genómica para activar alelos innatos que actualizaran la respuesta de anticuerpos y transmitieran una resistencia hereditaria a la peste selvática en hurones de pies negros. Un segundo enfoque transgénico podría ser editar alelos resistentes a la plaga provenientes del hurón doméstico (para el cual la plaga no es fatal) dentro del genoma del hurón de pies negros (Novak, Maloney & Phelan, 2018).

Está previsto que el ensayo de estos métodos se lleve a cabo primero en ratones de laboratorio para comprobar su eficacia, ya que tienen tiempos de generación cortos. Si tiene éxito, los métodos y las pruebas de aptitud podrían ampliarse a pruebas en hurones de pies negros. Se podría establecer así una población experimental de hurones de pies negros resistentes a la enfermedad editados genómicamente para evaluar las respuestas a la plaga y verificar la inmunidad. La aptitud de este grupo experimental de hurones necesitaría ser cuidadosamente analizada a lo largo de varias generaciones, reproduciendo específicamente las condiciones ambientales que los hurones de pies negros enfrentan en la naturaleza, para confirmar la seguridad de integrar la inmunidad a la peste en toda la población de hurones.

Posibles efectos adversos y limitaciones

Aunque estas nuevas herramientas son muy prometedoras, todavía existen muchas incertidumbres. El uso del muy estrechamente emparentado hurón doméstico como padre sustituto para las líneas celulares clonadas no ha sido ensayado. Podrían haber problemas de incompatibilidad entre las especies (Wisely

et al., 2015). El desarrollo y las pruebas en el campo de las técnicas de inmunidad vectoriales en hurones es también un territorio desconocido y requerirá años para su implementación, ya que serán necesarias pruebas de capacidad adaptativa de largo plazo para descartar cualquier efecto inesperado. Sin embargo, estas consideraciones son pasos necesarios para alcanzar todo el potencial de los desarrollos recientes en biología sintética y hacer frente a los desafíos generalizados de los que depende la conservación del hurón de pies negros.

Consideraciones socioeconómicas y culturales

Esta especie fue uno de los primeros mamíferos catalogado como en peligro de extinción en los Estados Unidos, y el público tiene un fuerte interés en su exitosa recuperación. Los reguladores están adoptando un proceso reflexivo y decidido de participación pública para darle todas las oportunidades a las partes interesadas de

involucrase en los esfuerzos de recuperación propuestos. La posible recuperación del hurón de pies negros podría tener un impacto económico significativo mediante la recuperación de los ecosistemas de praderas y pastizales. Se requieren investigaciones adicionales para analizar otros impactos socioeconómicos indirectos de esta aplicación de biología sintética, incluyendo el posible impacto socioeconómico de reemplazar los enfoques de conservación existentes. También puede haber objeciones éticas a modificar poblaciones de especies en peligro, aunque el esfuerzo propuesto ha priorizado la mejora de los alelos innatos sobre un enfoque transgénico, puesto que éstos ya son parte del genoma del hurón de pies negros. Los rancheros en los Estados Unidos han expresado su interés en la recuperación de esta especie debido a las restricciones de uso de la tierra relacionadas con el estado protegido del hurón (https://www.denverpost.com/2013/02/17/ ranchers-sought-to-help-black-footed-ferret/).



Estudio de caso 4:

Restauración potencial de los bosques con castaño americano transgénico

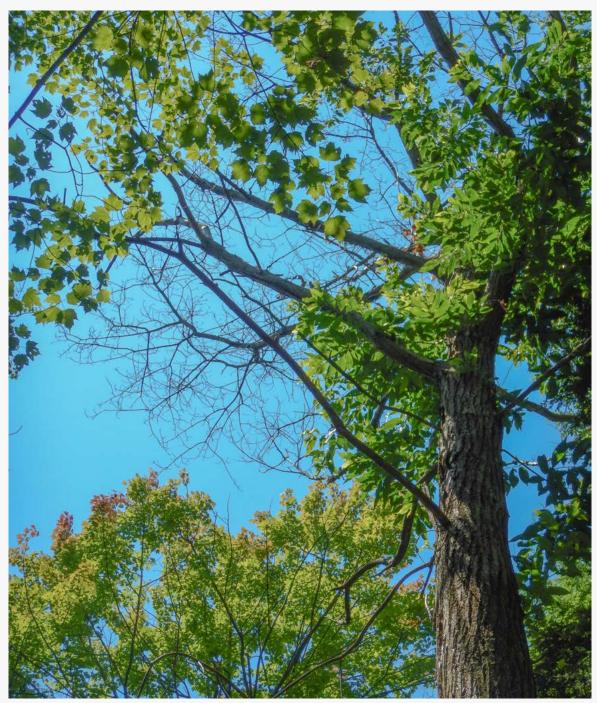
Andrew E. Newhouse, William A. Powell

Problemática

Los castaños americanos (*Castanea dentata*) alguna vez proporcionaron alimento y refugio para la vida silvestre y un cultivo sano y rentable de nueces para los humanos en los Estados Unidos (Jacobs, Dalgleish & Nelson, 2013). Estos árboles eran grandes y longevos en comparación con otras especies de los bosques orientales de América (Woods & Shanks, 1959), pero fueron casi totalmente eliminados cuando un hongo de roya invasivo fue introducido

accidentalmente a los Estados Unidos en la segunda mitad del siglo XIX (Anagnostakis, 1987).

Los castaños americanos no se han extinguido. Sin embargo, son clasificados como en peligro crítico en la Lista Roja de la UICN (http://oldredlist.iucnredlist.org/details/62004455/0) y están generalmente limitados a sobrevivir como pequeñas plantas de semillero o brotes, raramente alcanzando la madurez antes de que la infección de la roya aparezca (Paillet, 2002). El castaño



— Castaño americano (Castanea dentata) (William Ragosta / Alamy.com)

americano no sobrevivirá indefinidamente: sin intervención humana, las poblaciones silvestres del castaño americano sin hibridar probablemente continuarán disminuyendo hasta desaparecer (Paillet, 1993). Los parientes del castaño americano en Asia que evolucionaron con el hongo de la roya son generalmente capaces de tolerar infecciones de roya sin mucho daño (Jaynes, 1964).

Existing interventions and limitations

Se han emprendido múltiples esfuerzos para reproducir castaños americanos con chinos y obtener características deseables de ambas especies, pero la cría tradicional es un proceso lento e impredecible, limitado por rasgos no deseables del castaño chino no nativo (Woodcock et al., 2017). El programa de retrocruzamiento de la Fundación para el Castaño

Americano (www.acf.org) es prometedor en la producción de árboles con rasgos de crecimiento del castaño americano, pero dado que la resistencia a la roya en los castaños chinos está controlada por varios genes, la herencia en las generaciones futuras de castaños es inconsistente (Steiner et al., 2017). Los recientes avances tecnológicos en el cribado genómico están mejorando este proceso, pero es probable que se requieran múltiples generaciones de cría (Steiner et al., 2017), y la resistencia a la roya en la descendencia retrocruzada lógicamente nunca superará a la del antepasado chino del castaño (Woodcock et al., 2017).

Descripción de la biología sintética

Investigadores de la Facultad de Ciencias
Ambientales y Forestales de Syracuse, Nueva York,
han producido castaños americanos con potencial
prometedor para tolerar las infecciones de roya
(Zhang et al., 2013). Esto se logró insertando un
único gen del trigo en una nueva línea de castaños
americanos (Zhang et al., 2013). El mismo gen,
que se encuentra en muchas otras plantas
silvestres y domésticas, produce una enzima, la

oxalato oxidasa, que no mata al hongo sino más bien descompone la toxina de ácido oxálico, la cual es producida por el hongo y mata los tejidos del castaño americano (Chen et al., 2010). Puesto que esta enzima no tiene propiedades fungicidas directas, la presión selectiva se reduce o se elimina. Esto significa que efectivamente todas las plantaciones potenciales de castaños transgénicos actuarían como refugio, por lo que es mucho menos probable que el hongo de la roya desarrolle resistencia con el tiempo (NRC, 1986).

Posibles efectos adversos y limitaciones

Las preocupaciones comunes respecto a la introducción de un árbol transgénico en el medio ambiente incluyen la diversidad genética de la población restaurada de castaños americanos y la seguridad ambiental para los organismos circundantes. Los árboles transgénicos producidos en laboratorio con castaños americanos silvestres sobrevivientes tienen el potencial de incorporar la diversidad genética necesaria y las adaptaciones regionales en las futuras generaciones de castaños americanos, al tiempo que las protegen de la roya (Steiner et al., 2017; Westbrook, 2018).



Castañas (nocostock / Shutterstock.com)

Los castaños transgénicos han sido sometidos a pruebas de seguridad para muchos otros organismos, entre ellos los hongos ectomicorrícicos (hongos simbióticos asociados con raíces que ayudan en la absorción de agua y nutrientes), los renacuajos que consumen los restos de hojas, y las semillas nativas, y las pruebas realizadas hasta la fecha no han mostrado efectos adversos en comparación con la cría tradicional (D'Amico et al., 2015; Goldspiel et al., 2018; Newhouse et al., 2018). Las pruebas nutricionales en las nueces que las personas y los animales consumirían han confirmado que la nutrición es equivalente a la de castaños no transgénicos. Esta prueba ya fue concluida, pero está pendiente de publicación.

Antes de que cualquier restauración con árboles transgénicos pueda tener lugar en los Estados Unidos, debe recibir la aprobación regulatoria de al menos tres agencias federales diferentes: el Departamento de Agricultura, la Agencia de Protección Ambiental y la Administración de Alimentos y Medicamentos. Los mandatos específicos varían según la agencia, pero el objetivo global es asegurar que el producto transgénico no sea significativamente más riesgoso que productos similares producidos con la cría tradicional. Además de los requisitos normativos comparativamente bien definidos, también hay consideraciones específicas en cuanto a la aceptación pública de un producto modificado genéticamente destinado a su liberación en el medio silvestre. A diferencia de las preocupaciones que rodean a los cultivos genéticamente modificados en la agricultura comercial, los objetivos sin fines de lucro v no agrícolas de la restauración sugieren menos preocupaciones del público sobre motivos corporativos. Sin embargo, la realidad a largo plazo de introducir en el medio silvestre un árbol de tipo forestal podría justificar unos análisis de riesgos diferentes de los requeridos para un cultivo alimenticio cosechado año trás año.

Existe un amplio potencial para rescatar otras especies amenazadas con herramientas de

biología sintética relacionadas, incluyendo árboles forestales como el fresno (Palla & Pijut, 2015; Lee & Pijut, 2017) y el olmo (Newhouse et al., 2007). La biotecnología ciertamente no es la única herramienta disponible para proteger árboles de amenazas ambientales, pero el caso del castaño americano indica que tiene potencial de ser un medio para restaurar árboles saludables y resistentes en los ecosistemas nativos.

Consideraciones socioeconómicas y culturales

Deberán llevarse a cabo investigaciones de consideraciones socioeconómicas y culturales para identificar los beneficios específicos o los efectos adversos de la restauración del castaño americano. Algunas consideraciones económicas en torno a la posible revitalización de la cadena de valor del castaño podrían justificar una mayor investigación, teniendo en cuenta el posible efecto adverso en esta cadena de valor si los consumidores rechazan lo que se consideraría un producto modificado genéticamente. Los impactos sociales y culturales de este nuevo enfoque en movimientos comunitarios existentes, como la Fundación para el Castaño Americano, para la restauración de este árbol, requerirían una evaluación y un compromiso adicionales. Sin embargo, los líderes y la membresía de la fundación están considerando cada vez más la biología sintética como un medio válido y prometedor de posibles restauraciones (Steiner et al., 2017).

Se han realizado un pequeño número de encuestas empíricas a gran escala sobre la opinión pública acerca del uso de la biotecnología para la restauración de árboles o la salud de los bosques (Hajjar & Kozak, 2015; Kazana et al., 2015; Needham, Howe & Petit, 2015; Fuller et al., 2016; Jepson & Arakelyan, 2017). Estas encuestas tuvieron lugar en los Estados Unidos, el Reino Unido y Canadá, y reflejan un consenso general: ante una amenaza concreta y antropogénica, como la roya del castaño, la aceptación pública de las soluciones biotecnológicas es generalmente similar

a la aceptación de la reproducción tradicional o la plantación de especies no nativas, y a menudo más aceptable que no tomar medidas. Esto reafirma las respuestas generales recibidas con frecuencia por los miembros del equipo del castaño de la Facultad de Ciencias Ambientales y Forestales: una minoría de personas son escépticas acerca de la reproducción con castaños asiáticos, otra minoría es escéptica acerca de la ingeniería genética, pero la mayoría de las personas respaldan la idea de restaurar el castaño americano por cualquier medio seguro y efectivo.

5.3.1.3 Posibles aplicaciones de la biología sintética para el aumento de la resiliencia al cambio climático

Se han propuesto algunas soluciones de biología sintética que podrían ayudar a la supervivencia de las especies frente a amenazas de otra manera intratables, como el cambio climático. En los casos en que las especies no son capaces de adaptarse naturalmente en un plazo suficientemente rápido para la supervivencia, dispersarse de manera natural o asistida (Ewen, 2012) en áreas adecuadas para la supervivencia conforme los rangos nativos se vuelven inadecuados debido al cambio climático (u otros cambios ambientales), los enfoques de la biología sintética podrían ser capaces de conferir suficiente resiliencia para permitir la viabilidad continuada dentro del rango nativo. Esta adaptación ha sido objeto de mucha investigación para

las plantas agrícolas (Hunter, 2016), por ejemplo la creación de maíz tolerante a la sequía (Marshall, 2014).

Para aplicaciones a la conservación, la lucha contra el blanqueamiento masivo de los arrecifes de coral como resultado del calentamiento oceánico podría ser un ejemplo (Estudio de caso 5). Con la biología sintética, los alelos que proporcionan resiliencia ante el calentamiento de los océanos en ciertas especies de coral podrían ser asimilados en los genomas de especies no resilientes, y revertir la pérdida de arrecifes de coral en todo el mundo en mayor escala (Van Oppen et al., 2015; Levin et al., 2017; Cleves et al., 2018). Aunque todavía se requiere un considerable desarrollo tecnológico antes de que la biología sintética pueda aplicarse a los corales y sus simbiontes microbianos, los primeros logros sugieren que tales manipulaciones podrían ser posibles.



Estudio de caso 5:

Corales y adaptación al cambio climático/la acidificación

Madeleine van Oppen

Problemática

Los arrecifes de coral de todo el mundo se están perdiendo a un ritmo alarmante debido a una serie de factores que incluyen el cambio climático, la disminución de la calidad del agua, la plagas de estrellas de mar corona de espinas, el desarrollo costero y la colecta desmesurada. Se cree que el cambio climático es la mayor amenaza a la

supervivencia de los arrecifes de coral, en particular desde que las olas de calor de 2014-2017 atacaron a los arrecifes de coral en todo el mundo, dando lugar al tercer mayor evento mundial de blanqueamiento masivo y a una alta mortalidad de los corales. Por ejemplo, aproximadamente el 50% del coral se perdió en la Gran Barrera de Coral de Australia en sólo dos años (2016 y 2017)



Blanqueamiento de un arrecife de coral (Sabangvideo / Shutterstock.com)

cuando el arrecife experimentó temperaturas extremas en verano (Hughes et al., 2018). Es casi seguro que se producirá un mayor calentamiento durante este siglo, con modelos que muestran sólo un 5% de posibilidades de que el aumento de la temperatura mundial se mantenga por debajo de 2°C respecto a los niveles preindustriales, de aquí a 2050 (Raftery et al., 2017). Por lo tanto, garantizar la supervivencia de los arrecifes de coral en el futuro hasta que se frene el calentamiento global podría requerir intervenciones alternativas, que o bien reduzcan la presión de blanqueamiento (como el enfriamiento del agua de los arrecifes o el sombreado del arrecife) o aumenten la tolerancia al blanqueamiento de los corales (es decir, soluciones de bioingeniería).3

Intervenciones existentes y sus límites

Se sabe que las temperaturas elevadas causan estrés oxidativo en el animal huésped de los corales y sus simbiontes microalgales asociados, lo que desencadena una cascada celular y culmina con la pérdida de las algas (*Symbiodiniaceae* spp.) de los tejidos de coral (este fenómeno

se conoce como "blanqueamiento del coral") (Weis, 2008). Se están explorando una serie de manipulaciones tradicionales para aumentar la resiliencia climática de los corales, incluyendo la cría selectiva, la hibridación interespecífica, el flujo de genes asistido y los probióticos (Van Oppen et al., 2015, 2017). Los resultados preliminares son prometedores (Dixon et al., 2015; Chakravarti, Beltran & Van Oppen, 2017; Damjanovic et al., 2017; Chan et al., 2018), pero todavía no está claro si estas intervenciones pueden alcanzar los resultados necesarios a tiempo y en una escala adecuada. Por lo tanto, los investigadores están evaluando y desarrollando opciones de ingeniería genética y biología sintética en paralelo con los enfoques tradicionales.

Consideraciones de biología sintética

La ingeniería genética y las herramientas de edición de genes se pueden utilizar para insertar genes de coral o microbianos que codifiquen enzimas antioxidantes (Levin et al., 2017) o para introducir vías genéticas o microbios sintéticos capaces de producir antioxidantes no

³ El siguiente documento fue publicado demasiado tarde para ser incluido en esta evaluación, pero debería ser consultado: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2018. A Research Review of Interventions to Increase the Persistence and Resilience of Coral Reefs. Washington, DC: The National Academies Press. doi: https://doi.org/10.17226/25279



Estrellas de mar corona de espinas (Acanthaster spp.) (Richard Whitcombe / Shutterstock.com)

enzimáticos (véase el Apéndice 3 (www.iucn. org/synbio)). Otros genes involucrados en la respuesta a la presión térmica también pueden llegar a ser objetivos de ingeniería genética útiles para aumentar la tolerancia térmica (Van Oppen et al., 2017). Se pueden desarrollar métodos de biología sintética alternativos para evitar que los simbiontes de algas se vuelvan parásitos durante el estrés térmico (Baker et al., 2018).

Las estrellas de mar corona de espinas (Acanthaster spp.) están entre los mayores depredadores de corales escleractinios (pedregosos) en el Indo-Pacífico, y los animales adultos pueden matar colonias enteras de coral (Pratchett et al., 2014). Las altas densidades de estrellas de mar causan una pérdida rápida de los corales y la disminución de los arrecifes de coral (Kayal et al.,2012). Por ejemplo, fueron responsables de la pérdida de aproximadamente el 21% del 51% de coral que se perdió en la Gran Barrera entre 1985 y 2012 (De'ath et al., 2012). La estrella de mar es muy fecunda y por lo tanto puede propagarse rápidamente entre los arrecifes,

lo que a veces provoca devastadores brotes de población (Babcock & Mundy, 1992). Los métodos actuales de biocontrol para la estrella de mar, que implican inyección letal en adultos, recolección manual y barreras, sólo son eficaces en pequeñas escalas espaciales (Hall et al., 2017). La reciente identificación de péptidos específicos de las estrellas de mar corona de espinas utilizados en la comunicación intraespecífica podría conducir al desarrollo de trampas para estrellas de mar con impacto a mayor escala (Hall et al., 2017). Los sistemas de impulsores genéticos modificados mediados con CRISPR-Cas9 con el objetivo de reducir el crecimiento de la población a través de, por ejemplo, la reducción de las tasas de reproducción, también se podrían desarrollar como un mecanismo de biocontrol eficaz a gran escala.

Posibles efectos adversos y limitaciones

Los métodos de ingeniería genética están poco desarrollados para corales y sus simbiontes microbianos. El reciente desarrollo de recursos genómicos para el *Symbiodinium* y la tecnología de edición de genes CRISPR-Cas9, sin embargo,

proporcionan nuevas y prometedoras vías para la ingeniería genética de estos dinoflagelados (Levin et al., 2017). Para las bacterias, existen sistemas bien establecidos para eliminar, alterar e introducir genes en los taxones estrechamente relacionados con los que se conocen por asociarse con los corales (Blackall, Wilson & Van Oppen, 2015), incluyendo Vibrio (Dalia et al., 2017), Serratia (Ito et al., 2017) y Rhodobacter (Swainsbury et al., 2017). Recientemente se dio un gran paso en la edición de genes, con la introducción exitosa de mutaciones dirigidas a tres genes del coral Acropora millepora inyectando complejos de ribonucleoproteína CRISPR-Cas9 a unos cigotos (Cleves et al., 2018). Si bien todavía se requiere un considerable desarrollo tecnológico antes de que los métodos de ingeniería genética puedan aplicarse a los corales y sus simbiontes microbianos, estos primeros logros sugieren que tales manipulaciones están dentro de los límites de lo posible.

Al igual que con muchas aplicaciones propuestas de la biología sintética, existen preocupaciones sobre las posibles poblaciones y especies no objetivo (efectos sobre su biología y ecología, y efectos colaterales sobre las comunidades y los ecosistemas asociados). Podrían producirse efectos en una población no objetivo si las fases modificadas genéticamente se dispersaran desde las poblaciones mata de tratamiento hacia otras del mismo coral hospedante o a especies simbiontes. Podrían surgir efectos en especies no objetivo si hubiera mecanismos

viables para la transferencia horizontal de genes, a través de los cuales unos genes nuevos o modificados (y potencialmente sus efectos) podrían encontrar un camino hacia otras especies.

Para cualquier aplicación de sistemas de impulsión genética para suprimir el crecimiento de la población de estrellas de mar corona de espinas, otras posibles preocupaciones que deben considerarse incluyen los efectos en poblaciones no objetivo en caso de que unos individuos modificados o sus descendientes se propaguen desde las poblaciones objetivo, la extinción no intencional de la población en vez del efecto de supresión deseado, y cualesquiera implicaciones ecológicas más amplias de ambas eventualidades.

Consideraciones socioeconómicas y culturales

Se requeriría una evaluación específica de las consideraciones socioeconómicas y culturales para considerar una intervención concreta en un ecosistema y un contexto determinados. Algunas de las consideraciones socioeconómicas en torno al impacto de reducir el blanqueamiento de los corales podrían ser particularmente relevantes para la pesca local (Kittinger et al., 2015), así como para las actividades turísticas (Spalding et al., 2017). Deberían evaluarse más en detalle los posibles efectos sobre la protección costera, tanto económicos como culturales y sociales para las comunidades que tradicionalmente viven en esas zonas (Creel, 2003).

5.3.1.4 Posibles efectos adversos y limitaciones

Cualquier enfoque para mejorar la variabilidad genética en una especie ("rescate genético") puede ser controvertido, porque es difícil predecir cómo una población será afectada por un evento migratorio (Stowell, Pinzone & Martin, 2017). En algunos casos, el rescate genético ha disminuido la aptitud de una población al saturarla o incrementar alelos nocivos

raros (Hedrick & Garcia-Dorado, 2016). En otros, el rescate puede ser solamente una solución de corto plazo. Algunos análisis muestran claramente que el rescate genético funciona (Frankham, 2015). Otros argumentan que podría crear problemas imprevistos para las especies objetivo y que pasa por alto los problemas subyacentes que empujan a las especies al borde de la extinción (Poppick, 2018). También se perciben barreras morales para el rescate genético, con algunos miembros del público que expresan

preocupación por la integridad taxonómica o la "naturalidad" de las especies (Stowell, Pinzone & Martin, 2017), así como por que tales intervenciones tengan un "efecto bola de nieve". Por ejemplo, si los científicos insertan un gen, ¿por qué no más? ¿Cuándo detenerse? Esto es especialmente problemático al considerar las especies en peligro de extinción.

No se identifican inmediatamente efectos adversos potenciales asociados al uso de la clonación para mejorar la resiliencia de las especies, aunque existen tres limitaciones clave (IUCN SSC, 2016): i) actualmente es un proceso relativamente ineficiente para muchas especies, ii) los clones de algunas especies han mostrado una propensión a anormalidades del desarrollo y un envejecimiento prematuro, provocando sufrimiento y una vida corta, y despertando preocupaciones éticas significativas que contrarrestarían los beneficios potenciales, y iii) la clonación es del todo dependiente de la disponibilidad de células somáticas intactas almacenadas de forma apropiada o utilizadas directamente desde individuos vivos.

La edición genómica CRISPR-Cas9 ha acelerado y facilitado la biología sintética. Sin embargo, debe reconocerse que la selección de unos pocos genes o regiones genómicas para la edición puede no ser siempre suficiente para un cambio fenotípico, al menos en la forma deseada para la conservación (Johnson et al., 2016). Un número creciente de estudios demuestran que la arquitectura genética de muchos rasgos relacionados con la aptitud está en gran medida bajo el control de numerosos genes de efecto pequeño, o poligénicos, incluyendo la influencia de las interacciones genéticas epistáticas y las regiones intergénicas funcionales (Taylor y Ehrenreich, 2015). Por lo tanto, aunque se hayan producido cambios significativos en el fenotipo con la edición del genoma y la transgénesis, incluyendo fenotipos complejos como el comportamiento, todavía existen desafíos importantes. Aun así, las nuevas tecnologías genómicas, que incluyen el CRISPR-Cas9, son también muy prometedoras en cuanto a hacer mucho más fácil vincular genotipos con fenotipos y aptitud en especies no modelo (Bono, Olesnicky & Matzkin, 2015). Se ha hecho una clara demostración de la creciente resistencia a la enfermedad en las plantas, pero todo

el trabajo en animales hoy en día es especulativo o se encuentra en etapas tempranas del progreso.

La investigación existente identifica una variedad de efectos adversos potenciales que deberían ser examinados, incluyendo, por ejemplo, aquellos que involucran impactos en poblaciones no objetivo y flujo de genes (Vettori et al., 2016). Cuando se utilice la biología sintética para alterar el nicho fundamental de una especie (el conjunto completo de condiciones en las cuales puede sobrevivir y reproducirse), también debería considerarse que se podría alterar las trayectorias ecológicas y evolutivas de esa especie (con posibles consecuencias perjudiciales a largo plazo, por ejemplo, si se diseña una adaptación al cambio climático, y el cambio climático es finalmente revertido).

5.3.2 Creación de substitutos de especies extintas

Ha habido cinco extinciones masivas en los últimos 600 millones de años. En la peor de ellas, hace 250 millones de años, desaparecieron el 96% de las especies marinas y el 70% de las terrestres. Se necesitaron millones de años para la recuperación (Benton, 2015). Muchos científicos afirman que estamos a los inicios de una sexta extinción masiva (por ejemplo, Ceballos, Ehrlich & Dirzo, 2017; Ceballos & Ehrlich, 2018). Se ha estimado que actualmente se extinguen tres especies en el planeta cada hora, y que esta tasa es de magnitud superior a la que el planeta ha visto en eventos catastróficos de extinción previos (Kolbert, 2014). A la luz de esto, se están explorando soluciones para prevenir la extinción de especies en peligro o incluso resucitar algunas extintas, en particular especies clave que desempeñan un papel único y crucial en la forma en que funcionan los ecosistemas.

La de-extinción, o renacimiento de especies, consiste en el desarrollo de sustitutos funcionales de especies ya extintas (IUCN SSC, 2016). Los métodos tradicionales para restaurar especies implican: i) la reproducción selectiva o reconstitutiva: se trata esencialmente de una versión de la cría de animales domésticos tradicional. Es lenta, y aunque puede dar lugar a un organismo parecido a la especie extinta, su código genético y por lo tanto también las funciones ecológicas que

desempeña en el ecosistema, pueden ser muy distintos; ii) la clonación animal: esto requiere la transferencia del núcleo de una célula adulta de una especie extinta (por ejemplo, de tejido congelado) al huevo no fertilizado de una célula animal huésped a la que se le ha quitado el núcleo, para crear un clon verdadero (idéntico al padre). Sin embargo, la velocidad a la que se degrada el ADN hace que la clonación sólo sea posible para animales extintos hace relativamente poco, para los cuales se dispone de un huésped cercanamente emparentado adecuado. La UICN ha desarrollado directrices para estas técnicas más convencionales (IUCN SSC, 2016).

Se ha propuesto que unos sustitutos funcionales de las especies podrían apoyar en la recuperación de ecosistemas, restaurando el funcionamiento ecológico, reiniciando procesos ecológicos latentes y restaurando ecosistemas o estados ecosistémicos perdidos (Estes, Burdin & Doak, 2016). A su vez, esto podría aumentar la estabilidad de los ecosistemas de cara al cambio ambiental, al promover la diversidad de las redes y reducir la pérdida de otras especies (IUCN SSC, 2016).

5.3.2.1 Posibles aplicaciones de la biología sintética

Los enfoques tecnológicos para la creación de especies sustitutas son actualmente especulativos o se encuentran en etapas tempranas del desarrollo (Apéndice 3 (www.iucn.org/synbio)). Sin embargo, la de-extinción ha cautivado la imaginación del público a través de publicaciones y eventos de alto nivel (TEDxDeExtinction, 2013), proyectos de alto perfil como el de las palomas migratorias (Revive & Restore, 2018) y la fascinación de los medios de comunicación por el resurgimiento del mamut lanudo, el perezoso gigante terrestre y otras especies extintas.

Aplicar técnicas de biología sintética para la deextinción también es enormemente complejo, y los retos técnicos de secuenciar de forma completa y exacta los genomas de especies extintas son inmensos (Shapiro, 2015). Aunque las tecnologías de secuenciación del genoma completo se han vuelto más accesibles, lo que permite la generación de conjuntos de datos genómicos para múltiples individuos de especies cuya conservación es de interés, se necesitan avances adicionales a fin de descifrar la arquitectura genómica de rasgos complejos importantes para la supervivencia de las especies (Johnson et al., 2016).

5.3.2.2 Posibles efectos adversos y limitaciones

La creación de sustitutos de especies extintas podría desviar la atención y el financiamiento de temas más urgentes y acciones de conservación más rentables para conservar especies y ecosistemas existentes pero amenazados (IUCN SSC, 2016). Los costos financieros y de recursos humanos de crear una especie sustituta, introducirla en el medio silvestre y vigilar su progreso probablemente serían considerables, y podrían desviar recursos de la conservación de especies existentes. Esto enfrenta un mundo optimista de tecnologías avanzadas para la conservación "precisa" y una visión más convencional de la conservación de la biodiversidad, lograda principalmente mediante áreas protegidas (Adams, 2017) y una gestión y planificación más amplia de especies y paisaies.

Otro efecto adverso planteado de revivir una especie extinta es que podría disminuir la magnitud de la propia extinción, lo que plantea un riesgo moral al cambiar las percepciones públicas de una manera que podría socavar los esfuerzos de conservación actuales y futuros (IUCN SSC, 2016). Crear una aparente reparación tecnológica a la crisis de extinciones de especies y pérdida de biodiversidad podría tener el efecto perverso de hacer sentir mejor a la sociedad sobre su actitud despreocupada hacia la naturaleza (DeSalle & Amato, 2017). El bienestar social y de salud de cada animal durante el proceso es otro motivo de preocupación. Las graves preocupaciones sobre el bienestar de los clones animales en relación con los procesos de producción están bien documentadas. Incluyen el posible sufrimiento de los nuevos individuos y de los sustitutos gestacionales, el suministro de ambientes de crianza, sociales y psicológicos adecuados para la especie, y la supervivencia de los animales después de su liberación ante el traslado a un nuevo ecosistema (IUCN SSC, 2016).

Una especie sustituta podría llegar a ser invasora debido a factores genéticos asociados con su proceso

de creación, a factores derivados del ambiente de crianza, o a los cambios ecológicos y ambientales desde la extinción, es decir, la liberación podría hacerse en un ecosistema donde los individuos de las especies residentes nunca se habían encontrado con la forma original del sustituto. También hay posibles efectos adversos en la salud, incluida la transferencia de enfermedades desde el cautiverio (de múltiples orígenes potenciales) a la naturaleza (una preocupación que debe considerarse en cualquier reintroducción), y la repercusión en los animales introducidos de enfermedades para las que no tienen antecedentes de exposición. También existe una probabilidad pequeña pero no insustancial de que unos retrovirus endógenos sean revividos junto con la especie sustituta y se vuelvan exógenos (IUCN SSC, 2016).

Por último, el estatus de las especies reintroducidas es complejo. Ningún marco legal existente resulta adecuado para ellas, y su condición bajo diferentes marcos no está clara (por ejemplo, ¿sigue siendo una especie en peligro de extinción? ¿Es invasiva? Wagner et al., 2017). Por esta razón, la CITES cuenta actualmente con un grupo de trabajo para analizar la situación jurídica de las especies "de-extintas" y formular recomendaciones de cambios en la convención o en las legislaciones nacionales para garantizar, por un lado, que estén protegidas legalmente cuando proceda, y por otro, que no socaven las protecciones legales de las especies amenazadas existentes.

Dadas las múltiples implicaciones significativas de este concepto para la conservación de la biodiversidad, la UICN ha elaborado un documento de principios sobre el tema (IUCN SSC, 2016). Un dato clave, a menudo pasado por alto, es que las especies no pueden ser traídas de la extinción. Ninguno de los métodos actuales resultará en la reproducción fiel de una especie extinta, sino con diferencias genéticas, epigenéticas, comportamentales, fisiológicas y otras. Sin embargo, la biología sintética combinada con técnicas tradicionales de genética y crianza puede producir, en teoría, sustitutos de especies extintas. Las directrices de la UICN plantean que el único objetivo legítimo de crear un sustituto de una especie extinta es el de producir un equivalente funcional

capaz de restaurar funciones o procesos ecológicos que podrían haberse perdido como resultado de la extinción de la especie original (IUCN SSC, 2016).

5.4 Resumen

Ciertas aplicaciones de la biología sintética, si están diseñadas y dirigidas de forma adecuada, tienen el potencial para mejorar la conservación de la biodiversidad. Hasta la fecha, el desarrollo tecnológico de esos enfoques se ha dado principalmente para la posible supresión o erradicación de especies exóticas invasoras. Sin embargo, ninguna tecnología desarrollada con fines de conservación está lista aún para ser probada en el campo, y mucho menos aplicada en la gestión, con la posible excepción de los castaños americanos con resistencia a la enfermedad. Es probable que la aplicación y la eficacia de los enfoques de biología sintética propuestos (incluida la impulsión genética) en este campo se encuentren con múltiples obstáculos, los cuales sólo se podrán superar con un mayor desarrollo, e incluso podrían llegar a ser insolubles para una aplicación práctica.

Existen preocupaciones significativas de que la edición genómica pueda causar daño a los individuos o las poblaciones y a las comunidades, debido a las incertidumbres de alterar procesos genómicos y a los posibles efectos colaterales (Lander, 2015). Estas preocupaciones surgen del hecho de que queda mucho por aprender sobre cómo la información codificada en el genoma se traduce en una función. Otro motivo de preocupación es que los transgenes o las manipulaciones genéticas puedan transferirse horizontalmente entre especies, un tema de particular relevancia cuando las especies objetivo pueden reproducirse con especies no objetivo. Otro motivo de gran inquietud es la posibilidad de que la biología sintética diseñada para auto-diseminarse, como los impulsores genéticos modificados, afecten a poblaciones no objetivo. Por lo tanto, múltiples líneas de desarrollo están explorando enfoques de auto-diseminación que sean auto-limitantes o controlables estratégicamente de otras maneras.

También existen incertidumbres sociales y regulatorias en torno a los intereses de las comunidades afectadas

por el despliegue de herramientas de biología sintética. La investigación en ciencias sociales y la participación de las partes interesadas tendrán un papel fundamental en la comprensión de los valores de las partes interesadas en torno a cualquier posible aplicación de la biología sintética para la conservación, y en si el uso de las herramientas propuestas es aceptable. En caso de que las comunidades y las partes interesadas apoyen el paso de cualquier enfoque de biología sintética a la fase de ensayos en el campo, deberá tenerse en cuenta que todavía no se ha alcanzado un consenso sobre los sitios idóneos para dichos ensayos. Por lo tanto, se necesitarán evaluaciones caso por caso de los sitios y los diseños de ensayos propuestos. Esas evaluaciones deberían reconocer todos los posibles efectos adversos. Ante las amplias incertidumbres respecto a los efectos en individuos, poblaciones y comunidades, unas evaluaciones exhaustivas (incluidas las ecológicas) que incluyan contribuciones de científicos sociales y de conservación, así como de expertos en políticas, son fundamentales para cualquier posible despliegue de esa tecnología.

Las consideraciones finales se refieren al "riesgo moral" de que se desvíen recursos de acciones y desarrollos de conservación más convencionales para financiar la investigación de soluciones de biología sintética. Sin embargo, estas preocupaciones, y la necesidad de entender los posibles efectos adversos de la tecnología, deben ser considerados junto con el "riesgo moral" de una posible disminución y extinción de especies en caso de que las soluciones potenciales para su pérdida no sean investigadas y aplicadas aun si se desarrollan con éxito, o de que el desarrollo de éstas se retrase por un exceso de cautela. Por lo tanto, esas razones, tanto a favor como en contra del papel de la biología sintética en la conservación de la biodiversidad (incluyendo la consideración de lo que las herramientas y enfoques alternativos pueden y podrían lograr), deberían ser siempre consideradas en su conjunto para una toma de decisiones sólida.



6.1 Visión general

Este capítulo examina las tendencias tecnológicas y ejemplos específicos de herramientas, aplicaciones y productos de la biología sintética que podrían afectar indirectamente a los objetivos y amenazas de conservación. Si bien los impactos en sí mismos pueden ser significativos, son indirectos porque el propósito de la tecnología o aplicación en sí no es la conservación. Esto significa que los desarrolladores del producto o aplicación no han indicado específicamente, y no se ha podido deducir, que fueron desarrolladas con el propósito de impactar en cuestiones de conservación. Esta evaluación no aborda específicamente las muchas preocupaciones y esperanzas que rodean a los organismos genéticamente modificados, que ya han generado un gran cuerpo formal e informal de literatura (NASEM, 2016a).

El capítulo empieza con una discusión y unos estudios de caso relacionados con la biología sintética y las técnicas de edición genómica para aplicaciones agrícolas, substitución de productos, manejo de plagas y mejora de la calidad del hábitat. La sección final discute temas nuevos y emergentes, así como las comunidades que tienen acceso a un conjunto de tecnologías relacionadas con la biología sintética. Estas mismas nuevas comunidades podrían tener un impacto indirecto en la conservación

al expandir la comunidad de practicantes de la conservación, la caja de herramientas potenciales para soluciones de conservación y/o la fuente de impactos adversos en la conservación.

6.2 Aplicaciones de la biología sintética para la agricultura

La agricultura en forma de tierras de cultivo y pastos ocupa aproximadamente el 40% de la superficie terrestre (Foley et al., 2005), siendo así la forma más amplia de uso de la tierra en el planeta (Campbell et al., 2017). La agricultura es también un factor importante de pérdida de biodiversidad (Chaudhary, reciclister & Hellweg, 2016), clasificada en segundo lugar en un análisis global de amenazas a especies amenazadas o casi amenazadas (Maxwell et al., 2016). También se espera que la superficie dedicada a la agricultura se expanda en las próximas décadas (FAO, 2016).

La agricultura es uno de los principales sectores para la inversión, la investigación y el desarrollo en biología sintética. Por ejemplo, en 2017, Ginkgo Bioworks y Bayer anunciaron una inversión de 100 millones de dólares americanos en una nueva empresa de biotecnología agrícola (ginkgo-bioworks-bayer-invest-100m-new-agbio-company). Los desafíos agrícolas que se están abordando con la biología sintética y la edición genómica incluyen el cambio climático (Abberton et al., 2016), la fertilidad de los

Tabla 6.1 Ejemplos de técnicas de edición del genoma relevantes para la agricultura

Cultivo / AnimalTipo de ediciónResultadoReferenciaCacaoAlteración genéticaAumento de la resistencia al patógeno del cacao Phytophthora tropicalis(Fister et al., 2018)YucaAlteración genéticaAumento de la resistencia a la enfermedad de la raya marrón de la yuca(Gomez et al., 2018)AlgodónAlteración genética viralResistencia más elevada a la enfermedad del rizo de la hoja de algodón(Iqbal, Sattar & Shafiq, 2016)MaízAlteración del promotorRendimiento mejorado del grano de maíz en condiciones de estrés por sequía(Shi et al., 2017)ArrozMutación genéticaCrecimiento y resistencia mejorados del arroz(Miao et al., 2018)ArrozAlteración genéticaAumento de la resistencia a M. oryzae(Wang et al., 2016)				
Yuca Alteración genética Aumento de la resistencia a la enfermedad (Gomez et al., 2018) de la raya marrón de la yuca Algodón Alteración genética viral Resistencia más elevada a la enfermedad (Iqbal, Sattar & Shafiq, 2016) del rizo de la hoja de algodón Maíz Alteración del promotor Rendimiento mejorado del grano de maíz (Shi et al., 2017) en condiciones de estrés por sequía Arroz Mutación genética Crecimiento y resistencia mejorados del arroz (Miao et al., 2018)	Cultivo / Animal	Tipo de edición	Resultado	Referencia
Algodón Alteración genética viral Resistencia más elevada a la enfermedad (Iqbal, Sattar & Shafiq, 2016) del rizo de la hoja de algodón Maíz Alteración del promotor Rendimiento mejorado del grano de maíz (Shi et al., 2017) en condiciones de estrés por sequía Arroz Mutación genética Crecimiento y resistencia mejorados del arroz (Miao et al., 2018)	Cacao	Alteración genética		(Fister et al., 2018)
Maíz Alteración del promotor Rendimiento mejorado del grano de maíz en condiciones de estrés por sequía Arroz Mutación genética Crecimiento y resistencia mejorados del arroz (Miao et al., 2018)	Yuca	Alteración genética		(Gomez et al., 2018)
en condiciones de estrés por sequía Arroz Mutación genética Crecimiento y resistencia mejorados del arroz (Miao et al., 2018)	Algodón	Alteración genética viral		(Iqbal, Sattar & Shafiq, 2016)
	Maíz	Alteración del promotor	,	(Shi et al., 2017)
Arroz Alteración genética Aumento de la resistencia a M. oryzae (Wang et al., 2016)	Arroz	Mutación genética	Crecimiento y resistencia mejorados del arroz	(Miao et al., 2018)
	Arroz	Alteración genética	Aumento de la resistencia a M. oryzae	(Wang et al., 2016)

Cultivo / Animal	Tipo de edición	Resultado	Referencia
Arroz	Alteración del promotor	Aumento de la resistencia a las plagas bacterianas	(Jiang et al., 2009)
Tomate	Alteración genética	Aumento del rendimiento de las cosechas	(Rodríguez-Leal et al., 2017)
Trigo	Alteración genética	Aumento de la resistencia a las microcolonias de mildiú polvoroso	(Wang et al., 2014)
Ganado negro japonés	Mutación genética/celular	Corrección de una enfermedad por mutación (síndrome de la sintetasa isoleucil- tRNA) en el ganado negro japonés	(Ikeda et al., 2017)
Cerdo	Alteración genética	Aumento de la resistencia al Síndrome Reproductor y Respiratorio Porcino en los cerdos	(Burkard et al., 2017)
Álamos	Transgenes	Esterilidad de los árboles	(Klocko et al., 2018)

suelos (Bender, Wagg & van der Heijden, 2016), los microbiomas de plantas (Borel, 2017), la fotosíntesis (Bourzac, 2017) y el contenido de nutrientes en los cultivos (De Steur et al., 2017). Las aplicaciones están dirigidas a una amplia gama de animales y plantas (Tabla 6.1), y se están expandiendo rápidamente. Para entender el impacto de estos enfoques de biología sintética e impulsión genética (*gene drive*), una evaluación del riesgo sería necesaria para compararlos con enfoques alternativos (por ejemplo, agricultura de tipo "empuje y tracción" (International Centre of Insect Physiology and Ecology, 2018).

Intervenir en los sistemas de producción agrícola puede tener consecuencias positivas o negativas para la biodiversidad (UN CBD, 2015). Al igual que con otras aplicaciones de la biología sintética mencionadas en esta evaluación, muchas de las que tienen relevancia para la agricultura se encuentran en sus primeras etapas de desarrollo y no se dispone de evidencia clara para evaluar adecuadamente sus efectos en la biodiversidad. Los posibles impactos negativos de la aplicación de la biología sintética a la agricultura sobre la biodiversidad y la conservación han sido discutidos en varios estudios (por ejemplo, Science for Environment Policy, 2016). Incluyen impactos potenciales como: la transferencia de material genético a poblaciones silvestres mediante transferencia horizontal o vertical de genes, los efectos tóxicos sobre otros organismos como los microbios del suelo, los insectos, las plantas y los

animales, la creación de nuevas especies invasivas que pueden tener un efecto adverso sobre las especies nativas destruyendo el hábitat o alterando la red alimentaria, la facilitación de una mayor aplicación de agroquímicos con impactos sobre la biodiversidad, la reducción de la fertilidad y de la estructura del suelo al permitir una agricultura más intensiva, y la creación de cultivos que puedan utilizar mejor las tierras marginales, o incluso tierras previamente inutilizables (Science for Environment Policy, 2016).

Los beneficios potenciales para la biodiversidad incluyen: la mejora de las tasas de descomposición y fijación de nutrientes (Good, 2018), la reducción de la aplicación de fertilizantes (Good, 2018), una producción más eficiente de animales de granja con reducciones concomitantes en los piensos y el uso del suelo (Van Eenennaam, 2017), la restauración de los bosques (Dumroese et al., 2015), y la producción de piensos para ganado basados en una producción industrial más eficiente de proteínas microbianas (Pikaar et al., 2018).

6.3 Aplicaciones de la biología sintética para el control de plagas

Se han propuesto varias aplicaciones utilizando la biología sintética para combatir diversos tipos de plagas responsables de daños a la salud humana y agrícola. Los estudios de caso a continuación examinan dos de estas aplicaciones en detalle.

El primero explora el impacto de un enfoque de impulsores genéticos modificados para la supresión del vector de la malaria en África, mientras que el segundo evalúa una aplicación de biología sintética que aborda el colapso de colonias de abejas. Si bien ninguna de estas aplicaciones ha sido liberada en el medio ambiente, otras aplicaciones, como una polilla de la col genéticamente modificada, se encuentran en la etapa de ensayos en el campo (Shelton Lab, 2018). El desarrollo de estrategias de impulsores genéticos modificados para el control de los vectores de la malaria y otras aplicaciones de la biología sintética para el control de plagas es un campo emergente basado en efectos modelizados a

nivel de las población, derivados de varias estrategias moleculares diferentes. Muchas de las vías plausibles para beneficios o daños siguen siendo hipotéticas en ausencia de datos específicos del producto que influyan en la evaluación del riesgo caso por caso y permitan gestionar la incertidumbre. Estos estudios dependerán, en gran medida, de la tecnología final desarrollada, de su modo de acción y de sus características moleculares y fenotípicas únicas. Por lo tanto, cualquier aplicación para el control de plagas que utilice la biología sintética o sistemas de impulsores genéticos modificados tendría que ser evaluada en relación con un marco de evaluación del riesgo (Sección 3.4).



Estudio de caso 6:

Enfoque de impulsión genética para la supresión de la malaria en África

Delphine Thizy, Luke Alphey

Alternativas existentes/situación de referencia

La malaria es una de las principales causas de mortalidad en África entre los niños menores de cinco años. Se estima que 427.000 personas murieron de malaria en 2016 (WHO, 2017). Cada año se registran 216 millones de casos de malaria, el 90% de los cuales en África, con un costo estimado de 12.000 millones de dólares americanos para África solamente (Gallup & Sachs, 2001). En todo el mundo, la malaria humana es causada por cualquiera de las cinco especies de Plasmodium, pero en África, abrumadoramente por una de ellas, Plasmodium falciparum (Snow et al., 2017). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se necesitarían 9.000 millones de dólares americanos al año para cubrir al 90% de la población en riesgo en 2030 con los instrumentos existentes de prevención y tratamiento de la malaria. En la actualidad, sólo se dispone de 2.400 millones de dólares. Esta inversión reduciría significativamente, pero no erradicaría, la malaria.

Existen dos tipos principales de intervenciones de control de la malaria en África: las intervenciones dirigidas a la enfermedad en humanos, y las intervenciones de control de vectores dirigidas a la transmisión del parásito de la malaria de una persona infectada a otra persona a través de la picadura de un mosquito hembra del género *Anopheles*.

Se ha avanzado considerablemente en el tratamiento de la enfermedad en los humanos, aunque las intervenciones basadas en vectores siguen siendo cruciales para el control del paludismo. Los instrumentos de lucha antivectorial disponibles son diversos, pero dos se han utilizado principalmente en las últimas décadas y han contribuido de manera importante a reducir el número de muertes e infecciones causadas por el paludismo: las mosquiteras tratadas con insecticidas y la fumigación de

interiores con insecticidas (Bhatt et al., 2015). El efecto acumulativo de estas herramientas en organismos no objetivo no es bien conocido (Junges et al., 2017). Los insecticidas pueden tener efectos sobre especies no objetivo y algunas formulaciones, tales como las que contienen DDT, han planteado preocupaciones particulares en términos de toxicidad (Burton, 2009). A pesar de los esfuerzos para poner fin al uso del DDT debido a sus impactos ambientales adversos, la OMS refrendó su uso para el control de la malaria en 2006, invirtiendo 30 años de políticas (WHO Global Malaria, 2011).

En los últimos años, unos signos alarmantes de resistencia a los insecticidas se han podido observar en varios países Africanos (http://www.irmapper.com). La investigación sobre nuevas moléculas está en marcha para contrarrestar el impacto de esta resistencia creciente. Los métodos de lucha anti-vectorial deben ser más sostenibles y más rentables para superar la resistencia y avanzar en la eliminación del paludismo (WHO, 2015; Killeen et al., 2017).

Los instrumentos actuales de lucha anti-vectorial también se enfrentan a importantes desafíos en términos de aceptación social y cultural. Por ejemplo, todavía existe una discrepancia entre la proporción de propietarios de camas con mosquiteras y la proporción de personas que indican haber dormido bajo una mosquitera de cama durante la noche anterior (WHO, 2017).

Descripción del enfoque de impulsión genética

Los investigadores están explorando la posibilidad de utilizar mecanismos de impulsores genéticos modificados para suprimir la población del complejo *Anopheles gambiae*, uno de los vectores principales de la malaria en África, hasta un punto en que, junto con otras intervenciones contra la malaria, el ciclo de transmisión del parásito podría interrumpirse y contribuir así a la eliminación de la enfermedad. También se están investigando otros métodos de

impulsores genéticos modificados para alterar los mosquitos con el fin de detener la transmisión del parásito de la malaria (Gantz et al., 2015).

El objetivo es insertar una modificación en los mosquitos de la malaria que afectaría la capacidad del mosquito para reproducirse. Esto podría lograrse de dos maneras diferentes (Burt et al., 2018): polarizando la proporción de sexos de las poblaciones de mosquitos para obtener una mayoría de machos (sólo las hembras pican y transmiten la malaria), o reduciendo la fertilidad de las hembras (véase el Apéndice 2 (www.iucn. org/synbio) para una visión general más detallada de los impulsores genéticos modificados). Cuando se introducen en el mosquito de la malaria, las nucleasas funcionan identificando y cortando genes esenciales identificados por los investigadores, como los genes de fertilidad. El gen interrumpido ya no funcionará, y los mosquitos modificados se verán afectados de acuerdo a la naturaleza e importancia del gen. Si bien puede haber algunos costos de adaptabilidad, además de la esterilidad de los homocigotos hembra, siempre y cuando estos no sean demasiado grandes, la herencia preferente resultante de la impulsión genética puede asegurar que el gen modificado siga aumentando en frecuencia a lo largo de las generaciones sucesivas (Burt, 2003).

El objetivo final es producir mosquitos modificados para las especies portadoras de la malaria que puedan transmitir estos genes a un alto porcentaje de su descendencia, extendiendo así la modificación a poblaciones objetivo específicas de forma relativamente rápida y, en la práctica, "auto-sostenible" (Burt & Crisanti, 2018). Dado que la malaria es transmitida por varias especies de *Anopheles*, y que las herramientas de control genético son altamente específicas para cada especie, es probable que cualquier herramienta de impulsores genéticos modificados deba complementarse con otros enfoques existentes (Eckhoff et al., 2017).

A medida que los costos y los desafíos logísticos crean importantes limitaciones en el uso de las herramientas actuales, los enfoques de impulsores genéticos modificados, junto con otras herramientas nuevas, podrían ayudar a llegar a zonas remotas. Estas están siendo consideradas en términos de intervenciones de "primera milla" o "última milla", donde podrían ayudar a aumentar la eficiencia de las herramientas existentes o a lograr la eliminación en países que ya hayan progresado significativamente, pero donde la transmisión de bajo nivel sigue persistiendo.

A pesar de los avances en el laboratorio, cualquier liberación en el campo con el propósito de evaluar una construcción basada en la impulsión genética para el control de vectores está al menos a unos pocos años vista. No se espera que se disponga de una tecnología de lucha anti-vectorial plenamente evaluada antes de otros 10 años. Esto no es sólo una cuestión de progreso en la investigación científica, que está progresando rápidamente, sino una función del gran cuerpo de conocimientos que deben ser adquiridos para evaluar la seguridad y la eficacia de la técnica. Algunas áreas quedan por investigar, como la aparición de una resistencia a la edición, que podría disminuir grandemente la eficacia de la herramienta (Champer, Buchman & Akbari, 2016; Unckless, Clark & Messer, 2016; KaramiNejadRanjbar et al., 2018). Esto no es exclusivo de los mecanismos de impulsión genética, pero es común para todas las herramientas de control vectorial (Kleinschmidt et al., 2018). Los investigadores que trabajan en esta tecnología mostraron que la resistencia puede surgir debido a unos cambios en el sitio objetivo causados por el elemento de impulsión genética (Hammond et al., 2017). Se han propuesto dos maneras de retardar la resistencia: i) selección de varios sitios objetivo (Champer et al., 2018), y (ii) selección de sitios objetivo conservados que no pueden tolerar cambios mientras mantengan su función. Esta última se ha podido demostrar en pequeñas jaulas (Kyrou et al., 2018). Se necesita más trabajo para

identificar la mejor manera de combinar las dos estrategias para mantener los niveles de eficacia. Además, se necesitará más información sobre las poblaciones de mosquitos para alimentar los modelos de dispersión de la modificación genética y para entender si esta tecnología puede ser efectiva y segura para el control de la malaria. Por ejemplo, una investigación en curso pretende caracterizar mejor la diversidad genómica de *Anopheles gambiae s.l.*, y será instrumental para modelizar la dispersión y entender sus limitaciones potenciales (Miles et al., 2017).

Si bien existe un interés social en encontrar nuevas herramientas de control de vectores para reducir la transmisión de la malaria y hacerlo de manera rentable, como se expresó, por ejemplo, durante la reunión de Jefes de Estado y de Gobierno del Commonwealth en 2018 (CHOGM, 2018), es necesario explorar las consideraciones socioeconómicas y culturales de esta aplicación de sistemas de impulsores genéticos modificados. Es importante asegurarse de que un diálogo existe con las comunidades, las poblaciones indígenas y otras partes interesadas (incluidos los grupos de investigación) para que sus puntos de vista y valores se tomen en consideración (Kofler et al., 2018).

Las partes interesadas suelen plantear preocupaciones relativas a la biodiversidad y la conservación, como lo ilustra la cobertura de la prensa y como se refleja en el llamamiento de algunas organizaciones para una moratoria en la investigación sobre la impulsión genética. Al igual que en todas las evaluaciones de riesgos en biología sintética (Sección 3.4.3), estos riesgos y posibles impactos deben considerarse en relación con la situación sin la intervención, es decir, en este caso, con los efectos de los instrumentos existentes de lucha contra la malaria.

Oportunidades potenciales resultantes del enfoque

El efecto directo previsto de este enfoque es

claramente la reducción de la malaria humana (Eckhoff et al., 2017; WHO, 2017; African Union, 2018). Sin embargo, como los sistemas de impulsores genéticos modificados serían complementarios de otras herramientas de control de la malaria, los beneficios potenciales adicionales para la conservación podrían provenir de la interacción con otras herramientas de reducción de la malaria, por ejemplo, la reducción del uso del DDT, que se reintrodujo para el control de la malaria en 2006 bajo ciertas condiciones (WHO Global Malaria, 2011).

Un impacto indirecto adicional de la investigación sobre impulsores genéticos modificados para el control de la malaria humana podría ser el avance de los conocimientos científicos, los marcos regulatorios y la participación del público para impulsores genéticos modificados en mosquitos. Esto, a su vez, podría beneficiar a otras aplicaciones de impulsores genéticos modificados en curso de investigación, en particular el uso de impulsores genéticos modificados para el control de la malaria aviar (Liao et al., 2017).

Posibles efectos adversos derivados del enfoque

Varias iniciativas han comenzado a explorar las vías plausibles de daños con el fin de identificar las clases de datos e información que podrían ser necesarias para realizar una evaluación del riesgo. En 2016, la Fundación para los Institutos Nacionales de salud (FNIH) organizó un taller de formulación de problemas para examinar ejemplos hipotéticos de aplicaciones de impulsores genéticos modificados, incluyendo tanto estrategias de supresión como de alteración, y llegó a unos puntos de consenso, incluyendo los dos siguientes (Roberts et al., 2014):

Para la biodiversidad de los mosquitos:

Aunque este enfoque tiene como objetivo An. gambiae en su área de distribución nativa, a diferencia de otros estudios de caso en los que el objetivo es una población invasiva, el taller

llegó a la conclusión de que *An. gambiae* no es una especie clave y, por lo tanto, era improbable que las consecuencias de la supresión de sus poblaciones a nivel de los ecosistemas sean importantes. Las interacciones con otras especies (alimentándose de ellas, siendo consumidas como presas o compitiendo con ellas) deben ser exploradas más en detalle. La toxicidad de los nuevos productos genéticos debe ser probada para esas interacciones también.

Se consideró la cuestión del flujo de genes, y el documento llegó a la conclusión de que la hibridación con otras especies de *Anopheles* era probable para algunas especies.

Para la salud animal:

El daño potencial se consideró a partir de "la dinámica de transmisión de patógenos al ganado." No se identificaron otras vías relevantes, aunque podrían preverse impactos equivalentes en la fauna silvestre.

Además de este taller y publicación, la cuestión del flujo de genes está siendo estudiada por los investigadores. Anopheles gambiae s.l. es un complejo de especies hermanas. Algunas de estas especies tienen un flujo genético continuo que ha sido documentado (Coluzzi et al., 1979; Fontaine et al., 2015; Neafsey et al., 2015). Por lo tanto, existe la posibilidad de que los elementos genéticos se propaguen por hibridación y esto debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar los riesgos y los beneficios. La mayoría de estas especies del complejo son vectores de la malaria humana y podrían ser objetivos del control de vectores (Bernardini et al., 2017). La posibilidad de dirigir elementos de impulsión genética a una sola especie, a pesar de la hibridación, es un campo activo de investigación.

Además, sobre la cuestión del papel de *Anopheles gambiae* en el ecosistema, un reciente análisis bibliográfico confirmó la afirmación de que no es una especie clave (Collins et al., 2018). La

supresión de *An. gambiae* utilizando sistemas de impulsores genéticos modificados podría tener un efecto indirecto en la conservación a través del reemplazo de nichos, la posibilidad de que otra especie llene el nicho ecológico vacío previamente ocupado por *An. gambiae*, incluso si esos efectos podrían ser transitorios ya que el objetivo de esas intervenciones no es la extinción, sino la supresión. Si bien no parece que esto haya sido señalado como un problema en los programas de control hasta ahora, la sustitución de nichos podría ser más factible en el contexto de sistemas de impulsores genéticos modificados, ya que su naturaleza específica puede significar que no excluyen a otras especies tanto como lo pueden

hacer las intervenciones de amplio espectro, como los insecticidas. En el caso específico de *An. gambiae* no es obvio que cualquier alteración ecológica significativa pueda surgir a través de este mecanismo (Collins et al., 2018).

La reducción o eliminación de la malaria humana podría llevar a cambios demográficos y de uso del suelo, lo que podría afectar la conservación y por lo tanto también debe ser considerado, aunque esto no sea, por supuesto, específico de los sistemas de impulsores genéticos modificados y se aplique igualmente a cualquier intervención exitosa de control de vectores.



Estudio de caso 7:

Solucionar el colapso de las colonias de abejas

Daniel Masiga

Problemática

Los polinizadores son esenciales para la seguridad alimentaria y nutricional, y aproximadamente las tres cuartas partes de todos los cultivos alimentarios se benefician de la polinización, con un valor estimado para la producción mundial de aproximadamente 351.000 millones de dólares americanos anuales (Lautenbach et al., 2012). Las abejas son polinizadores críticos de las plantas, pero están cada vez más amenazadas por plagas, patógenos, neonicotinoides y otros pesticidas (Pisa et al., 2017), así como otros factores de estrés como la fragmentación antropogénica de los hábitats. Las colonias de abejas manejadas se pueden utilizar para la producción de miel, la polinización de cultivos, o ambas cosas. Una disminución significativa de las colonias de abejas manejadas está ocurriendo,

particularmente en Europa y América del Norte (van Engelsdorp et al., 2009; IPBES, 2016a).

Este fenómeno es conocido como Trastorno de Colapso de las Colonias, porque está asociado con la pérdida a gran escala de colonias de abejas manejadas. Los expertos creen que múltiples factores son responsables del Trastorno de Colapso de las Colonias, incluyendo parásitos, como el ácaro destructor *Varroa*, enfermedades bacterianas, infecciones virales y pesticidas (van Engelsdorp et al., 2017). Aunque el Trastorno de Colapso de las Colonias se haya considerado, en gran medida, en el contexto de la polinización de cultivos y productos de colmenas, la pérdida significativa de polinizadores podría tener un gran impacto en la biodiversidad y los servicios de los ecosistemas en paisajes natural (IPBES, 2016a).

Intervenciones existentes

En respuesta a la necesidad de preservar la salud de las abejas, la UE prohibió recientemente el uso de pesticidas neonicotinoides (Stokstad, 2018). Existen interacciones claramente complejas entre patógenos, plagas, pesticidas y pérdida del hábitat (IPBES, 2016a). Algunos estudios han sugerido una asociación del Trastorno de Colapso de las Colonias con una co-infección con hongos del género *Nosema* y con un virus iridiscente de los invertebrados (Bromenshenk et al., 2010).

Aplicación propuesta de biología sintética

Al Dahhan y Westenberg han propuesto el uso de un enfoque de biología sintética, basado en la hipótesis de que la eliminación de cualquier de estos patógenos reduciría la ocurrencia del Trastorno de Colapso de las Colonias (Foster & Pummill, 2011). El enfoque propuesto se basa en la práctica de los apicultores de controlar uno de estos patógenos, *Nosema ceranae*, con fumagilina, un compuesto producido por el hongo *Aspergillus fumigatus*. Proponen diseñar un microbio para producir fumagilina, escaneando el genoma del

hongo (Hagiwara et al., 2014) para identificar la vía responsable de la síntesis de fumagilina.

Posibles efectos adversos de la aplicación de biología sintética

Estos autores admiten que las respuestas diferenciales de las especies de Nosema (N. apis y N. ceranae) podrían hacer que el enfoque sea problemático si, por ejemplo, el uso de fumagillina favorece el desplazamiento de N. apis por N. ceranae. Se ha demostrado que N. ceranae (y no N. apis) debilita el sistema inmunitario de las abejas haciéndolas más vulnerables a otros patógenos (Antúnez et al., 2009). Por lo tanto, una propagación significativa de N. ceranae podría ser perjudicial para las poblaciones de abejas. Este enfoque podría tener efectos negativos sobre la resiliencia natural de las poblaciones de abejas. Un estudio realizado en Kenia, donde predominan las colonias de abejas silvestres, ha demostrado que las colonias de abejas mínimamente manejadas son resilientes a los factores estresantes asociados con el colapso de las colonias, como los ácaros Varroa y una serie de patógenos (Muli et al., 2014).

6.4 Aplicaciones de la biología sintética para la substitución de productos

La biología sintética tiene el potencial de proporcionar nuevos métodos de producción para productos nuevos y existentes, disponibles comercialmente (ver: https://www.futurebioengineeredproducts.org/) cambiando los métodos de producción y los insumos de materias primas (por ejemplo, de petróleo a una base biológica). Estos cambios en los insumos podrían tener importantes impactos positivos o negativos en la conservación. Por ejemplo, la biología sintética tiene el potencial de substituir productos existentes derivados de especies amenazadas (Estudio de caso 8), pero cambiar a una alternativa de biología sintética podría aumentar la demanda del producto natural (Sección 5.2.2). También se utilizarán distintos procesos de biología sintética para obtener estos productos, que a su vez podrían exacerbar o mejorar

el cambio climático, los cambios en el uso del suelo. los ciclos de nutrientes y la pérdida de biodiversidad. Además, el comercio mundial tiene el potencial de convertir la producción de una aplicación de la biología sintética en una parte del mundo en conversión de tierras en otra, de tal forma que, si bien es beneficiosa a primera vista, una aplicación podría generar un mayor impacto ecológico si se la considera en el tiempo y a escala mundial (Melillo et al., 2009; Liu et al., 2013, 2015). El análisis de las aplicaciones de la biología sintética podría integrar los efectos socioeconómicos en las comunidades locales que pueden verse afectados por cambios en el mercado económico, lo que podría provocar cambios en el uso del suelo y los medios de subsistencia, y afectar potencialmente al patrimonio cultural de los pueblos indígenas, así como a la conservación. Por ejemplo, el aumento de la demanda de materias primas para biocombustibles provocó fluctuaciones en los precios de los alimentos (Westhoff, 2010; Liu et al., 2015).

Es difícil predecir cómo cambia la dinámica de los sistemas económicos complejos al sustituir un producto por otro. La ubicación y elección del organismo utilizado como chasis para producir el nuevo producto también podría afectar la dinámica de los ecosistemas. Se

escogieron los siguientes ejemplos para ilustrar cómo productos derivados de la biología sintética, en varias etapas de desarrollo, podrían al menos parcialmente substituir productos actuales del mercado.



Estudio de caso 8:

Substitución del cangrejo de herradura para la prueba de lisado de amibocitos de Limulus

Tom Maloney, Ryan Phelan

Problemática

Tres especies de cangrejos de herradura asiáticos (Tachypleus tridentatus, Tachypleus gigas y Carcinoscorpius rotundicauda) y la especie de América del Norte (Limulus polyphicaus) se enfrentan a amenazas mundiales. Aunque sea difícil obtener datos exhaustivos, las poblaciones de las cuatro especies están actualmente en declive (Vestbo et al., 2018). Mientras que las tres especies asiáticas de cangrejo de herradura se encuentran en la categoría "Datos Insuficientes", en 2016 el cangrejo de herradura estadounidense fue re-evaluado de "Casi Amenazado" a "Vulnerable" en la Lista Roja de la UICN de Especies Amenazadas (Smith et al., 2016). La reducción de las poblaciones de cangrejos de herradura tiene impactos negativos en una serie de especies de aves zancudas que dependen de los huevos de los cangrejos: seis especies de aves playeras sincronizan su migración hacia el Norte a lo largo de la ruta del Atlántico para alimentarse de los huevos de los cangrejos de herradura que desoven en la bahía del Delaware, una parada alimentaria crítica en su viaje hacia las zonas de anidación del Ártico (McGowan et al., 2011). La abundancia de huevos de cangrejo de herradura es un factor crítico para la supervivencia, la condición física y la reproducción exitosa de las aves, en particular el correlimos gordo (Calidris canutus rufa), cuya migración de 9.500 millas desde la punta de América del sur hasta el Ártico es una de las más

largas de cualquier ave en el mundo. De 1980 a 2014, las poblaciones de correlimos gordo se redujeron hasta en un 75% en algunas áreas, en gran parte debido a la falta de huevos de cangrejo de herradura en la bahía de Delaware (Mizrahi & Peters, 2009; US FWS, 2014). Los gestores de pesquerías reconocen ahora explícitamente la interdependencia entre el cangrejo de herradura y las aves playeras migratorias, y han diseñado un marco de gestión adaptativa para múltiples especies con el fin de orientar la gestión (Atlantic States Marine Fisheries Commission, 2015).

La principal amenaza para los cangrejos de herradura proviene de su papel único en la biomedicina (Krisfalusi-Gannon et al., 2018). La contaminación bacteriana en la producción y entrega de medicamentos inyectables y dispositivos médicos puede causar fiebre potencialmente mortal o choque tóxico si se introduce por vía intravenosa (Ding & Ho, 2001). Las células sanguíneas del cangrejo de herradura conocidas como amibocitos son capaces de detectar cantidades diminutas de endotoxinas (moléculas presentes en bacterias gramnegativas), y un lisado de sangre de cangrejo de herradura, conocido como Lisado de Amibocitos de Limulus (LAL), se ha convertido en el método de detección de endotoxinas más comúnmente utilizado en todo el mundo (Federal Register, 1977). Esta prueba, y la necesaria colecta y sangrado

de los cangrejos de herradura, ha sido parte integral de la producción segura de vacunas e medicamentos inyectables durante los últimos 40 años (Abate et al., 2017), a costa de una grave disminución de la especie (Smith et al., 2016).

A diferencia de Asia, donde se utilizan los cangrejos de herradura para otros fines después de haber sido desangrados (Gauvry, 2015), la mayoría de los cangrejos en América del Norte son liberados después del sangrado, aunque algunos se venden como cebo en las pesquerías de bocina y de anguila americana (Krisfalusi-Gannon et al., 2018). La tasa de mortalidad de los cangrejos de herradura liberados oscila entre el 10 y el 30% en los Estados Unidos. Sin embargo, estas cifras no incluyen ningún otro trauma y/o cambios de comportamiento perjudiciales, una vez que los animales son devueltos al océano, ni el impacto poblacional derivado de la alteración del desove del cangrejo de herradura (Krisfalusi-Gannon et al., 2018). El impacto del sangrado biomédico en la pesquería se ve agravado por los efectos del desarrollo del litoral, el cambio climático y el aumento del nivel del mar, todos los cuales están disminuyendo la disponibilidad de sitios de desove adecuados (Nelson et al., 2016).

La Lista Roja de la UICN de Especies Amenazadas prevé disminuciones de por lo menos un 30% en las poblaciones de cangrejos de herradura durante los próximos 40 años, mientras que la demanda mundial de vacunas, productos farmacéuticos y dispositivos médicos durante aproximadamente el mismo período requerirá un aumento de la oferta de LAL. Esta dinámica crea incertidumbres significativas en cuanto a si los actuales niveles de cosecha pueden ser sostenidos, y mucho menos satisfacer las demandas proyectadas (Krisfalusi-Gannon et al., 2018).

Descripción de la aplicación de biología sintética

La invención de una alternativa efectiva a la prueba LAL presenta una oportunidad para la

conservación de los cangrejos de herradura y las aves que dependen de ellos (Maloney, Phelan & Simmons, 2018). El LAL derivado del cangrejo sufre una serie de respuestas proteicas en presencia de endotoxinas y la primera reacción es conocida como factor C. A finales de los 90. los científicos de la Universidad Nacional de Singapur diseñaron ADN recombinante para replicar la reacción del factor C (Ding, Navas & Ho, 1995). Este ensayo de endotoxina con factor C recombinante (rFC) fue patentado y comercializado en 2003, y elimina la necesidad de capturar y sangrar cangrejos de herradura (Carmichael et al., 2015). Sin embargo, si bien el rFC ha estado disponible comercialmente desde hace 15 años, una serie de factores percibidos, como la incertidumbre sobre su eficacia, la regulación, la solidez de la cadena de suministro y la inercia de la industria, han limitado su adopción.

Un artículo publicado recientemente resumió los resultados de 10 estudios revisados por pares que evaluaron la eficacia del rFC en la detección de endotoxinas en muestras terapéuticas y en agua (Maloney, Phelan and Simmons, 2018). Cada estudio demostró que las pruebas rFC comercialmente disponibles detectan endotoxinas con una eficacia equivalente o mejor que la prueba LAL. Estos estudios también demuestran que las pruebas disponibles en el mercado cumplen con los requisitos reglamentarios (que requieren que el ensayo demuestre una detección igual o mejor) para sustituir el LAL para la detección de endotoxinas. En particular, los expertos de la industria farmacéutica estiman que la adopción del rFC, ni que sea únicamente en pruebas de agua y otros materiales de fabricación comúnmente utilizados, podría resultar en una reducción estimada del 90% en el uso de LAL derivado del cangrejo de herradura (Bolden & Mozier, 2018, comunicación personal, 1 de abril). Esto, a su vez, probablemente estimulará una adopción más generalizada del rFC. Las restricciones de patentes han expirado, lo que significa que nuevos fabricantes pueden ahora comenzar a

entrar en el mercado. Eli Lilly and Company ya está utilizando el rFC en tres de sus principales instalaciones de fabricación, aumentando así la fiabilidad del suministro (Bolden, 2018, comunicación personal, 9 de mayo). Parece que la adopción generalizada del rFC en la industria biomédica es probable y que eliminará una fuente significativa de mortalidad anual de los cangrejos de herradura en todo el mundo.

6.4.1 Aceites Omega-3

La acuicultura comercial se ha basado en peces capturados en la naturaleza para proporcionar ácidos grasos esenciales a las poblaciones cautivas, en particular el ácido docosahexaenoico (ADH) y el ácido eicosapentaenoico (AEP). La pesca de estos peces forraje puede afectar los hábitats de cría de peces costeros, crear problemas toxicológicos locales, y ejercer presión sobre las poblaciones de peces salvajes y redes de alimentos marinos (Hites et al., 2004; Domergue, Abbadi & Heinz, 2005). A medida que disminuyen las poblaciones de peces silvestres, los operadores de la acuicultura comercial se han visto enfrentados a un aumento de los costes, al cual han respondido reduciendo su uso de aceites procedentes de peces en los piensos y sustituyéndola por aceites vegetales, lo que ha dado lugar a una reducción cuantificable del valor nutricional de los peces de piscifactoría (Sprague, Betancor & Tocher, 2017; Gasco et al., 2018). Variedades transgénicas de ADH y cultivos terrestres y de microalgas productoras de AEP (Abbadi et al., 2004; Woessner, 2004; Adarme-Vega et al., 2012) se han propuesto como medios para mantener la calidad de los piensos para peces y reducir la presión sobre las poblaciones de peces silvestres (Domergue, Abbadi & Heinz, 2005), de los cuales el 70% están ahora en o más allá de los límites explotables (Winfield, 2012).

En principio, las operaciones de acuicultura podrían beneficiarse de la producción rentable y local de AEP y ADH sintéticos (Sprague, Betancor & Tocher, 2017) y esto podría aliviar la presión sobre la pesca de forraje silvestre. Al mismo tiempo, la disponibilidad de materias primas más baratas podría contribuir a una expansión de la acuicultura, eliminando un factor limitante del crecimiento y aumentando los efectos actuales en los viveros de peces.

Los AEP y ADH derivados de la biología sintética podrían tener un impacto potencial en los objetivos de conservación en otras áreas, en función del método de producción. Dado que el AEP y el ADH pueden estimular el crecimiento y la reproducción en invertebrados acuáticos que pueden asociarse con los estangues (Wacker et al., 2002; Arendt et al., 2005; Parrish, 2009), los efectos podrían extenderse igualmente a invertebrados terrestres, potencialmente invasores, si los aceites se sintetizan en campos de cultivos transgénicos (Colombo et al., 2018). Los insectos pueden retener los ácidos grasos dietéticos, y unos ADH y AEP experimentalmente altos han demostrado tener efectos en el desarrollo de los insectos (Hixson et al., 2016; Colombo et al., 2018). Incluso si se toman medidas para garantizar que la biosíntesis de los compuestos bioactivos se produzca únicamente en los órganos no accesibles de la planta, por ejemplo la semilla, esta producción específica de un sitio no puede impedir que un animal de mayor tamaño o un comensal indiscriminado tenga acceso a un compuesto bioactivo si puede entrar en el campo (Colombo et al., 2018). El cultivo de un producto de biología sintética que altere los insectos locales en un campo podría dar lugar a una expansión local del uso de insecticidas (Colombo et al., 2018). Los conocimientos actuales sugieren que los efectos de los compuestos derivados sintéticamente serán difíciles de predecir, ya sea a nivel social, económico o ambiental.

Dado el reto de probar exhaustivamente todas las interacciones posibles entre una nueva planta procedente de la ingeniería genética y un ecosistema complejo, las industrias están considerando sistemas de producción confinados, lo que permitiría potencialmente que la pesca de poblaciones silvestres sea menor, y que las evaluaciones de impacto ambiental de la producción transgénica

del organismo se puedan realiza de manera más razonable (Sprague, Betancor & Tocher, 2017).

6.4.2 Escualeno

El escualano es un ingrediente cosmético que funciona como emoliente en lociones y cremas hidratantes y se ha utilizado como un suavizante durante más de 25 años, según la Revisión de Ingredientes Cosméticos del Consejo de Cuidado Personal (Personal Care Council, 2003). El escualano es la forma estable, saturada en hidrocarburos de cadena ramificada, del escualeno que se encuentra naturalmente en grandes cantidades en el aceite de hígado de tiburón, otros aceites de pescado y en cantidades más pequeñas en las plantas (aceite de oliva, aceite de germen de trigo, aceite de salvado de arroz, aceite de palma). El escualeno también existe en los humanos como un componente del sebo, un fluido aceitoso producido por las glándulas sebáceas (Bergeson et al., 2015).

Dado que el aceite de hígado de tiburón contiene el mayor potencial de rendimiento del escualeno, el proceso de fabricación para producirlo a menudo implica la destilación molecular de aceite de hígado de tiburón y la hidrogenación del destilado, seguida de una re-destilación para producir escualeno de una pureza de aproximadamente el 96% (Bergeson et al., 2015). El uso de aceite de hígado de tiburón para productos cosméticos es controversial, ya que una cuarta parte de las especies de tiburones y rayas del mundo están catalogadas como amenazadas (Dulvy, 2014; IUCN, 2014) y la cosecha de hígado de tiburón podría estar teniendo un impacto en sus poblaciones. En 2008, la organización Oceana lideró una campaña contra el uso de aceite de hígado de tiburón para la producción de escualeno, resultando en que varias compañías de cosméticos se comprometan a detener o eliminar gradualmente el uso de escualeno de tiburón en sus productos (Oceana, 2008; McPhee et al., 2014).

El escualeno también se encuentra en una variedad de aceites vegetales. Si bien la cantidad de escualeno en el aceite de oliva es normalmente inferior al 0,5%, en 2010, BASF comercializó un "escualeno vegetal" derivado del destilado de insaponificables de aceite de oliva, el producto residual concentrado del paso final

del proceso de refinado del aceite de oliva que contiene hasta el 30% de escualeno (McPhee et al., 2014).

La fabricación de escualeno mediante la biología sintética es una opción alternativa actualmente en práctica en la empresa biotecnológica Amyris (Amyris, 2018). Amyris utiliza la biología sintética para desarrollar cepas de levadura sintéticas que convierten el azúcar para producir β-Farneseno, el precursor biosintético natural del escualeno (McPhee et al., 2014; Amyris, 2018). A continuación, se retira la levadura, y se realiza un proceso de acoplamiento químico que, junto con tecnologías de hidrogenación y purificación existentes, extrae y purifica el escualeno para usos comerciales (McPhee et al., 2014).

No está claro si los tiburones están siendo pescados directamente para el escualeno o si están siendo capturados por otras razones (Dulvy, 2014). Por lo tanto, no se conoce el impacto de un cambio hacia una alternativa de biología sintética en el tamaño de las poblaciones de tiburones. Se necesitarán datos adicionales relacionados con la cuota de mercado de empresas como Amyris para determinar los impactos del proceso de producción (materias primas), de los cambios en el uso del suelo, y si se podrían producir otros impactos en las especies de tiburón al reducir la necesidad de hígado de tiburón.

6.4.3 Vainillina

El aroma natural de vainilla se obtiene de las vainas de semilla curadas de la orquídea de vainilla (ETC Group, 2013). La vainilla es una mezcla compleja de sabor y fragancia, siendo el ingrediente más importante la vainillina (Evolva, 2018). Se estima que 200.000 personas participan en la producción de vainas de vainilla curadas al año, y Madagascar, la Unión de las Comoras, y la isla de la Reunión representan alrededor de las tres cuartas partes de la producción mundial de vainilla (ETC Group, 2013). Sin embargo, debido al coste y a la variabilidad de la cadena de suministro de la vainilla natural, la mayoría de los productos no utilizan vainilla natural, sino más bien vainillina elaborada principalmente a partir de productos petroquímicos o derivada químicamente de la lignina (Evolva, 2018). Menos del 1% de todo el aroma de vainilla proviene

de la vaina de vainilla (Bomgardner, 2016). La empresa biotecnológica Evolva ha desarrollado una cepa de levadura genéticamente modificada que produce glucósido de vainillina al ser alimentada con glucosa (Bomgardner, 2016). Mientras que la producción de vainillina utilizando técnicas de biología sintética podría ser un substituto a la producción petroquímica, se han planteado preocupaciones sobre los impactos socioeconómicos para las comunidades locales e indígenas que históricamente han estado involucradas en la producción de vainas de vainilla curadas (ETC Group, 2013). Se han planteado preocupaciones similares en torno a la producción de estevia, en particular cuestiones referentes a los conocimientos tradicionales y los acuerdos de acceso y distribución de beneficios reconocidos en el CDB (Meienberg et al., 2015). Estos temas están siendo debatidos actualmente dentro del CBD y probablemente impactarán en cómo/si estas aplicaciones de la biología sintética llegan al mercado.

Otras preguntas pendientes incluyen el impacto potencial de las materias primas necesarias para producir estas alternativas de biología sintética, así como los riesgos asociados a un fallo en los mecanismos de contención de la producción. Unos datos adicionales sobre la cuota de mercado de un cambio hacia una vainillina y otros aromas producidos usando técnicas de biología sintética versus una producción petroquímica serán claves para evaluar los impactos sobre la conservación. Además, el impacto de las legislaciones nacionales en el etiquetado de los productos, en particular si pueden ser etiquetados como naturales o no (Meienberg et al., 2015), y la calidad del producto, podrían influir en las preferencias de los consumidores y, por lo tanto, afectar a la producción de vainillina y otros aromas utilizando técnicas de biología sintética.

6.4.4 Cuero

La materia prima utilizada para producir cuero es un subproducto de la industria de la carne. Los curtidores utilizan las pieles de los mataderos y las transforman en cuero que se utiliza en la fabricación de una amplia gama de productos. La industria mundial del cuero utiliza aproximadamente 5,5 millones de toneladas de pieles crudas que producen aproximadamente

460.000 toneladas de cuero pesado y unos 940 millones de metros cuadrados de cuero ligero, incluyendo piel flor (Joseph & Nithya, 2009). El proceso de producción utilizado durante el curtido y acabado del cuero requiere cantidades considerables de agua y productos químicos y puede causar impactos ambientales significativos (Joseph & Nithya, 2009).

La biología sintética puede ofrecer vías alternativas para reducir los impactos de la producción de cuero sobre la biodiversidad. Modern Meadow and Zoa™ es una empresa con sede en Estados Unidos que "aprovecha el poder del diseño, la biología y la ingeniería para producir los primeros materiales de cuero bioelaborados del mundo" (Modern Meadow, 2017; ZOA, 2018). En concreto, su plataforma de tecnología utiliza herramientas de edición del ADN para diseñar células de levadura especializadas que producen colágeno. Las células se optimizan para fabricar el tipo y la cantidad de colágeno necesario. Una vez purificado, el colágeno se formula y se ensambla en materiales para aplicaciones de consumo (Modern Meadow, 2017). La técnica de fermentación de la levadura requiere materias primas con base biológica.

El impacto de una alternativa de biología sintética al cuero, y su impacto en la conservación, no ha sido evaluado debido al carácter naciente del producto y a la falta de datos sobre los impactos en el mercado y otros factores. Será necesario llevar a cabo una evaluación del ciclo de vida del proceso de biología sintética para entender la totalidad de los impactos sobre la conservación. Las preguntas clave incluyen los impactos ambientales del proceso de biología sintética en sí, si el método de producción con biología sintética reduce la cantidad de productos químicos utilizados en el proceso de curtido del cuero, el impacto potencial sobre el uso y la eliminación del pieles de animales no utilizadas, si una alternativa sintética al cuero aumentará el deseo y el precio del cuero natural, y los impactos sobre el bienestar animal y la ganadería de subsistencia.

6.4.5 Carne de cultivo

La producción de carne es un importante contribuyente a la degradación ambiental. Actualmente, el ganado criado para la carne utiliza el 30% de la superficie

terrestre libre de hielo y el 8% del agua dulce mundial, a la hora que produce el 18% de las emisiones globales de gases de efecto invernadero (Tuomisto & Joost Teixeira de Mattos, 2011; Alexandratos & Bruinsma, 2012). La producción ganadera es uno de los principales impulsores de la deforestación y la degradación de los hábitats de vida silvestre (Tuomisto & Joost Teixeira de Mattos, 2011) con el 34% de las emisiones mundiales de gases de efecto invernadero relacionadas con la producción ganadera causada por la deforestación: un 25% son emisiones de metano procedentes de la fermentación entérica de los rumiantes, y un 31% de las emisiones están relacionadas con la gestión del estiércol (Tuomisto & Joost Teixeira de Mattos, 2011; Alexandratos & Bruinsma, 2012). Se espera que el consumo mundial de carne se duplique para el año 2050 (Alexandratos & Bruinsma, 2012), lo que podría duplicar el impacto de la producción de carne en el medio ambiente (Tuomisto & Joost Teixeira de Mattos, 2011).

Se han avanzado argumentos en el sentido de que un cambio de los humanos hacia una dieta basada en plantas podría reducir las cargas ambientales y los efectos de las emisiones de gases de efecto invernadero asociados con la producción tradicional de carne. En uno de esos estudios se determinó que la sustitución del 10%, 25% y 50% de la carne molida por sustitutos vegetales en los Estados Unidos se traduciría en reducciones sustanciales de las emisiones anuales de gases de efecto invernadero, consumo de agua y ocupación del suelo (Goldstein et al., 2017). Sin embargo, un aumento de la demanda de proteínas vegetales también tiene el potencial de aumentar las presiones de uso del suelo (Goldstein et al., 2017) y, por lo tanto, podría aumentar los impactos ambientales de las prácticas agrícolas, dependiendo de dónde se produzcan estas presiones.

Se han propuesto fuentes alternativas a la producción de carne convencional y de origen vegetal, incluyendo el uso de la biotecnología y la biología sintética (Servick, 2018). La carne de cultivo, que se produce mediante el cultivo *in vitro* de tejido muscular animal, podría reducir los impactos en la conservación de la biodiversidad en relación con la carne producida convencionalmente. La carne de cultivo se puede

producir utilizando varias herramientas y técnicas genéticas, incluyendo la biología sintética. Actualmente, pequeñas cantidades de carne de cultivo se producen en laboratorios, aunque la producción a gran escala requerirá más investigación (Tuomisto & Joost Teixeira de Mattos, 2011). No existe actualmente en el mercado productos de carne de cultivo y al menos una empresa está intentando producir mariscos (Carman, 2018; Finless Foods, 2018). Otros productos cárnicos alternativos producidos, en parte, con biología sintética están disponibles en empresas tales como Impossible Foods™ (Impossible Foods, 2018).

Un estudio realizado en 2011 encontró que la producción de carne de cultivo podría potencialmente emitir sustancialmente menos gases de efecto invernadero y requiere sólo una fracción de suelo y agua en comparación con la carne producida convencionalmente. El estudio también encontró que la carne de cultivo podría tener beneficios potenciales para la conservación de la biodiversidad al reducir la presión para convertir los hábitats naturales en tierras agrícolas. Sin embargo, el estudio también sugiere que la substitución a gran escala de la carne convencional por una producción de carne de cultivo podría tener impactos negativos en la biodiversidad y los medios de subsistencia rurales debido a la reducción de la necesidad y el incentivo para mantener prados y pastos (Tuomisto & Joost Teixeira de Mattos, 2011). Otro estudio, que llevó a cabo una evaluación del ciclo de vida de la producción de carne de cultivo, encontró que ésta podría requerir menores insumos agrícolas y tierras en comparación con el ganado, pero que esos beneficios podrían ir en detrimento de un consumo de energía más intensivo (Mattick et al., 2015). El estudio concluye que "a gran escala el cultivo de carne in vitro y otros productos de la bioingeniería podrían representar una nueva fase de la industrialización con compromisos inherentemente complejos y desafiantes" (Mattick et al., 2015). Alexander et al. confirmaron este hallazgo, determinando que "la producción total de energía primaria fue un 46% inferior a la de la producción de carne de vacuno, pero un 38% superior a la de la carne de aves de corral" (Alexander et al., 2017).

No está claro si los consumidores aceptarán la carne de cultivo como alternativa. Varios estudios han

examinado las preferencias de los consumidores en referencia a la carne de cultivo y han encontrado respuestas diferentes. Un estudio realizado por Siegrist et al. (2018) encontró que la aceptación del consumidor podría ser un obstáculo importante para la introducción de carne de cultivo, ya que se percibe como poco natural (Siegrist, Sutterlin & Hartmann, 2018). De hecho, a medida que los participantes en el estudio iban aprendiendo más sobre la carne de cultivo, aumentaba su aceptación de la carne tradicional (Siegrist, Sutterlin & Hartmann, 2018). Un primer estudio en 2015 encontró que el 9% de los participantes rechazaban de plano la idea de probar carne de cultivo, dos tercios eran reacios a probarla, y alrededor de un cuarto eran dispuestos a hacerlo (Verbeke, Sans & Van Loo, 2015). Sin embargo, cuando se les informaba de los beneficios ambientales potenciales de la carne de cultivo en comparación con la carne tradicional, el 43% indicó que estaban dispuestos a probarla y el 51% que "tal vez" estarían dispuestos a hacerlo (Verbeke, Sans & Van Loo, 2015).

6.5 Ingeniería ambiental

Loss of habitat is a significant factor in biodiversity loss, affecting a quarter of the Earth's land surface (Pacheco et al., 2018). Restoring ecological values to habitat is of global interest, as exemplified by the Bonn Challenge, with its effort to bring 150 million hectares of deforested and degraded land into restoration by 2020 (http://www.bonnchallenge.org/content/challenge). Restoration efforts have been spotty (Nilsson et al., 2016) and there have been calls for relevant new tools, including those developed by the synthetic biology field (Piaggio et al., 2017). Two areas of environmental engineering that have received some attention are bioremediation and biomining.

6.5.1 Biorremediación

La contaminación ambiental con tóxicos inorgánicos y orgánicos ha aumentado a lo largo de los años debido a la rápida industrialización, urbanización y actividades antropogénicas. Los contaminantes orgánicos como los hidrocarburos de petróleo, pesticidas, agroquímicos, productos farmacéuticos y los contaminantes inorgánicos, tales como los

metales pesados resultando de la minería se abocan constantemente en el medio ambiente (Wong, 2012). La eliminación o mitigación de los efectos tóxicos de los desechos químicos liberados en el medio ambiente por actividades industriales y urbanas depende en gran medida de la actividad catalítica de microorganismos, específicamente bacterias (Dvořák et al., 2017). Dada su capacidad de rápida evolución, las bacterias tienen el poder bioquímico para hacer frente a un gran número de moléculas expuestas a través de la acción humana (por ejemplo, hidrocarburos, metales pesados) o generados a través de la síntesis química (por ejemplo, compuestos xenobióticos) (Das & Dash, 2017). El desarrollo de la ingeniería genética en la década de 1980 permitió la posibilidad de un diseño racional de bacterias para catabolizar compuestos específicos, que eventualmente podrían ser liberadas en el medio ambiente como agentes de biorremediación (Kellogg, Chatterjee y Chakrabarty, 1981). La complejidad de este esfuerzo y la falta de conocimiento fundamental, sin embargo, condujo al abandono virtual de tales métodos de biorremediación basados en el ADN sólo una década más tarde. La biología sistémica, que fusiona la biología de los sistemas, la ingeniería metabólica y la biología sintética, permite ahora que los mismos retos de contaminación ambiental sean revisitados mediante el uso de enfoques novedosos (Dhir, 2017; Dvořák et al., 2017). El enfoque en sitios contaminados y productos químicos también se ha ampliado a la acumulación de residuos plásticos a escala mundial. Mientras que los plásticos como el politereftalato de etileno (PET) son muy versátiles, su resistencia a la degradación natural presenta un riesgo grave y creciente para la fauna y la flora, particularmente en ambientes marinos (Thevenon, Carroll & Sousa, 2014).

La remediación o el tratamiento de los contaminantes por métodos convencionales (tanto físicos como químicos) es un método costoso, invasivo y que consume mucho tiempo y causa la degradación del medio ambiente (US EPA, 1999; Ghana EPA, 2003). Por ejemplo, para reducir el drenaje ácido de las minas, las empresas a menudo sellan los sitios contaminados o levantan barreras para contener los fluidos ácidos (Klein et al., 2013). Con el fin de remediar los efluentes ácidos en el área contaminada, se aplican

generalmente tratamientos químicos, tales como el uso de óxido de calcio que neutraliza el ácido. Para inhibir los microorganismos acidófilos responsables de la generación de ácido, se utilizan ciertos ácidos orgánicos, como el benzoato de sodio, el lauril sulfato de sodio o compuestos de amonio cuaternario. Muchos de estos tratamientos son complicados y costosos de aplicar (Jerez, 2017).

En la actualidad existe una cartera de herramientas sistémicas de ingeniería metabólica aplicables a fines de biodegradación (Dvořák et al., 2017), proporcionando una alternativa a las técnicas más convencionales. Estas herramientas se utilizan para obtener una visión más profunda de los antecedentes genéticos y fisiológicos de los organismos objetivo, para modelizar las reacciones enzimáticas y determinar las restricciones a una biocatálisis eficiente. Por ejemplo, Austin et al. (Austin et al., 2018) han caracterizado la estructura tridimensional de una enzima recientemente descubierta que puede digerir PET altamente cristalino, el material primario utilizado en la fabricación de botellas de plástico de un solo uso, algunas prendas de vestir y alfombras. Diseñaron esta enzima para mejorar su capacidad de degradación del PET y demostraron, además, que también puede degradar un importante sustituto del PET, el polietileno-2,5-furandicarboxilato, proporcionando nuevas oportunidades para el reciclaje de plásticos con base biológica.

A pesar de los claros avances de la ingeniería bioquímica y biológica en la última década, la gran complejidad de las células vivas sigue siendo el principal obstáculo para el desarrollo de enfoques de biología sintética (Dvořák et al., 2017). En el caso de los biosensores, el diseño de vías de biodegradación y las aplicaciones prospectivas de microbios modificados genéticamente, la complejidad de las interacciones intercelulares e interespecíficas, y la interacción entre los factores bióticos y abióticos que rigen la biodegradación de contaminantes en los ecosistemas afectados, todavía son poco conocidos (de Lorenzo, 2008; Meckenstock et al., 2015). Los eventos básicos deben ser mejor comprendidos, así como los efectos adversos, los cuales también deben ser identificados y evaluados a medida que avance la tecnología.

6.5.2 Biominería

Las actividades mineras se llevan a cabo desde hace miles de años y actualmente suministran importantes metales industriales, como cobre, hierro y oro. Aunque las empresas mineras modernas cuenten con programas de sostenibilidad que incluyen la gestión de relaves y verificaciones externas, se reconoce que estas actividades industriales son responsables de daños significativos al medio ambiente (Jerez, 2017). En particular, tecnologías como la fundición y el tostado generan emisiones tóxicas, incluyendo la emisión de partículas sólidas en el aire (Jerez, 2017). Las operaciones mineras pueden producir grandes relaves que pueden generar drenaje ácido de minas (DAM), que afecta tanto a la salud humana como a la ambiental (Jerez, 2017). En consecuencia, y debido en parte a las leyes y regulaciones ambientales, estos métodos están siendo substituidos, en países como Chile, Brasil, Sudáfrica y Australia, por procesos menos contaminantes, como la biominería (Harrison, 2016).

Biominería es un término genérico utilizado para describir la utilización de microorganismos para procesar minerales metálicos y concentrados por biolixiviación y biooxidación (Brune & Bayer, 2012). La biolixiviación se utiliza normalmente para la extracción de metales básicos, donde los metales de interés se solubilizan a través de la acción microbiana y se recuperan de la solución. La biooxidación se utiliza generalmente para el pretratamiento de minerales de oro y plata recalcitrantes, donde los microorganismos se utilizan para oxidar la matriz de sulfuro mineral en el que se encuentra el metal de interés. Después de que los sulfuros indeseables se hayan disueltos de los minerales, el oro o la plata se lixivia, generalmente con lixiviantes químicos, como el cianuro. Tanto la biolixidación como la biooxidación utilizan microorganismos acidofílicos oxidantes del hierro y/o del azufre para solubilizar metales que contienen sulfuro. Aunque la biominería ofrezca una opción económicamente viable y más limpia, los microorganismos acidófilos movilizan los metales y también generan DAM, causando potencialmente daños ambientales. Los mismos microbios y grupos de microbios, llamados consorcios, que se utilizan en las operaciones de biominería

son, por lo tanto, los principales contribuyentes a la generación de DAM (Brune & Bayer, 2012).

También existe un creciente interés en la aplicación de tecnología de biominería para la lixiviación de metales de minerales y desechos de baja ley. En tales casos, sin embargo, el bioprocesamiento a menudo se ve obstaculizado por la presencia de compuestos inhibidores que se originan a partir de minerales complejos (Gumulya et al., 2018).

Una empresa se plantea utilizar la biología sintética para desarrollar microbios para extraer cobre de manera más eficiente del mineral (Bergeson et al., 2015; Universal Bio Mining, 2018). Estos nuevos microorganismos se diseñarán para aumentar la solubilidad y la extracción de cobre del mineral que, utilizando la tecnología actual, o bien no pudo ser extraído o no pudo serlo de manera rentable. La empresa proyecta cambiar los microbios mediante la modificación de su material genético para aumentar la eficiencia de estos microbios en la lixiviación de tipos específicos de minerales de baja ley, y podría tratar de utilizar bacterias modificadas para recuperar cobre adicional de los desechos. El sistema de lixiviación se produce en un bucle. Una vez se haya completado la extracción primaria de cobre, el lixiviado restante se reinocula con microbios y se reintroduce en la parte superior de un montón de mineral en lugar de ser eliminados y así contribuir potencialmente a la contaminación ambiental. Debido a la adición rutinaria de nuevo inoculante, los microbios no están diseñados para una máxima estabilidad y adaptabilidad evolutiva y, de hecho, no pueden sobrevivir con un pH más neutral (>3) (Bergeson et al., 2015).

Gumulya et al. (2018) han revisado las herramientas más avanzadas para modificar genéticamente los microorganismos acidófilos. También revisaron las limitaciones de estas herramientas, tanto con respecto a las vías de resiliencia que pueden ser diseñadas en los acidófilos para mejorar su robustez y tolerancia en los ambientes duros que prevalecen en la biolixiviación, así como con respecto a los esfuerzos que se han llevado a cabo para la ingeniería de microorganismos robustos y el desarrollo de herramientas de modelización metabólica. Explican que, a pesar de una serie de secuencias genómicas

completas disponibles para especies de biominería, sólo un puñado de modificaciones genéticas han sido reportadas. También muestran que en la actualidad, no se está utilizando ningún organismo modificado genéticamente en la biominería a escala comercial, y que se han desarrollado algunos vectores de expresión heterólogos y sustituciones de genes sin marca para organismos de biominería, aunque con una eficacia limitada.

6.6 Cambiando las fronteras de la innovación en la biología sintética

Muchas de las nuevas herramientas y procesos de la biología sintética se encuentran en desarrollo o en fase de concepto. Algunos podrían tener una clara relevancia para la conservación, incluso si todavía están en una etapa conceptual, mientras que otros tendrán consecuencias menos obvias para la conservación. En ambos casos, para los fines de esta evaluación, es importante tener una comprensión lo más completa posible de la trayectoria de la investigación y la innovación en biología sintética con potencial para impactar la conservación. Esta sección proporciona una amplia visión de cinco desarrollos en este campo: la información digital sobre secuencias, la ingeniería inversa de genomas para el descubrimiento, el concurso internacional de Máguinas de Ingeniería Genética (iGEM), el desafío Biodesign y el bio-bricolaje (DIYBio). Los dos primeros muestran herramientas cambiantes que podrían permitir la recolección, el almacenamiento y el intercambio de datos sobre el medio ambiente, y potencialmente permitir experimentos más complejos en el laboratorio. Los tres últimos ejemplos describen una expansión potencial del acceso e interés en la biología sintética, especialmente entre los jóvenes, que podría afectar las innovaciones futuras, o las consecuencias, en temas de conservación. Aunque no está claro cuáles pueden ser esos impactos, nuevas colaboraciones de un conjunto diverso de actores en ambientes que fomentan la imaginación tienen el potencial de afectar la conservación. Mientras que la conservación ha sido una motivación para algunas de estas nuevas colaboraciones o actores, es difícil evaluar el grado en que estas colaboraciones han

cumplido ese potencial y si tendrán un impacto medible sobre los objetivos de conservación.

6.6.1 Información digital sobre secuencias

La Información digital sobre secuencias (IDS) es el producto de las tecnologías de secuenciación de ADN, ARN y proteínas. De manera general, estas se han vuelto más rápidas, más baratas y más precisas en los últimos años, lo que permite realizar análisis computacionales y simulaciones (Wynberg & Laird, 2018) que anteriormente no estaban disponibles o requerían engorrosos experimentos de laboratorio. El uso de estas tecnologías plantea un problema de gobernanza (Sección 2.3.2).

En términos generales, las tecnologías de secuenciación utilizadas para producir IDS están diseñadas para determinar el orden en que están dispuestos cada uno de los cuatro nucleótidos en una molécula de ADN (Wynberg & Laird, 2018). Las tecnologías de secuenciación han evolucionado rápidamente, dando lugar a la próxima generación de secuenciación, la secuenciación profunda o secuenciación de alto rendimiento, que permite secuenciar genomas enteros o muestrear transcriptos enteros de manera más eficiente y con mayor detalle (Wynberg & Laird, 2018). Las tecnologías de secuenciación han propiciado la producción de grandes cantidades de datos que dan lugar a la necesidad de herramientas de computación bioinformática y software que permitan el almacenamiento, análisis y manipulación de grandes conjuntos de datos biológicos, lo que conduce a la emergencia de capacidades como la metagenómica (Wynberg & Laird, 2018).

La metagenómica permite a los investigadores secuenciar y analizar secuencias de genes a partir de muestras ambientales, por ejemplo, microorganismos e invertebrados presentes en una muestra de suelo o de agua. Mientras que la secuenciación de un genoma completo describe el genoma de un organismo específico, el análisis metagenómico produce datos de millones de pequeños fragmentos del genoma de cada organismo en la muestra (Laird & Wynberg, 2018). El código de barras del ADN puede actuar como una

huella genética centrándose en los genes presentes en la mayoría de los organismos, pero que también son únicos para cada especie. Aunque no sea aplicable a todas las especies, esta técnica puede permitir la rápida identificación de las especies si unas bases de datos de secuencias están disponibles para la comparación (Hebert, Cywinska & Ball, 2003; Conservation Remember Labs, 2017; Wynberg & Laird, 2018).

La innovación continua en los enfoques de secuenciación del ADN ha permitido un aumento importante en la escala, y una disminución en el costo de la aplicación de la genética clásica a la conservación, para llenar los vacíos en el conocimiento de la biodiversidad (DeSalle & Amato, 2004, 2017). Es probable que la práctica de trabajar con conjuntos de datos completos del genoma se convierta en una rutina, en los próximos años (Fuentes-Pardo & Ruzzante, 2017). A medida que los costos sigan disminuyendo y nuevas herramientas accesibles y rentables estén disponibles (Conservation Remember Labs, 2017), la IDS y la dematerialización podrían influir enormemente en las prácticas y programas de conservación (Wynberg & Laird, 2018).

La IDS ofrece a los conservacionistas nuevas capacidades para medir y actuar para minimizar la pérdida de la diversidad genética (Ba et al., 2017; Hou et al., 2018), entender las estructuras poblacionales de especies amenazadas (Miller et al., 2011; Niissalo et al., 2018), definir las genealogías de especies y las especies crípticas como unidades de manejo (Niissalo et al., 2018), y seguir los impactos del desarrollo humano (McCartney-Mel Bonoloto, Vu y Shaffer, 2018), para mencionar sólo algunas de las posibilidades.

En general, el hardware, software y wetware de los enfoques modernos de IDS está apoyando la adquisición de volúmenes abrumadores de datos que pueden ser utilizados para la práctica de la conservación. Un ejemplo de esto es el ambicioso esfuerzo para la secuencia de la totalidad del genoma de la Tierra (Lewin et al., 2018), que podría proporcionar a los conservacionistas material de referencia digital para poder realizar evaluaciones de alta resolución de la biodiversidad. Un mayor uso de la IDS podría apoyar la medición directa del

impacto de las políticas y acciones de los gobiernos, empresas y organizaciones en los objetivos de biodiversidad. No obstante, al igual que con otras tecnologías genómicas con potencial para tener un impacto en el campo, los conservacionistas deberán resolver muchas de las deficiencias en infraestructura,

habilidades y financiación para empezar a pensar en un uso rutinario (Shafer et al., 2015), y tomar en cuenta los impactos socio-económicos, culturales y de acceso y beneficios compartidos de un mayor acceso/uso de la información digital sobre secuencias.

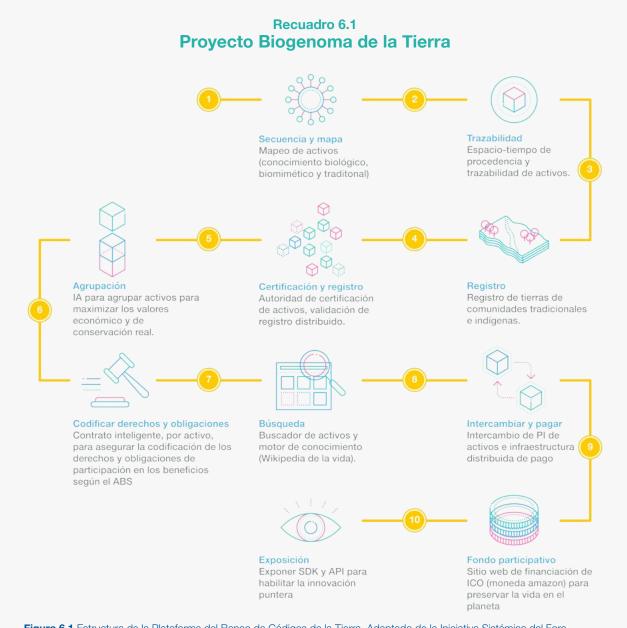


Figura 6.1 Estructura de la Plataforma del Banco de Códigos de la Tierra. Adaptado de la Iniciativa Sistémica del Foro Económico Mundial sobre la Configuración del Futuro de la Seguridad del Medio Ambiente y los Recursos Naturales, 2018.

En noviembre de 2015, un grupo de biólogos propuso un plan para secuenciar todos los organismos eucariotas (animales, plantas, algas y hongos son todos eucariotas) en el planeta (The Economist, 2018). Desde entonces, este plan se ha convertido en el proyecto Biogenoma de la Tierra, que fue anunciado oficialmente en el Foro Económico Mundial de Davos, en 2018. El objetivo del

proyecto, estimado en 4 mil millones de dólares americanos, es secuenciar en 10 años los genomas de todas las especies conocidas de eucariotas (The Economist, 2018; World Economic Forum's System Initiative on Shaping the Future of Environment and Natural Resource Security, 2018). Sus desarrolladores son conscientes de la escala y complejidad de la empresa, y afirman que "se apoyarán en

la convocación de alianzas multipartitas fundamentadas en las comunidades de la ciencia, la investigación, la tecnología y la ética, junto con los gobiernos y el sector privado" (World Economic Forum's System Initiative on Shaping the Future of Environment and Natural Resource Security, 2018).

La pregunta que este proyecto plantea es: "¿Podría la secuenciación del genoma ser aprovechada para acceder a la herencia biológica de la naturaleza, perfeccionada por la evolución durante milenios?" (World Economic Forum's System Initiative on Shaping the Future of Environment and Natural Resource Security, 2018). Esto es muy ambicioso, dado que sólo el 14% de las especies de plantas y animales en la Tierra han sido descritos por la ciencia (Mora et al., 2011), y menos del 0,1% de estas especies han sido secuenciadas (World Economic Forum's System Initiative on Shaping the Future of Environment and Natural Resource Security, 2018). Además, hará falta tomar en cuenta las cuestiones de accerdos de acceso y

distribución de beneficios codificados en tratados como el Protocolo de Nagoya y el ITPGRFA (Sección 2.2.4).

El Proyecto Biogenoma de la Tierra planea utilizar tecnologías blockchain para almacenar y rastrear el acceso y el uso posterior de la información digital que se genere en lo que llaman el Banco de Códigos de la Tierra (Figura 6.1) (World Economic Forum's System Initiative on Shaping the Future of Environment and Natural Resource Security, 2018). Un blockchain es un libro mayor digitalizado, descentralizado y público, típicamente gestionado por una red peer-to-peer que sigue un protocolo acordado. Tanto el Protocolo de Nagoya como el ITPGRFA están deliberando actualmente sobre si la información digital sobre secuencias cumple con la definición de recursos genéticos, y esta cuestión tendrá que ser resuelta antes de que un blockchain pueda ser implementado. Si experimentarán o no con el uso de la tecnología blockchain para impulsar cuestiones de acceso y beneficios compartidos es una pregunta abierta.

6.6.2 Ingeniería inversa y comprensión de los genomas

A menudo, el potencial de la ingeniería avanzada y de los "organismos diseñados racionalmente" eclipsa las conversaciones técnicas sobre biología sintética. Pero para que tales proyectos existan, los científicos deben saber exactamente qué genes diseñar, y cómo. Esto se puede determinar mediante la modificación sistemática de un organismo para adquirir el conocimiento sustantivo de la función normal, en una especie de ingeniería inversa, o genómica funcional. Gran parte del campo de la biotecnología ha desplegado herramientas y procesos asociados con la biología sintética para responder a la pregunta "¿cómo funciona un organismo?", a menudo con los humanos y sus modelos de ratones en mente. Sin embargo, la tecnología y el conocimiento derivado de su uso podrían también responder a preguntas importantes para la conservación.

La perturbación del genoma es uno de esos procesos que incorpora un enfoque de ingeniería inversa.

Aprovechando nucleasas programables, como la CRISPR-Cas9, es posible modificar los genes de forma metódica, con el fin de descubrir su función.

Las células y organismos experimentales editados, confinados en laboratorio, pueden estar expuestos

a cualquier número de sustancias químicas o estrés ambiental para entender cómo ciertas variantes genéticas son relevantes para un rasgo particular. Unos estudios de seguimiento pueden entonces confirmar la relación gen-fenotipo utilizando un enfoque de ingeniería genética avanzada más deliberado y ensayos experimentales. Un enfoque computacional y automatizado para este proceso se presta a la detección simultánea de muchos millones de variantes, apoyando la rápida identificación de posibles intervenciones para los enfoques de conservación (suponiendo que las capacidades biológicas celular también estén disponibles para el organismo en cuestión). El verdadero poder de estas técnicas de manipulación genética, ya sea aplicadas a escalas pequeñas o grandes, es su potencial para confirmar directamente las relaciones causales en lugar de utilizar métodos computacionales más limitados para inferir la causalidad (Meinshausen et al., 2016). Esto es útil no sólo para identificar las relaciones causa-efecto de un problema relevante para la conservación, sino también para encontrar soluciones, por ejemplo, la identificación de posibles tratamientos para una enfermedad sin cura conocida como el síndrome de la nariz blanca en los murciélagos (Cheng et al., 2017), la identificación de los rasgos de susceptibilidad y resistencia a las plagas y sus huéspedes vegetales (Lan et al., 2008), o la

confirmación directa de cómo unas alteraciones en el microbioma afectan a los anfibios (Bates et al., 2018).

Las actividades de ingeniería inversa para descubrir los genes y las funciones genómicas pueden generar un conocimiento impresionante sobre los sistemas biológicos, lo que, a su vez, podría contribuir a la ciencia y las acciones de conservación. La capacidad técnica existe, como lo demuestra la aplicación de la biotecnología a la medicina, pero en el caso de las aplicaciones de conservación, para que los programas de descubrimiento para conservación puedan despegar, hará falta más financiación, personal e infraestructura técnica (Shafer et al., 2015).

6.6.3 iGEM

La biología sintética es multidisciplinar, las disciplinas más representadas siendo la bioquímica, la biología celular, la genética, la informática, la ingeniería y la biología computacional (Shapira, Kwon & Youtie, 2017). Muchas de estas disciplinas están asociadas con movimientos colaborativos abiertos, de los cuales la biología sintética se ha inspirado, y en los que se basa. Hoy en día, un sistema activo de laboratorios públicos, proyectos comunitarios, empresas de

ciencia ciudadana y concursos públicos utilizan enfoques de biología sintética. Las capacidades de estos grupos son diversas, y la naturaleza de su trabajo se sitúa a lo largo de un espectro que abarca desde el bricolaje a la ingeniería, dependiendo del grado en que un proyecto haya sido planeado (Keulartz & van den Belt, 2016) y de la naturaleza de las herramientas y experiencia disponibles para cada individuo o grupo. En general estos grupos se han beneficiado de una combinación de tecnologías de apoyo de bajo costo, de la mercantilización de reactivos clave como el ADN sintetizado, y de la cultura de la biología sintética, abierta a proyectos multidisciplinares (Redford et al., 2014).

El concurso internacional de Máquinas de Ingeniería Genética (iGEM) es un evento anual de biología sintética donde estudiantes, graduados, estudiantes de secundaria y laboratorios comunitarios de biotecnología (DIYbio) compiten para construir sistemas de ingeniería genética usando componentes biológicos estándar llamadas BioBricks. Según el Registro de Componentes Biológicos Estándar, mantenido por la Fundación iGEM, una BioBrick, o parte biológica, "es una secuencia de ADN que codifica para una función biológica, por ejemplo, un promotor o secuencias de codificación

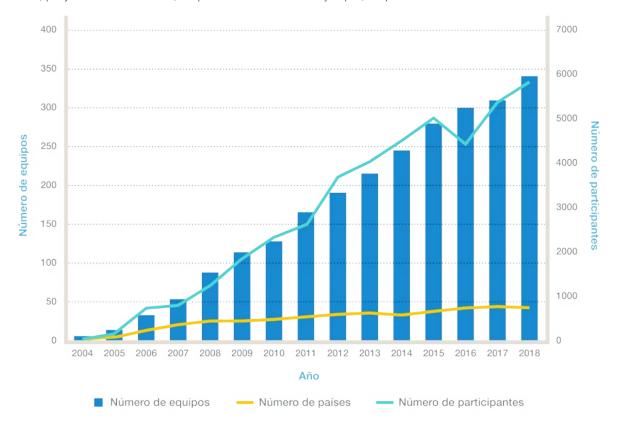


Figura 6.2 Participación global en el iGEM de 2004 a 2018. Adaptado de iGEM, 2018.

de proteínas. En su forma más simple, una parte básica es una unidad funcional única que no puede dividirse en unidades funcionales más pequeñas. Los componentes básicos se pueden ensamblar para hacer piezas compuestas más largas y complejas, que a su vez se pueden ensamblar para hacer dispositivos que operen en células vivas" (iGEM, 2017).

Se proporciona a los equipos un kit inicial de alrededor de 1.700 componentes, y a lo largo de la competición, crean nuevos componentes y mejoran otros componentes contenidos en el registro. Todos estos componentes están disponibles para que cualquiera pueda acceder, utilizarlos y compartirlos. Hay más de 20.000 componentes genéticos documentados en el registro y "se alienta a los equipos y otros investigadores a presentar sus propios componentes biológicos al registro para ayudar a que este recurso se mantenga actualizado y crezca año tras año" (iGEM, 2017).

El iGEM comenzó en enero de 2003 como un curso de estudio independiente en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), donde los estudiantes desarrollaron dispositivos biológicos para hacer que unas células parpadearan. Este curso se convirtió en un concurso de verano con cinco equipos en 2004, y continuó creciendo a 13 equipos en 2005, para expandirse a 340 equipos en 2018, llegando a 42 países y más de 5.000 participantes. Desde 2004, más de 40.000 estudiantes de todo el mundo han participado en el iGEM (Figura 1.6 y Figura 6.2). Los proyectos de los equipos abarcan desde circuitos biológicos simples hasta el desarrollo de soluciones a los problemas locales y globales de conservación ambiental.

En 2016, el equipo de la Universidad de Wageningen, en los Países Bajos, diseñó un sistema de biología sintética para abordar el colapso de las colonias de abejas (Team Wageningen, 2016). También en 2016, el equipo de la Universidad Federal de Amazonas y la Universidad Estatal de Amazonas desarrollaron un proyecto para abordar la contaminación por mercurio en la cuenca amazónica (UFAM-UEA_Brazil, 2016). El iGEM da gran prioridad a que los estudiantes aprendan las habilidades técnicas de la biología sintética, y que comprendan y contextualicen cómo las "prácticas humanas" (iGEM, 2018) influirán en los impactos de

su tecnología, y cómo planificar mejor las posibles consecuencias. A través del componente de prácticas humanas del iGEM, los equipos deben estudiar "cómo su trabajo afecta al mundo, y cómo el mundo afecta su trabajo" imaginando sus proyectos en un contexto social/ambiental y involucrándose con las comunidades fuera de su laboratorio para entender mejor los problemas que podrían influir en el diseño y uso de sus tecnologías. Para abordar las cuestiones de seguridad y protección relacionadas con los proyectos, el iGEM ha establecido un comité de seguridad que evalúa cada proyecto de cada equipo en distintas etapas de desarrollo. Los equipos están obligados a presentar formularios de registro y se necesitan aprobaciones posteriores dependiendo del tipo de proyecto que se propone (iGEM, 2017). Con decenas de miles de graduados en todo el mundo, el iGEM podría proporcionar un conjunto de personas con habilidades para ayudar a la conservación, si ésta decide que quiere desarrollar nuevos enfoques de biología sintética.

6.6.4 Desafío Biodesign

El Desafío Biodesign (Biodesign Challenge, 2018) es un concurso anual de arte y diseño que ofrece a los estudiantes de arte y diseño la oportunidad de desarrollar proyectos en torno a posibles aplicaciones biotecnológicas, algunas de ellas relacionadas directa o indirectamente con la conservación. Los estudiantes están conectados con un equipo de biólogos y expertos para guiarlos a medida que desarrollan sus ideas. Al final del semestre los equipos muestran sus diseños a un panel de miembros de las comunidades académica, industrial y del diseño. El concurso se basa en la teoría de que el diseño juega un papel integral en el desarrollo de cualquier tecnología y que la visión de un diseñador puede tanto anticipar como inspirar nuevas aplicaciones, que a su vez pueden impulsar la comunidad científica e influir en las preferencias de la sociedad en torno a las tecnologías (Biodesign Challenge, 2018). Estos principios se han expresado en una serie de proyectos del Desafío Biodesign con implicaciones para la conservación. En 2017, el equipo de la Universidad de Nueva York conectó la apicultura, la biología sintética y la conservación mediante el uso de levadura de panadería modificada para producir ácidos beta que afectan a los ácaros parásitos de las abejas que contribuyen al colapso de las colonias (NYU

Biodesign Challenge, 2017). Otros equipos se han centrado en el desarrollo de materiales biodegradables para sustituir a contrapartes no biodegradables, o han trabajado en alternativas biosintéticas a textiles de origen animal (Sullivan, 2018). El Desafío Biodesign ha recibido el patrocinio de People for the Ethical Treatment of Animals (PETA) así como de la Fundación Stella McCartney, que citan su deseo de ver una lana biofabricada como motivación de su apoyo al concurso (Sullivan, 2018). La participación de los colegios de moda en el Desafío Biodesign es notable, y puede ser vista como una respuesta al deseo de la industria de la moda de obtener textiles y materiales sostenibles (Kerr & Landry, 2017), especialmente aquellos que podrían substituir a la lana, el cuero y la seda, que tienen importantes impactos ambientales en la escasez de agua, el agotamiento de los recursos y la eutrofización (Higg Materials Sustainability Index, 2018), sin mencionar el uso del suelo.

6.6.5 **DIYbio**

El bio-bricolaje, o DIYbio, es un movimiento global que extiende el uso de las herramientas de biotecnología y biología sintética a nuevos públicos, más allá de las

instituciones académicas e industriales tradicionales (Grushkin et al., 2013). Los practicantes incluyen una amplia mezcla de científicos ciudadanos, aficionados, entusiastas, estudiantes y científicos capacitados, algunos de los cuales centran sus esfuerzos en el uso de la tecnología y el conocimiento para crear arte, explorar la biología, crear nuevas empresas o simplemente para jugar. Otros creen que DIYbio puede inspirar una generación de bioingenieros para descubrir nuevas medicinas, hacer cultivos a medida para alimentar a una población mundial exponencial, aprovechar los microbios para secuestrar carbono, resolver la crisis energética, o incluso conrear nuestros próximos materiales de construcción. Si o cómo esta creciente comunidad de biólogos, y la ampliación del acceso a las herramientas relacionadas con la biología sintética, tendrán un impacto en la conservación es una pregunta abierta.

El concepto de biotecnólogos aficionados, que finalmente se convirtió en DIYbio, comenzó a tomar forma alrededor del año 2000, después de que el Proyecto Genoma Humano acabara un borrador de trabajo del genoma humano (Grushkin, alabiken & Millet, 2013). La gente comenzó a crear laboratorios



Figura 6.3 Mapa de los laboratorios comunitarios de biotecnología y de las incubadoras comunitarias en 2018. Adaptado de http://sphere.diybio.org/ y comunicaciones personales.

caseros (Carlson, 2005), que se convirtieron en laboratorios dedicados en espacios comerciales. Los organizadores combinaron recursos para comprar o recibir donaciones de equipos, y comenzaron lo que se conoce como "laboratorios comunitarios". El primero abrió en los Estados Unidos en 2010. Estos laboratorios se sustentan en voluntarios, donaciones de miembros y clases pagadas. El DIYbio sigue creciendo rápidamente. En la actualidad hay laboratorios comunitarios y otros tipos de espacios de incubadoras comunitarias de biotecnología repartidos en seis continentes (Figura 6.3). Participan en el iGEM, ofrecen oportunidades de educación y están siendo activamente buscados por oportunidades de innovación en el ámbito de la conservación (Conservation Remember Labs, 2018).

El proyecto Salmón Ciudadano (SoundBioLab, 2018), por ejemplo, con sede en el laboratorio comunitario SoundBio de Seattle, fue creado para aplicar técnicas de la biología sintética para desarrollar una base de datos de genotipos de salmón, y crear un kit DIY de genotipado para que los científicos ciudadanos puedan determinar el origen de su pescado comprado en la tienda (Martin, 2017). El proyecto fue notable como una iniciativa DIYbio que tenía el potencial de avanzar en la conservación del salmón real sin tener la conservación como un objetivo explícito (Martin, 2017). El proyecto destaca la posibilidad de interacciones

entre los científicos ciudadanos, el campo de la biología sintética, y el desarrollo de herramientas de conservación. A medida que disminuyen los costos de las tecnologías de apoyo, existe la posibilidad de que surjan proyectos adicionales de esta naturaleza.

La comunidad DIYbio cree que un acceso más amplio a las herramientas de la biotecnología, particularmente aquellas relacionadas con la lectura y escritura de ADN, tiene el potencial de estimular la innovación global y promover la educación y alfabetización en biología que podría tener impactos de largo alcance, y plantea preguntas válidas sobre el riesgo, la ética y la liberación en el medio ambiente para todos los científicos, políticos y el público (Kuiken, 2016). Por ejemplo, Odin, una empresa que cree que "el futuro estará dominado por la ingeniería genética y el diseño genético del consumidor" crea "kits y herramientas que permiten a cualquiera hacer organismos únicos y utilizables en casa o en un laboratorio o en cualquier lugar" (Odin, 2018). Algunos de estos kits plantean serios problemas ambientales y éticos con respecto al bienestar animal (Bloomberg, 2018), junto con cuestiones sociales sobre quién tendría que tener acceso a estas tecnologías.

La naturaleza distributiva y democratizada de las técnicas de biología sintética presenta oportunidades y desafíos para la comunidad de la conservación.



Kent H. Redford, Thomas M. Brooks, Nicholas B.W. Macfarlane, Jason Delborne, Jonathan S. Adams

7.1 Síntesis

Esta evaluación ofrece una oportunidad para que los Miembros de la UICN consideren la evidencia disponible en cuanto a posibles impactos positivos o adversos de la biología sintética en la conservación y el uso sostenible de la diversidad biológica. La evaluación se basa en la idea fundamental de que las decisiones sobre el uso de las tecnologías deben fundamentarse en estudios empíricos que examinen su eficacia, sus posibles beneficios y riesgos. Al mismo tiempo, los miembros del Subgrupo Técnico responsable de la evaluación eran muy conscientes de que, dadas las etapas iniciales en las que se encuentran la mayoría de aplicaciones de la biología sintética para la conservación, las preguntas sobre cómo abordar el tema de la incertidumbre eran de importancia crítica (Figura 3.1). El análisis presentado en esta evaluación de las herramientas de la biología sintética que, como se introdujo en el Capítulo 1, incluyen el concepto de sistemas de impulsores genéticos modificados, y de sus aplicaciones potenciales a la conservación, y los estudios de caso que lo complementan (Capítulo 4-6) ilustran la amplia gama de escalas en las que la biología sintética y la conservación pueden interactuar, desde pequeñas islas hasta toda el África subsahariana. Un potencial tan diverso refuerza la necesidad de fundamentar cualquier decisión sobre el futuro de la biología sintética y la conservación sobre evidencia científica y ofrece un contexto importante para el debate. La evaluación se llevó a cabo con un enfoque en la evidencia científica que, por lo tanto, definió la experiencia del Subgrupo Técnico. Pero esto no debe ser interpretado como una denegación del papel de los conocimientos tradicionales, la religión y los valores éticos en la toma de decisiones. Estos otros tipos de evidencia así como otras formas de examinar el riesgo y las oportunidades deben ser considerados, y algunas comunidades, como los Maorís de Nueva Zelanda, ya están llevando a cabo su propio análisis (Mead, Hudson, & Chagne, 2017).

Las organizaciones y los científicos trabajando en temas de conservación han entendido desde hace mucho tiempo que las amenazas más importantes a la diversidad biológica están relacionadas con los cambios en la forma en que los humanos utilizan

los suelos, el agua y los océanos, así como las especies que albergan. Un análisis de la Lista Roja de la UICN de Especies Amenazadas (Maxwell et al, 2016;. UICN, 2018) confirma que la sobreexplotación de las especies y la expansión e intensificación de la agricultura representan, de lejos, las presiones más significativas sobre las especies amenazadas o casi amenazadas en todo el mundo. La pérdida de ecosistemas intactos mediante la destrucción y la degradación son también amenazas importantes y el cambio climático exacerba todas esas amenazas. Esa pérdida también afecta negativamente el uso sostenible de los recursos biológicos.

El panorama de las amenazas a la conservación es claro, y para muchos, en el campo de la conservación, las herramientas para hacer frente a esas amenazas también son claras. Décadas de trabajo de conservación han logrado algunos éxitos importantes, como la recuperación de las ballenas o la conservación de especies gracias a unas áreas protegidas bien diseñadas y financiadas. Sin embargo, también existe un claro sentimiento de que las amenazas están empeorando y que las herramientas actuales podrían no ser capaces de hacer frente a nuevas amenazas emergentes. Por lo tanto, algunos científicos conservacionistas tienen un fuerte deseo de explorar el campo en plena expansión de la biología sintética, en busca de soluciones que podrían ayudar a la conservación a resolver estos problemas insolubles. También existe un interés naciente en interactuar con el campo de la biología sintética para pensar en formas en que las nuevas tecnologías podrían producir beneficios ambientales. Al mismo tiempo, existe una profunda preocupación, en algunas partes de algunas sociedades, de que la aplicación de las herramientas de la biología sintética a las cuestiones ambientales sea una empresa llena de incertidumbre y de amenazas potenciales.

Esta evaluación surgió, en parte, de las preocupaciones y de las esperanzas de amplios segmentos de la sociedad y del amplio debate que se está llevando a cabo, en todo el mundo, acerca de un lugar adecuado para la biología sintética en las sociedades y en la naturaleza. Se basa en el hecho de que las comunidades de científicos y biólogos de la

conservación han operado, en gran medida, de forma aislada entre sí, pero que ese aislamiento no permanecerá. Mientras que la inversión en biología sintética se está expandiendo rápidamente (Figura 1.7), poco de esa inversión está dirigida a aplicaciones destinadas a beneficios específicos de conservación. La mayor parte del esfuerzo se concentra en productos y procesos que puedan mejorar la agricultura (es decir, unos cultivos o un ganado más resistentes a las enfermedades o más productivos) o la salud humana (es decir, nuevos medicamentos o enfoques para diagnosticar o tratar enfermedades y prevenir su transmisión). Por lo tanto, una pregunta clave es dónde estas áreas de investigación se solapan con la conservación y el uso sostenible, y cuáles serán sus impactos deseados y no deseados en la biodiversidad. Como se ha visto en el Capítulo 5, las herramientas y técnicas de la biología sintética pueden ser útiles para responder a retos de conservación tales como las especies exóticas invasoras, el comercio de especies silvestres o las enfermedades, aunque también puedan tener efectos adversos. Al mismo tiempo, como se ha visto en el Capítulo 6, se están realizando esfuerzos para cambiar los métodos de producción y las materias primas necesarias para productos como los aceites Omega-3, la vainillina y otros. Existe la posibilidad de que la biología sintética desarrolle nuevas técnicas para resolver problemas tales como las especies invasoras en las islas o el hongo quítrido, pero al mismo tiempo podría desarrollar mecanismos susceptibles de cambiar los patrones de uso del suelo en formas que podrían ser dañinas o beneficiosas para la biodiversidad, o ambas cosas. Cada uno de estos casos tendrá que ser evaluado por sus propios méritos, ya que ninguna tecnología puede ser aplicada universalmente.

Todavía no se dispone de la evidencia necesaria para proporcionar respuestas inequívocas a las preguntas sobre la relación entre la biología sintética y la conservación. Una colaboración más profunda entre los científicos de la conservación y los biólogos sintéticos será necesaria tanto para desarrollar evidencia como para crear los marcos para entender y usar esa evidencia. Los científicos tampoco son las únicas voces. La sociedad necesita involucrarse y puede decidir que alguna investigación no debe proceder, en cuyo caso no habrá evidencia nueva. Sin embargo, ya está claro

que la oportunidad de dar forma a cómo interactúan estos campos y establecer la agenda de investigación es aquí y ahora, y que requerirá el compromiso no sólo de los científicos, sino también de los gobiernos, a todos los niveles, de la sociedad civil y de las organizaciones de pueblos indígenas de todo el mundo.

Mensajes clave

- genéticos modificados podrían tener importantes implicaciones para la conservación y el uso sostenible de la diversidad biológica {1.1, 4.3}, a la vez directas {5} e indirectas {6} (bien establecido). Si bien la mayoría de productos de la biología sintética y de la impulsión genética (gene drive) no están diseñados como aplicaciones de conservación {1.6} (bien establecido), algunos, no obstante, tendrán impactos sustanciales en las prácticas y resultados de conservación {6.1} (establecido pero incompleto).
- Se necesitan nuevas herramientas para una conservación efectiva y un uso sostenible de la diversidad biológica {1,1} (bien establecido). En los últimos años, medidas mundiales, regionales y nacionales que promueven la conservación de la biodiversidad han dado lugar a algunos éxitos, pero globalmente, la biodiversidad sigue disminuyendo {4.3} (bien establecido). La conservación de la biodiversidad requiere la aplicación continua de enfoques probados, pero el escalamiento de estos esfuerzos hasta el nivel necesario para revertir la disminución continuará siendo un gran desafío, dada la naturaleza aparentemente insoluble de algunas de las amenazas (5.1) (bien establecido). Algunas aplicaciones de la biología sintética y de los impulsores genéticos modificados, si se diseñan y se enfocan adecuadamente, podrían mejorar la conservación de la biodiversidad, por ejemplo, reduciendo las amenazas {5,2} y aumentando la resiliencia de las especies a estas amenazas {5,3} (especulativo).
- 3. La práctica de la biología sintética está aumentando rápidamente, con importantes

- avances prometidos y algunos ya efectivos en múltiples sectores {1.6} (bien establecido). En los últimos 15 años el crecimiento de las empresas del sector se ha multiplicado por cinco, con inversiones públicas y privadas que se aproximan a los 10.000 millones de dólares durante este período (establecido pero incompleto). Se encuentran laboratorios de biología sintética en todo el mundo en universidades, empresas y espacios no tradicionales, como los laboratorios comunitarios de biotecnología. Cada vez más jóvenes aprenden a usar estas tecnologías (6.6) (bien establecido). La naturaleza distribuida del acceso a las técnicas de biología sintética (bien establecido) presenta tantas oportunidades como desafíos para la comunidad de la conservación {1.6, 2.3, 6.6} (especulativo).
- 4. Los sistemas de impulsores genéticos modificados podrían ser una herramienta transformadora para aplicaciones directas de conservación (5.2.1, 5.3.1) (especulativo), así como en otros sectores como la salud pública (6.3) (especulativo), donde podrían tener un impacto indirecto en la conservación **{5.2.1, 5.3.1, 6.3}.** Los sistemas de impulsores genéticos modificados todavía tardarán años para ser implementados {5.2.1, 5.3.1, 6.3} (establecido pero incompleto) a pesar de la velocidad a la que esta tecnología se está desarrollando {1.4} (explicaciones contradictorias). La experiencia de la comunidad de la conservación es vital para los responsables del desarrollo y despliegue de sistemas de impulsores genéticos modificados {5.2.1, 5.3.1, 6.3} (bien establecido).
- 5. La biología sintética y los impulsores genéticos modificados podrían ser beneficiosos para la conservación y el uso sostenible de la biodiversidad {4-6} (especulativo). Por ejemplo, protegiendo especies amenazadas de enfermedades o de las amenazas climáticas {5.3.1} (especulativo), erradicando especies invasoras {5.2.1} (especulativo), aumentando la diversidad genética en pequeñas poblaciones de especies amenazadas {5.3.1} (especulativo), restableciendo un substituto de una especie extinta {5.3.2} (especulativo),

- restaurando ecosistemas degradados {6,5} (especulativo), o substituyendo productos {5.2.2, 6.4} (establecido pero incompleto).
- 6. La biología sintética y los impulsores genéticos modificados podrían ser perjudiciales para la conservación y el uso sostenible de la biodiversidad {4-6) (especulativo). Los efectos perjudiciales pueden derivarse del movimiento de genes o de la fuga de organismos genéticamente modificados portadores de genes, impactando a poblaciones o especies no-objetivo {5.2-5.3, 6.2-6.4} (especulativo), de cambios en los roles ecológicos desempeñados por los organismos objetivo (5.2, 6.3) (especulativo), de efectos ecosistémicos más amplios (6.2) (especulativo), de una substitución de productos que exacerbe un problema de conservación {5.2.2} (explicaciones contradictorias), de efectos socioeconómicos de la sustitución de productos en los medios de subsistencia y en las pautas de producción y consumo {6.4} (explicaciones contradictorias), del desvío de financiamientos de otros enfoques de conservación {5.1, 5.4} (especulativo) y del riesgo moral de minimizar la urgencia y la importancia de la conservación de la biodiversidad {2.3, 5.1} (especulativo).
- 7. Los valores, las cosmovisiones y las experiencias vividas influyen en el desarrollo, la evaluación y la gobernanza de la biología sintética y los impulsores genéticos modificados {2-3} (bien establecido). Por lo tanto, para producir evidencia para una toma de decisiones relevante para la conservación, los métodos y normas científicos operan dentro de contextos definidos por la formulación de problemas y soluciones, la integración de múltiples perspectivas y habilidades, y en quién se confía para producir conocimientos creíbles {3} (bien establecido). La participación de las comunidades y partes interesadas es una de las soluciones propuestas para ayudar a gestionar esta complejidad {2.3, 3.4) (establecido pero incompleto).

- 8. Las comunidades indígenas y locales son actores clave en la investigación, la gobernanza y las decisiones en torno a la biología sintética y los impulsores genéticos modificados para la conservación (bien establecido). La biología sintética podría tener efectos positivos y negativos potencialmente significativos en las comunidades locales e indígenas, que administran, regulan, residen o dependen de gran parte de la biodiversidad mundial (5-6) (bien establecido). Históricamente, la participación de las comunidades indígenas y locales ha sido limitada, tanto a nivel de proyecto como a nivel mundial (establecido pero incompleto). Recientemente se han hecho llamamientos para un reconocimiento de los derechos de las comunidades indígenas y locales en la toma de decisiones en torno a la biología sintética y los impulsores genéticos modificados {2.1} (bien establecido). Ha habido algunos intentos de involucrarlas en iniciativas de biología sintética {2.3} (establecido pero incompleto).
- 9. Varias estructuras de gobernanza existentes podrían ser relevantes para la biología sintética (bien establecido), pero la biología sintética y los impulsores genéticos modificados también plantean preguntas y desafíos para estos marcos (explicaciones contradictorias). Los marcos de gobernanza relevantes incluyen marcos jurídicos internacionales, regionales y nacionales, así como sistemas de gobernanza religiosos, consuetudinarios e indígenas, y normas y prácticas científicas {2.2} (bien establecido). Los desafíos están relacionados con el grado en que las aplicaciones actuales y futuras de la biología sintética y de la impulsión genética se podrían integrar en las reglamentaciones, normas y procesos existentes (explicaciones contradictorias), la aplicación y el cumplimiento de estos marcos en el contexto de la accesibilidad de las partes y herramientas (establecido pero incompleto), los diferentes niveles de capacidad de gobernanza entre las jurisdicciones (bien establecido), los mecanismos para hacer frente a los daños ambientales, y en particular los impactos transfronterizos

(establecido pero incompleto) y la capacidad de los marcos de gobernanza para mantenerse al día con el ritmo acelerado de la innovación tecnológica {2.3} (explicaciones contradictorias).

10. Esta "Evaluación de la biología sintética y la

conservación de la biodiversidad" no es ni una evaluación de riesgos de aplicaciones individuales de la biología sintética y de la impulsión genética, ni de estas tecnologías en su conjunto {3.4, 4.3} (bien establecido). La diversidad de aplicaciones, de los mecanismos que se pueden utilizar y de los contextos en que se pueden implementar, se opone a una evaluación de los riesgos y beneficios de estas tecnologías en su conjunto (bien establecido). Esta evaluación analiza las aplicaciones existentes y propuestas de la biología sintética y de los sistemas de impulsores genéticos modificados relevantes para la conservación y explora cómo podrían ser beneficiosas y perjudiciales para la conservación y el uso sostenible de la biodiversidad. Los beneficios y riesgos para la conservación de las aplicaciones de la biología sintética varían según el caso.

7.2 Perspectivas de futuro: el proceso de la UICN, interpretar la evidencia y llegar a una recomendación de política

Esta evaluación de la biología sintética y la conservación se lleva a cabo dentro de un proceso más amplio de políticas de conservación de la UICN. En el Congreso Mundial de la Naturaleza 2016, celebrado en Hawai'i, los 1.303 Miembros gubernamentales y de la sociedad civil de la UICN aprobaron la Resolución WCC-2016-Res-086, en la que se pide el establecimiento de un Grupo de Trabajo que emprenda una serie de actividades para elaborar una evaluación de la UICN sobre biología sintética y conservación de la biodiversidad. Esta evaluación servirá como insumo para el desarrollo de recomendaciones políticas que serán debatidas y votadas por los Miembros de la UICN en el Congreso Mundial de la Naturaleza 2020, en Marsella.

De acuerdo con el mandato de la Resolución, las seis Comisiones de la UICN y la Directora General designaron un Presidente quien, a su vez, designó al Grupo de Trabajo y su Subgrupo Técnico encargado de desarrollar esta evaluación. Esta evaluación se finalizó en base de una revisión abierta por pares por parte de un panel de expertos nombrado por la DG, de todos los constituyentes de la UICN y del público en general. Después de la revisión, la evaluación se incorporará a las directrices de política que redactará el Grupo de Trabajo y presentará al Consejo de la UICN (Figura 1.10). Una vez redactada la política, se recibirán las aportaciones de los Foros Regionales de Conservación de la UICN, así como del debate en línea y en persona sobre la moción antes de que sea votada por todos los Miembros de la UICN en el Congreso Mundial de la Naturaleza 2020.

Por lo tanto, esta evaluación forma parte del proceso de toma de decisiones de la UICN en relación con las políticas para definir el papel de la biología sintética en la conservación de la biodiversidad.

La manera en que la UICN utilizará la evidencia reunida en esta evaluación para dar forma a la decisión será, por lo tanto, de importancia crítica.

Una cuestión fundamental relativa al uso de la evidencia en la toma de decisiones se refiere a la incertidumbre científica, una cuestión subyacente en la gobernanza ambiental. Como se discutió en el Capítulo 2, bajo diversas leyes y políticas ambientales nacionales e internacionales, las circunstancias en las que existe un potencial de daño, pero una evidencia incompleta o insuficiente, activan el principio de precaución [Declaración de Rio, Principio 15] (Wiener & Rogers, 2002; Peterson, 2006), que establece que cuando existen amenazas de daño grave o irreversible, la falta de certeza científica no se debería utilizar para posponer medidas rentables para prevenir la degradación ambiental. A efectos prácticos, esto sitúa la carga de la prueba de que la acción no es inaceptablemente perjudicial en los que proponen esa acción. El principio de precaución es una obligación legal en algunos países, y es también una herramienta reconocida internacionalmente para la toma de decisiones, que puede o no ser legalmente requerida. En el contexto de la utilización de la

biología sintética para la conservación, el principio de precaución puede, sin embargo, ser utilizado para apoyar diferentes posiciones. Estas interpretaciones duales del principio de precaución son particularmente importantes de identificar y debatir dado la continua pérdida de biodiversidad a nivel mundial (Butchart et al., 2010) y la insuficiencia de los esfuerzos y métodos existentes para prevenirla (Maxwell et al., 2016).

La tercera cuestión relativa al uso de la evidencia tiene que ver con el reconocimiento de que los juicios y valores subjetivos siempre forman parte de cualquier proceso de toma de decisiones, no importa cuán firmemente basado en la evidencia empírica puedan estar. Es mucho mejor reconocer y integrar esos valores que privilegiar únicamente la experiencia científica y silenciar otras voces (Capítulo 3).

Los tomadores de decisiones deben prestar atención a los factores relacionados con la producción y uso de evidencia. El Capítulo 3 discute la evidencia en el contexto de la evaluación del impacto potencial de la biología sintética en la conservación de la biodiversidad. El siguiente paso en el proceso de la UICN requiere ver la evidencia bajo una luz ligeramente diferente. Este es un tema desafiante, debido a las diferentes opiniones que existen sobre lo que es la evidencia y cómo la evidencia debe guiar la toma de decisiones. Los marcos, o las formas de pensar, sobre esta cuestión de cómo incorporar la evidencia en la toma de decisiones varían en función de la medida en que el marco reconoce la interacción entre el conocimiento científico y los valores públicos, y hasta qué grado se incorporan los procesos de participación deliberativa. Existen tres marcos generalmente reconocidos que considerar, el tercero de los cuales es el más cercano al enfoque adoptado para crear esta evaluación.

El marco lineal prevé la incorporación de la evidencia en la toma de decisiones como un esfuerzo técnico, fuera de los juicios de valor, mejor realizado por expertos (Sarewitz, 1996), sin ningún proceso deliberativo y que los expertos científicos pueden realizar de forma aislada. El marco de conocimientos múltiples reconoce que, a menudo, existen tensiones entre las disciplinas científicas en términos de cómo

enmarcan los problemas y el tipo de evidencia que producen. Sin una reflexión concertada, existe la posibilidad de que las hipótesis disciplinarias delimiten tanto el tipo de evidencia producida como la forma en que se sintetiza en un contexto de toma de decisiones.

El marco analítico-deliberativo destaca la posibilidad de que el compromiso deliberativo se incorpore plenamente en los procesos analíticos (Sclove, 2010; Delborne et al., 2013; Rask & Worthington, 2015; Bertrand, Pirtle & Tomblin, 2017). Uno de los supuestos fundamentales de este modelo es que tanto el análisis como la deliberación inclusiva son necesarios para lograr una toma de decisiones basada en evidencia, que sea a la vez rigurosa y legítima. Más análisis y más evidencia no conducirán a una mejor toma de decisiones sin la inclusión de valores en las deliberaciones que fundamenten dicho análisis y ayuden a sintetizar la evidencia y a dar sentido a su pertinencia en el contexto de la toma de decisiones. En este enfoque de la incorporación de la evidencia en la toma de decisiones, los expertos científicos, los tomadores de decisiones y las partes interesadas y afectadas tienen un papel que desempeñar en el análisis de la evidencia y la determinación de su relevancia en el contexto de la toma de decisiones (NRC, 1996).

Este modelo está mejor adaptado para las cuestiones conflictivas que comportan incertidumbre, cuestiones que requieren de un compromiso deliberativo para llegar a una comprensión adecuada del problema, la solución deseada, la evidencia necesaria, y cómo incorporar la evidencia existente en un contexto particular de toma de decisiones. En consonancia con este enfoque, el proceso de la UICN está destinado a fomentar unas deliberaciones rigurosas y confiables entre una amplia gama de expertos, comunidades afectadas, partes interesadas y responsables de la toma de decisiones con el fin de desarrollar y desplegar con éxito una política sobre biología sintética y conservación de la biodiversidad. La revisión de esta evaluación, que invitó a más de 15.000 personas y organizaciones de todo el mundo, es una faceta importante de este compromiso deliberativo.

7.3 Tecnología, sociedad y naturaleza

Conservación y biología sintética están situadas en un paisaje que cambia rápidamente en al menos tres dimensiones: las tecnologías subyacentes a la biología sintética están cambiando a una velocidad extraordinaria, la sociedad está cambiando en cuanto a sus puntos de vista sobre tecnología y naturaleza, particularmente entre generaciones, y la naturaleza también está cambiando. Los tres están entrelazados: la tecnología cambia, la sociedad cambia de concierto, y la naturaleza sigue cambiando en respuesta a ambos. Estas dinámicas cambiantes proporcionan el contexto más amplio de esta evaluación.

Durante décadas, el punto de referencia más citado para los avances rápidos en las tecnologías de la información ha sido la ley de Moore, que establece aproximadamente que el número de transistores en un circuito integrado se duplica cada dos años (https:// www.intel.com/content/www/us/en/silicon-innovations/ moores-ley-tecnología.html). Esa duplicación refleja la expansión de la potencia informática, en el corazón de la revolución de las tecnologías de la información. Las tecnologías subyacentes a la biología sintética están acelerando a un ritmo aún más rápido. La velocidad a la que los científicos pueden secuenciar el ADN comenzó a superar la Ley de Moore en 2008 (Bioeconomy Capital, 2018). Las tecnologías de la información han transformado la manera en que la gente vive y trabaja, y hay buenas razones de pensar que los cambios que provocará la biología sintética serán igualmente profundos y quizás aún más rápidos.

Aplicaciones de la biología sintética ya están cambiando los negocios, la industria y la medicina. En 2017 el mercado mundial de la biología sintética fue valorado en 4,4 mil millones de dólares americanos y se espera que crezca a 13,9 mil millones de dólares para el año 2022 (Globe Newswire, 2018). La inversión privada parece estar creciendo rápidamente (Figura 1.7). En 2016, los inversores abocaron más de 1.000 millones de dólares en empresas de biología sintética, impulsando su rápido crecimiento. Pero la biología sintética no existe en un vacío, puede interactuar con la nanotecnología,

la inteligencia artificial, la robótica y una miríada de innovaciones biológicas para producir avances en materiales inteligentes, estructuras de materiales, generación de energía, descontaminación y mucho más. Existe una interacción y una frontera de innovación constantes, fluidas y potencialmente muy amplias entre la Cuarta Revolución Industrial y la biodiversidad.

Los científicos están explorando nuevas formas de hacer cambios en la composición genética de cualquier especie a una velocidad, especificidad y escala inimaginable hace tan sólo unos pocos años. Mientras que las potenciales aplicaciones futuras parecen estar limitadas sólo por la imaginación, sólo unas cuantas han salido de los ambientes de laboratorio (Capítulo 5). Sigue habiendo una gran cantidad de bombos y platillos para las aplicaciones de biología sintética y muchas son especulativas o aún se encuentran en las primeras etapas de desarrollo y ensayos. Sin embargo, la existencia misma del conocimiento de cómo aproximarse al mecanismo de la vida plantea profundas y complejas cuestiones morales, éticas, jurídicas, culturales, espirituales y científicas. La amplitud y complejidad de estas cuestiones han dado lugar a opiniones a menudo divergentes sobre la conveniencia de desarrollar y aplicar la biología sintética para la conservación.

Cualquier tecnología nueva y poderosa, y particularmente una con el potencial de afectar a casi cualquier especie y sistema ecológico, en cualquier parte del mundo, es un desafío a las visiones existentes de lo que es la naturaleza y lo que debería ser considerado digno de conservar. Dado que la biología sintética todavía se encuentra en sus primeros días, la mayoría de sus aplicaciones tienen un futuro incierto, y las sociedades aun no han decidido si apoyarán o no su aplicación. Sin embargo, la poderosa respuesta a la idea de aplicar la biología sintética a los problemas de conservación y uso sostenible, tanto desde aquellos cautelosos del impacto e implicaciones éticas de esta nueva ciencia, como de aquellos alentados por el potencial de nuevas herramientas para resolver retos difíciles, sugiere que el impacto de la biología sintética en la sociedad podría ser significativo.

Mientras que la biología sintética puede influir en la sociedad en formas aún inciertas, lo contrario también es cierto. A medida que el público en general aprenda más acerca de la biología sintética, sus opiniones ayudarán a determinar las decisiones políticas acerca de qué tipo de investigación recibirá financiación o aprobación regulatoria de los gobiernos, y en última instancia, qué aplicaciones podrán llevarse a cabo. Por otra parte, su demanda o preferencias como consumidores por los productos de la biología sintética, o no, también influirán en las direcciones de la inversión corporativa en el campo.

Tal vez el factor cultural más importante en la futura relación de la biología sintética con la conservación serán las actitudes y experiencias de los jóvenes que crecen ahora con el potencial de la biología sintética como un hecho de la vida, así como las futuras generaciones que interactuarán con ella en formas que no podemos predecir. Criadas en un mundo en el que muchas de las tecnologías ya están desplegadas, puede que las generaciones más jóvenes no compartan los puntos de vista de las personas mayores para quiénes estas tecnologías son todavía una novedad. Una generación está siendo criada para considerar la biología sintética como una entre muchas nuevas tecnologías. Por ejemplo, el concurso internacional de Máguinas de Ingeniería Genética (iGEM) comenzó en 2004 con cinco equipos y 31 participantes. En 2018 contaba con 340 equipos, de 42 países y 5.806 participantes. En total, más de 40.000 jóvenes de escuelas secundarias y universidades, la mayoría menores de 23 años, han participado en proyectos de biología sintética a través del iGEM. Muchos más han sido expuestos a esta disciplina a través de los laboratorios de bio-bricolaje que ahora operan en todo el mundo o a través de experiencias en las aulas. Sin duda, la aplicación de las herramientas y tecnologías de la biología sintética a la conservación seguirá siendo controvertida, pero las actitudes de los jóvenes que ahora están aprendiendo acerca de la biología sintética en las clases de biología de la universidad o de la escuela secundaria tendrán una influencia cada vez mayor en el resultado del debate.

Los cambios en curso en la tecnología y la sociedad con respecto a la biología sintética conducirán presumiblemente a cambios en la naturaleza también. Como con muchas de las preguntas acerca de la intersección de la biología sintética y la conservación, los contornos precisos de estos cambios son todavía inciertos. Sin embargo, el hecho de que habrá cambios está fuera de discusión. La naturaleza misma está cambiando, y la comprensión humana de la naturaleza y de lo natural también está cambiando. Siempre ha sido así. La relación entre las personas y la naturaleza nunca ha sido estática. Sin embargo, el ritmo de este cambio se ha acelerado drásticamente, junto con la escala y el ritmo de la transformación humana de la diversidad biológica de la Tierra.

Esa transformación proporciona un contexto crucial para evaluar el impacto potencial de la biología sintética en la conservación y el uso sostenible. No sólo el clima, alterado por la actividad humana, influye en todo el planeta, sino que otros impactos humanos son igualmente omnipresentes, desde desechos de plástico microscópicos en los confines de los océanos del mundo (Galloway, Cole & Lewis, 2017) hasta contaminantes orgánicos persistentes en el Ártico (De March et al., 1998) y la Antártida (Vecchiato et al., 2015). La extinción de especies causada por los humanos está procediendo mil veces más rápido de lo habitual en la historia de la Tierra (Pimm et al., 2014).

La tecnología es un aspecto cada vez más omnipresente de la vida diaria de las personas de todo el mundo, incluso en los lugares más alejados de los centros urbanos y de todos los adornos de la modernidad. Esto puede presagiar un cambio fundamental en la relación entre la tecnología y la naturaleza, y algunos observadores afirman que hasta cierto punto nunca tecnología antes visto se había convertido en un obstáculo que impide a los humanos, en particular a los niños, experimentar la naturaleza como lo han hecho a lo largo de la historia (Louv, 2008). Iqual de poderoso pero menos intuitivo es el argumento de que no hay una distinción clara entre medio ambiente y tecnología, sino que la tecnología es, y siempre ha sido, la forma en que los humanos experimentan el mundo natural (Reuss & Cutcliffe, 2010). La cuestión aquí no es tratar de resolver las diferencias entre esas formas de pensar acerca de la relación humana con la naturaleza. La cuestión que esta evaluación ha sido diseñada para ayudar a responder es cómo las diversas comunidades deciden sobre los usos de la tecnología para la conservación y si el medio ambiente se beneficiará o no de estas decisiones...

La forma en que la gente responda a esa pregunta dependerá, en gran medida, de la forma en que piense acerca de la tecnología, la ciencia, la sociedad, el riesgo, su percepción de su propio futuro y del futuro del mundo que nos rodea. Esas cuestiones complejas y emocionales no existen en forma aislada, sino que están conectadas por narrativas poderosas que ayudan a organizar y dar sentido al mundo. A medida que los procesos de toma de decisiones en relación con la biología sintética avancen, la evidencia presentada en esta evaluación se convertirá en parte de nuevas narrativas que ayudarán a todos los involucrados a entender las posibilidades y los peligros de esta nueva tecnología.

Referencias, instrumentos y casos jurídicos

- Anon. (2014). Reply to EFSA's public consultation on Transformation to an Open EFSA. Available at: https://www.infogm.org/IMG/pdf/transparence_replyfinaldraft_20141001.pdf (Accessed: 25 July 2018).
- Abate, W., Sattar, A.A., Liu, J., Conway, M.E. and Jackson S.K. (2017). 'Evaluation of recombinant factor C assay for the detection of divergent lipopolysaccharide structural species and comparison with Limulus amebocyte lysate-based assays and a human monocyte activity assay'. *Journal of Medical Microbiology* 66(7):888–897. https://doi.org/10.1099/jmm.0.000510
- Abbadi, A., Domergue, F., Bauer, J., Napier, J.A., Welti, R., Zähringer, U., Cirpus, P. and Heinz, E. (2004). 'Biosynthesis of very-long-chain polyunsaturated fatty acids in transgenic oilseeds: constraints on their accumulation'. *The Plant Cell* 16(10):2734–2748. https://doi.org/10.1105/tpc.104.026070
- Abberton, M., Batley, J., Bentley, A., Bryant, J., Cai, H., Cockram, J., Costa de Oliveira, A., Cseke, L.J., Dempewolf, H., De Pace, C., Edwards, D., Gepts, P., Greenland, A., Hall, A.E., Henry, R., Hori, K., Howe, G.T., Hughes, S., Humphreys, M., Lightfoot, D., Marshall, A., Mayes, S., Nguyen, H.T., Ogbonnaya, F.C., Ortiz, R., Paterson, A.H., Tuberosa, R., Valliyodan, B., Varshney, R.K. and Yano, M. (2016). 'Global agricultural intensification during climate change: a role for genomics'. *Plant Biotechnology Journal*. 14(4):1095–1098. https://doi.org/10.1111/pbi.12467
- Abbot, C. (2012). 'Bridging the Gap Non-state Actors and the Challenges of Regulating New Technology'. *Journal of Law and Society* 39(3):329–358. https://doi.org/10.1111/j.1467-6478.2012.00588.x
- Abbott, R.C., Osorio, J.E., Bunck, C.M. and Rocke, T.E. (2012). 'Sylvatic plague vaccine: a new tool for conservation of threatened and endangered species?'. *EcoHealth* 9(3):243–250. https://doi.org/10.1007/s10393-012-0783-5
- Ackerman, F. and Heinzerling, L. (2004). Priceless: On Knowing the Price of Everything and the Value of Nothing.
- Ad Hoc Technical Expert Group (AHTEG) on Digital Sequence Information on Genetic Resources (2018a). Report of the AHTEG on Digital Sequence Information. Available at: https://www.cbd.int/doc/c/4f53/a660/20273cadac313787b058a7b6/dsi-ahteg-2018-01-04-en.pdf.
- Ad Hoc Technical Expert Group (AHTEG) on Digital Sequence Information on Genetic Resources (2018b). Synthesis of Views and Information on the Potential Implications of the Use of Digital Sequence Information on Genetic Resources for the Three Objectives of the Convention and the Objective of the Nagoya Protocol. CBD/DSI/AHTEG/2018/1/4. Montreal. Available at: https://www.cbd.int/doc/c/49c9/06a7/0127fe7bc6f3bc5a8073a286/dsi-ahteg-2018-01-02-en.pdf.
- Ad Hoc Technical Expert Group on Synthetic Biology (2015). Report of the Ad Hoc Technical Expert Group on Synthetic Biology.

 Montreal. Available at: http://bch.cbd.int/synbio/open- (Accessed: 1 August 2018).
- Ad Hoc Technical Expert Group on Synthetic Biology (2017). Report of the Ad Hoc Technical Expert Group on Synthetic Biology.

 Montreal.
- Ad Hoc Technical Expert Group on Synthetic Biology (2018). Report of the Ad Hoc Technical Expert Group on Synthetic Biology.

 Montreal.
- Adams, W. M. (2017). 'Geographies of conservation I: De-extinction and precision conservation'. *Progress in Human Geography* 41(4):534–545. https://doi.org/10.1177/0309132516646641
- Adarme-Vega, T.C., Lim, D.K.Y., Timmins, M., Vernen, F., Li, Y. and Schenk, P.M. (2012). 'Microalgal biofactories: a promising approach towards sustainable omega-3 fatty acid production'. *Microbial cell factories* 11(1):96. https://doi.org/10.1186/1475-2859-11-96
- Africa Geographic (2015). Biologist aims to grow synthetic rhino horns, Africa Geographic. Available at: https://africageographic.com/blog/biologist-aims-to-grow-synthetic-rhino-horns/
- African Union (2014). 'African Union Executive Council Twenty-Fourth Ordinary Session Addis Ababa Ethiopia', 812(January), pp. 25-26.
- African Union (2018). Gene drives for malaria control and elimination in Africa.
- Akbari, O. S., Bellen, H.J., Bier, E., Bullock, S. L., Burt, A., Church, G.M., Cook, K.R., Duchek, P., Edwards, O.R., Esvelt, K.M., Gantz, V.M., Golic, K.G., Gratz, S.J., Harrison, M.M., Hayes, K.R., James, A.A., Kaufman, T.C., Knobich, J., Malik, H.S., Matthews, K.A., O'Connor-Giles, K.M., Parks, A.L., Perrimon, N., Port, F., Russell, S., Ueda, R. and Wildonger, J. (2015). 'Safeguarding

- gene drive experiments in the laboratory'. Science 349(6251):927-929. https://doi.org/10.1126/science.aac7932
- Akin, H., Rose, K.M., Scheufele, D.A., Simis-Wilkinson, M., Brossard, D., Xenos, M.A. and Corley, E.A. (2017). 'Mapping the landscape of public attitudes on synthetic biology'. *BioScience* 67(3):290–300. https://doi.org/10.1093/biosci/biw171
- Alexander, P., Brown, C., Arneth, A., Dias, C., Finnigan, J., Moran, D. and Rounsevella, M.D.A. (2017). 'Could consumption of insects, cultured meat or imitation meat reduce global agricultural land use?' *Global Food Security* 15:22–32. https://doi.org/10.1016/j.gfs.2017.04.001
- Alexandratos, N. and Bruinsma, J. (2012). World agriculture towards 2030/2050: the 2012 revision. ESA Working paper FAO, Rome.
- Amalric, F. (2005). 'The equator principles'. Finance & Bien Commun (2):8-11. https://doi.org/10.3917/fbc.022.0008
- Amante-Helweg, V.L.U. and Conant, S. (2009). 'Hawaiian culture and forest birds'. In: T.K. Pratt, C.T. Atkinson, P.C. Banko, J.D. Jacobi and B.L. Woodworth (eds.) *Conservation Biology of Hawaiian Forest Birds: Implications for Island Avifauna*, pp.59–82. New Haven: Yale University Press.
- Amyris (2018). Clean Beauty. Available at: https://amyris.com/product-category/clean-beauty/ (Accessed: 16 July 2018).
- Anagnostakis, S. L. (1987). 'Chestnut blight: the classical problem of an introduced pathogen'. *Mycologia* 79(1):23–37. https://doi.org/10. 1080/00275514.1987.12025367
- Andersson, J. O. (2005). 'Lateral gene transfer in eukaryotes'. *Cellular and Molecular Life Sciences* 62:1182–1197. https://doi.org/10.1007/s00018-005-4539-z
- Antolin, M.F., Gober, P., Luce, B., Biggins, D.E., Van Pelt, W.E., Seery, D.B., Lockhart, M. and Ball, M. (2002). 'The influence of sylvatic plague on North American wildlife at the landscape level, with special emphasis on black-footed ferret and prairie dog conservation'. US Fish & Wildlife Publications.
- Antúnez, K., Antúnez, K., Martín-Hernández, R., Prieto, L., Meana, A., Zunino, P. and Higes, M. (2009). 'Immune suppression in the honey bee (*Apis mellifera*) following infection by *Nosema ceranae* (*Microsporidia*)'. *Environmental Microbiology* 11(9):2284–2290. https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01953.x.
- Arendt, K.E., Jónasdóttir, S.H., Hansen, P.J. and Gärtner, S. (2005). 'Effects of dietary fatty acids on the reproductive success of the calanoid copepod Temora longicornis'. *Marine Biology* 146(3):513–530. https://doi.org/10.1007/s00227-004-1457-9
- Arita, I. (1980). 'Smallpox Eradication: Man's Success in Eliminating a Most Dangerous Disease'. *Environmental Conservation* 7(03):176. https://doi.org/10.1017/S0376892900007487.
- Arrowsmith, J. (2011). 'Trial watch: Phase II failures: 2008–2010'. Nature Publishing Group.
- Ascher, W., Steelman, T.A. and Healy, R.G. (2010). *Knowledge and environmental policy: Re-imagining the boundaries of science and politics*. MIT Press Cambridge, MA. https://doi.org/10.7551/mitpress/8398.001.0001
- Atkinson, C.T., Woods, K.L., Dusek, R.J., Sileo, L.S. and Iko, W.M. (1995). 'Wildlife disease and conservation in Hawaii: pathogenicity of avian malaria (*Plasmodium relictum*) in experimentally infected liwi (*Vestiaria coccinea*)'. *Parasitology* 111(S1):S59–S69. https://doi.org/10.1017/S003118200007582X
- Atkinson, C.T., Saili, K.S., Utzurrum, R.B. and Jarvi, S.I. (2013). 'Experimental evidence for evolved tolerance to avian malaria in a wild population of low elevation Hawai'i' Amakihi (Hemignathus virens)'. EcoHealth 10(4):366–375. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430825
- Atkinson, C.T., Utzurrum, R.B., Lapointe, D.A., Camp, R.J., Crampton, L.H., Foster, J.T. and Giambelluca, T.W. (2014). 'Changing climate and the altitudinal range of avian malaria in the Hawaiian Islands–an ongoing conservation crisis on the island of Kaua'i'. *Global Change Biology* 20(8):2426–2436. https://doi.org/10.1111/gcb.12535
- Atkinson, C.T. and LaPointe, D.A. (2009a). 'Ecology and pathogenicity of avian malaria and pox'. In: T.K. Pratt, C.T. Atkinson, P.C. Banko, J.D. Jacobi and B.L. Woodworth (eds.) *Conservation biology of Hawaiian forest birds: Implications for island avifauna*, p.252. Yale University Press New York.
- Atkinson, C.T. and LaPointe, D.A. (2009b). 'Introduced avian diseases, climate change, and the future of Hawaiian honeycreepers'. Journal of Avian Medicine and Surgery 23(1):53–63.
- Atkinson, I. A. E. (1985). 'The spread of commensal species of Rattus to oceanic islands and their effects on island avifaunas'. In: P. J. Moors (ed.) Conservation of Island Birds, pp. 35–81. London: ICBP Technical Publication No. 3.

- Atlantic States Marine Fisheries Commission (2015). Atlantic States Marine Fisheries Commission: A Framework for Adaptive Management of Horseshoe Crab, Report.
- Atyame, C.M., Cattel, J., Lebon, C., Flores, O., Dehecq, J., Weill, M., Gouagna, L.C. and Tortosa, P. (2015). 'Wolbachia-based population control strategy targeting *Culex quinquefasciatus* mosquitoes proves efficient under semi-field conditions'. *PloS one* 10(3): e0119288. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119288
- Atyame, C. M., Labbé, P., Lebon, C., Weill, M., Moretti, R., Marini, F., Gouagna, L.C., Calvitti, M. and Tortosa, P. (2016). 'Comparison of irradiation and Wolbachia based approaches for sterile-male strategies targeting *Aedes albopictus*'. *PLoS one* 11(1): e0146834. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146834
- August, P. R., Grossman, T.H., Minor, C., Draper, M.P., MacNeil, I.A., Pemberton, J.M., Call, K.M., Holt, D., Osburne, M.S. (2000). 'Sequence analysis and functional characterization of the violacein biosynthetic pathway from *Chromobacterium violaceum*'. *Journal of molecular microbiology and biotechnology* 2(4):513–519.
- Austin, H.P., Austin, H.P., Allen, M.D., Donohoe, B.S., Rorrer, N.A., Kearns, F.L., Silveira, R.L., Pollard, B.C., Dominick, G., Duman, R., Omari, K.E., Mykhaylyk, V., Wagner, A., Michener, W.E., Amore, A., Skaf, M.S., Crowley, M.F., Thorne, A.W., Johnson, C.W., Woodcock, H.L., McGeehan, J.E. and Beckham, G.T. (2018). 'Characterization and engineering of a plastic-degrading aromatic polyesterase'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115(19):E4350–E4357. https://doi.org/10.1073/pnas.1718804115
- Australian Academy of Sciences (AAS) (2017). Synthetic Gene Drives in Australia: Implications of Emerging Technologies. Canberra.

 Available at: https://www.science.org.au/support/analysis/reports/synthetic-gene-drives-australia-implications-emerging-technologies
- Ba, H., Jia, B., Wang, G., Yang, Y., Kedem, G. and Li, C. (2017). 'Genome-Wide SNP Discovery and Analysis of Genetic Diversity in Farmed Sika Deer (*Cervus nippon*) in Northeast China Using Double-Digest Restriction-Site Associated DNA Sequencing'. *G3: Genes, Genomes, Genetics*. G3: Genes, Genetics, https://doi.org/10.1534/g3.117.300082
- Babcock, R.C. and Mundy, C.N. (1992). 'Reproductive biology, spawning and field fertilization rates of Acanthatser planci'. *Marine and Freshwater Research*. CSIRO, 43(3), pp. 525–533. https://doi.org/10.1071/MF9920525
- Bäckstrand, K., Khan, J., Kronsell, A. and Lovbrand, E. (2010). 'The promise of new modes of environmental governance'. In: Environmental Politics and Deliberative Democracy. Edward Elgar Publishing.
- Bagley, M. A. (2016). Digital DNA: The Nagoya Protocol, Intellectual Property Treaties, and Synthetic Biology.
- Bagley, M. A. and Rai, A. (2013). The Nagoya Protocol and Synthetic Biology Research: A Look at the Potential Impacts. Washington, D.C.
- Bagley, M. and Rai, A. (2014). 'The Nagoya Protocol and Synthetic Biology Research: a look at the potential impacts'.
- Baker, D.M., Freeman, C. J., Wong, J.C.Y., Fogel, M.L. and Knowlton, N. (2018). 'Climate change promotes parasitism in a coral symbiosis'. *The ISME journal* 12(3):921.
- Baker, M. (2016). 'Statisticians issue warning on P values'. Nature 531(7593):151.
- Balakrishna, P., Dharmaji, B. and Warner, E. (2003). 'Risk assessment and risk management in implementing the Cartagena protocol: proceedings of Asia regional workshop'. https://portals.iucn.org/library/node/8326
- Balmer, A. and Martin, P. (2008). 'Synthetic biology. Social and ethical challenges. An independent review commissioned by the Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)'. *Institute for Science and Society, University of Nottingham*, pp. 1–36. Available at: www.bbsrc.ac.uk/web/files/reviews/0806_synthetic_biology.pdf
- Banach, M., Edholm, E. and Robert, J. (2017). 'Exploring the functions of nonclassical MHC class lb genes in *Xenopus laevis* by the CRISPR/Cas9 system'. *Developmental Biology* 426(2):261–269. https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.05.023
- Bardwell, L.V. (1991). 'Problem-framing: a perspective on environmental problem-solving'. *Environmental Management* 15(5):603–612. https://doi.org/10.1007/BF02589620
- Barichievy, C., Sheldon, R. Wacher, T., Llewellyn, O., Al-Mutairy, M., Alagaili, A. (2018). 'Conservation in Saudi Arabia; moving from strategy to practice'. Saudi Journal of Biological Sciences 25(2):290–292. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.03.009
- Bateman, R., Sulaiman, J.M. and Ginting, T.J. (2014). ASEAN Guidelines on the Regulation, Use, and Trade of Biological Control Agents (BCA).

- Bates, K.A. Clare, F.C., O'Hanlon, S., Bosch, J., Brookes, L., Hopkins, K., McLaughlin, E.J., Daniel, O., Garner, T.W.J., Fisher, M. C. and Harrison, X. A. (2018). 'Amphibian chytridiomycosis outbreak dynamics are linked with host skin bacterial community structure'. Nature Communications 9(1):693. https://doi.org/10.1038/s41467-018-02967-w
- Becker, M.H., Harris, R.N., Minbiole, K.P.C., Schwantes, C.R., Rollins-Smith, L.A., Reinert, L.K., Brucker, R.M., Domangue, R.J. and Gratwicke, B. (2011). 'Towards a better understanding of the use of probiotics for preventing chytridiomycosis in Panamanian golden frogs'. *Ecohealth* 8(4):501–506. https://doi.org/10.1007/s10393-012-0743-0
- Becker, S., Bryman, A. and Ferguson, H. (2012). *Understanding research for social policy and social work: themes, methods and approaches*. Policy Press. https://doi.org/10.2307/j.ctt1t892hf
- Begley, C.G. and Ellis, L.M. (2012). 'Drug development: Raise standards for preclinical cancer research'. *Nature* 483(7391):531. https://doi.org/10.1038/483531a
- Bellard, C., Cassey, P. and Blackburn, T.M. (2016). 'Alien species as a driver of recent extinctions'. *Biology Letters* 12(2):20150623. https://doi.org/10.1098/rsbl.2015.0623
- Bellard, C., Genovesi, P. and Jeschke, J.M. (2016). 'Global patterns in threats to vertebrates by biological invasions'. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 283(1823). https://doi.org/10.1098/rspb.2015.2454
- Bender, S.F., Wagg, C. and van der Heijden, M.G.A. (2016). 'An underground revolution: biodiversity and soil ecological engineering for agricultural sustainability'. *Trends in Ecology & Evolution* 31(6):440–452. https://doi.org/10.1016/j.tree.2016.02.016
- Bennett, E.L. (2015). 'Legal ivory trade in a corrupt world and its impact on African elephant populations'. Conservation Biology 29(1):54–60. https://doi.org/10.1111/cobi.12377
- Benton, M.J. (2015). When life nearly died: the greatest mass extinction of all time. Revised Ed. Thames & Hudson.
- Bergel, S.D. (2015). 'Patentability of human genes: The conceptual differences between the industrialised and Latin American countries'. Journal of Community Genetics 6(3):321–327. https://doi.org/10.1007/s12687-015-0228-2
- Bergeson, L., Dolan, S.L. and Engler, R.E. (2015). 'The DNA of the US Regulatory System: Are We Getting It Right for Synthetic Biology?' Woodrow Wilson Center Project on Synthetic Biology 41–43.
- Bernardini, F., Galizi, R., Wunderlich, M., Taxiarchi, C., Kranjc, N., Kyrou, K., Hammond, A., Nolan, T., Lawniczak, M.N.K., Papathanos, P.A., Crisanti, A. and Windbichler, N. (2017). 'Cross-species Y chromosome function between malaria vectors of the Anopheles gambiae species complex'. *Genetics*. https://doi.org/10.1534/genetics.117.300221
- Bertrand, P., Pirtle, Z. and Tomblin, D. (2017). 'Participatory technology assessment for Mars mission planning: Public values and rationales'. Space Policy 42:41–53. https://doi.org/10.1016/j.spacepol.2017.08.004
- Best, M.L. and Hartwell, H.J. (2014). 'The trophic role of a forest salamander: impacts on invertebrates, leaf litter retention, and the humification process'. *Ecosphere* 5(2):1–19. https://doi.org/10.1890/ES13-00302.1
- Bhatt, S. Weiss, D.J., Cameron, E., Bisanzio, D., Mappin, B., Dalrymple, U., Battle, K. E., Moyes, C. L., Henry, A., Eckhoff, P.A., Wenger, E.A., Briët, O., Penny, M.A., Smith, T. A., Bennett, A., Yukich, J., Eisele, T.P., Griffin, J.T., Fergus, C.A., Lynch, M., Lindgren, F., Cohen, J.M., Murray, C.L.J., Smith, D.L., Hay, S.I., Cibulskis, R.E. and Gething, P.W. (2015). 'Europe PMC Funders Group The effect of malaria control on Plasmodium falciparum in Africa between 2000 and 2015'. Nature, available in PMC, 526(7572):207–211. https://doi.org/10.1038/nature15535
- Biggins, D.E. and Schroeder, M.H. (1988). 'Historical and present status of the black-footed ferret'. In: Eighth Great Plains Wildlife Control Workshop, Rapid City, South Dakota.
- Bilotta, G.S., Milner, A.M. and Boyd, I. (2014). 'On the use of systematic reviews to inform environmental policies'. *Environmental Science & Policy* 42:67–77. https://doi.org/10.1016/j.envsci.2014.05.010
- Biodesign Challenge (2018). Biodesign Challenge. Available at: http://biodesignchallenge.org/ (Accessed: 16 July 2018).
- Bioeconomy Capital (2018). *Bioeconomy Dashboard*. Available at: http://www.bioeconomycapital.com/bioeconomy-dashboard/ (Accessed: 9 November 2018).
- Biotechnology and Biological Sciences Research Council of the United Kingdom (BBSRC UK) (2017). Capacity building for the bioeconomy in Africa.
- Birnie, P., Boyle, A. and Redgwell, C. (2009). International Law and the Environment. Third Edit. Oxford University Press.

- Blackall, L.L., Wilson, B. and van Oppen, M.J.H. (2015). 'Coral—the world's most diverse symbiotic ecosystem'. *Molecular Ecology* 24(21):5330–5347. https://doi.org/10.1111/mec.13400
- Blake, S., Deem, S.L., Mossimbo, E., Maisels, F., Walsh, P. (2009). 'Forest elephants: tree planters of the Congo'. *Biotropica* 41(4):459–468. https://doi.org/10.1111/j.1744-7429.2009.00512.x
- Bland, L.M., Keith, D.A., Miller, R.M., Murray, N.J. and Rodriguez, J.P. (2015). *Guidelines for the application of IUCN Red List of Ecosystems Categories and Criteria, Version 1.0*. Gland, Switzerland: IUCN. https://doi.org/10.2305/IUCN.CH.2016.RLE.1.en
- Blehert, D.S., Hicks, A.C., Behr, M., Meteyer, C.U., Berlowski-Zier, B.M., Buckles, E.L., Coleman, J.T.H., Darling, S.R., Gargas, A., Niver, R., Okoniewski, J.C., Rudd, R.J. and Stone, W.B. (2009). 'Bat white-nose syndrome: an emerging fungal pathogen?'. *Science* 323(5911):227. https://doi.org/10.1126/science.1163874
- Bletz, M.C., Loudon, A.H., Becker, M.H., Bell, S.C., Woodhams, D.C., Minbiole, K.P.C. and Harris, R.N. (2013). 'Mitigating amphibian chytridiomycosis with bioaugmentation: characteristics of effective probiotics and strategies for their selection and use'.

 Ecology Letters 16(6):807–820. https://doi.org/10.1111/ele.12099
- Bloomberg (2018). 'This Biohacker Makes Mutant Frogs And You Can Buy Them on the Internet'. Fortune September. Available at: http://fortune.com/2018/09/12/genetic-engineering-buy-frogs/
- Bodmer, R., Pezo Lozano, E. and Fang, T. (2004). 'Economic analysis of wildlife use in the Peruvian Amazon'. In: K. Silvius, R. Bodmer and J. Fragoso. (eds.) *People in Nature: wildlife conservation in South and Central America*, pp. 191–207. New York: Columbia University Press. https://doi.org/10.7312/silv12782-012
- Bolden, J. (2018). 'Personal Communications'.
- Bolden, J. and Mozier, N. (2018). 'Personal Communications'.
- Bomford, M. and O'Brien, P. (1995). 'Eradication or control for vertebrate pests?'. Wildlife Society Bulletin (1973-2006). 23(2):249-255.
- Bomgardner, M.M. (2016). 'The Problem with Vanilla'. Chemical & Engineering News, September.
- Bono, J.M., Olesnicky, E.C. and Matzkin, L.M. (2015). 'Connecting genotypes, phenotypes and fitness: harnessing the power of CRISPR/Cas9 genome editing'. *Molecular Ecology* 24(15):3810–3822. https://doi.org/10.1111/mec.13252
- Borel, B. (2017). 'CRISPR, microbes and more are joining the war against crop killers'. *Nature* 543(7645):302–304. https://doi.org/10.1038/543302a.
- Bourzac, K. (2017). 'Bioengineering: Solar upgrade'. Nature 544(7651): S11-S13. https://doi.org/10.1038/544S11a
- Bromenshenk, J.J., Henderson, C.B., Wick, C.H., Stanford, M.F., Zulich, A. W., Jabbour, R.E., Deshpande, S.V., McCubbin, P.E., Seccomb, R.A., Welch, P.M., Williams, T., Firth, D.R., Skowronski, E., Lehmann, M.M., Bilimoria, S.L., Gress, J., Wanner, K.W. and Cramer Jr, R.A. (2010). 'Iridovirus and microsporidian linked to honey bee colony decline'. *PloS one* 5(10):e13181. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013181
- Broome, K., Cox, A., Golding, C., Cromarty, P., Bell, P. and McClelland, P. (2014). 'Rat eradication using aerial baiting Current agreed best practice used in New Zealand (Version 3.0)'. New Zealand Department of Conservation (ed.). Wellington, New Zealand.: New Zealand Department of Conservation.
- Brown Weiss, E. (1993). 'Intergenerational equity: toward an international legal framework'. In: E. B. Weiss (ed.) *Environmental change and international law: New challenges and dimensions*, pp. 333–354. Tokyo: United Nations Press.
- Brune, K.D. and Bayer, T. (2012). 'Engineering microbial consortia to enhance biomining and bioremediation'. *Frontiers in Microbiology* 3:203. https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00203
- Bruno, J.F., Bates, A.E., Cacciapaglia, C., Pike, E. P., Amstrup, S. C., van Hooidonk, R., Henson, S. A., Aronson and R. B. (2018). 'Climate change threatens the world's marine protected areas'. *Nature Climate Change*. https://doi.org/10.1038/s41558-018-0149-2
- Burkard, C., Lillico, S.G., Reid, E., Jackson, B., Mileham, A.J., Ait-Ali, T., Whitelaw, C.B.A. and Archibald, A.L. (2017). 'Precision engineering for PRRSV resistance in pigs: macrophages from genome edited pigs lacking CD163 SRCR5 domain are fully resistant to both PRRSV genotypes while maintaining biological function'. *PLoS Pathogens*13(2):e1006206. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006206
- Burt, A. (2003). 'Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations'. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 270(1518):921–928. https://doi.org/10.1098/rspb.2002.2319

- Burt, A., Coulibaly, M., Crisanti, A., Diabate, A. and Kayondo, J. (2018). 'Gene drive to reduce malaria transmission in sub-Saharan Africa'. *Journal of Responsible Innovation* 5:S66–S80. https://doi.org/10.1080/23299460.2017.1419410
- Burt, A. and Crisanti, A. (2018). 'Gene Drive: Evolved and Synthetic'. ACS Chemical Biology 13(2):343-346. https://doi.org/10.1021/acschembio.7b01031
- Burt, A. and Trivers, R. (2006). Genes in conflict: the biology of selfish genetic elements. Belknap Press of Harvard University Press. https://doi.org/10.4159/9780674029118
- Burton, A. (2009). 'PESTICIDES: toward DDT-free malaria control.' Environmental Health Perspectives 117(8). https://doi.org/10.1289/ehp.117-a344
- Burton, T. M. and Likens, G. E. (1975). 'Salamander populations and biomass in the Hubbard Brook experimental forest, New Hampshire'. Copeia 1975(3):541–546. https://doi.org/10.2307/1443655
- Butchart, S.H.M., Walpole, M., Collen, B., van Strien, A., Scharlemann, J.P.W., Almond, R.E.A., Baillie, J.E.M., Bomhard, B., Brown, C., Bruno, J., Carpenter, K.E., Carr, G.M., Chanson, J., Chenery, A.M., Csirke, J., Davidson, N.C., Dentener, F., Foster, M., Galli, A., Galloway, J.N., Genovesi, P., Gregory, R.D., Hockings, M., Kapos, V., Lamarque, J., Leverington, F., Loh, J., McGeoch, M.A., McRae, L., Minasyan, A., Morcillo, M.H., Oldfield, T.E.E., Pauly, D., Quader, S., Revenga, C., Sauer, J.R., Skolnik, B., Spear, D., Stanwell-Smith, D., Stuart, S.N., Symes, A., Tierney, M., Tyrrell, T.D., Vié, J. and Watson, R. (2010). 'Global biodiversity: indicators of recent declines'. Science 328(5982):1164–1168. https://doi.org/10.1126/science.1187512
- Butchart, S.H.M., Scharlemann, J.P.W., Evans, M.I., Quader, S., Aricò, S., Arinaitwe, J., Balman, M., Bennun, L.A., Bertzky, B., Besançon, C., Boucher, T.M., Brooks, T.M., Burfield, I.J., Burgess, N.D., Chan, S., Clay, R.P., Crosby, M.J., Davidson, N.C., De Silva, N., Devenish, C., Dutson, G.C.L., Díaz Fernández, D.F., Fishpool, L.D.C., Fitzgerald, C., Foster, M., Heath, M.F., Hockings, M., Hoffmann, M., Knox, D., Larsen, F.W., Lamoreux, J.F., Loucks, C., May, I., Millett, J., Molloy, D., Morling, P., Parr, M., Ricketts, T.H., Seddon, N., Skolnik, B., Stuart, S.N., Upgren, A. and Woodley, S. (2012). 'Protecting important sites for biodiversity contributes to meeting global conservation targets'. PloS one 7(3):e32529. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032529
- Callebaut, S. (2015). New developments in modern biotechnology: A survey and analysis of the regulatory status of plants produced through New Breeding techniques. Ghent University. Available at: https://lib.ugent.be/fulltxt/RUG01/002/213/647/RUG01-002213647_2015_0001_AC.pdf
- Calvert, J. (2008). 'The commodification of emergence: systems biology, synthetic biology and intellectual property'. *BioSocieties* 3(4):383–398. https://doi.org/10.1017/S1745855208006303
- Calvert, J. (2012). 'Ownership and sharing in synthetic biology: A "diverse ecology" of the open and the proprietary?'. *BioSocieties* 7(2):169–187. https://doi.org/10.1057/biosoc.2012.3
- Campbell, B.M., Beare, D.J., Bennett, E.M., Hall-Spencer, J.M., Ingram, J.S.I., Jaramillo, F., Ortiz, R., Ramankutty, N., Sayer, J.A. and Shindell, D. (2017). 'Agriculture production as a major driver of the Earth system exceeding planetary boundaries'. *Ecology and Society* 22(4):8. https://doi.org/10.5751/ES-09595-220408
- Campbell, K. and Donlan, C.J. (2005). 'Feral goat eradications on islands'. *Conservation Biology* 19(5):1362–1374. https://doi. org/10.1111/j.1523-1739.2005.00228.x
- Campbell, K.J., Beek, J., Eason, C.T., Glen, A.S., Godwin, J., Gould, F., Holmes, N.D., Howald, G.R., Madden, F.M., Ponder, J.B., Threadgill D.W., Wegmann, A.S. and Baxter, G.S. (2015). 'The next generation of rodent eradications: innovative technologies and tools to improve species specificity and increase their feasibility on islands'. *Biological Conservation* 185:47–58. https://doi. org/10.1016/j.biocon.2014.10.016
- Carlson, R. (2005). 'Splice It Yourself'. Wired, May.
- Carman, T. (2018). 'A new way to fish'. *The Washington Post*, 13 November. Available at: https://www.washingtonpost.com/graphics/2018/lifestyle/cultured-bluefin-tuna/?utm_term=.79758d0e50e2
- Carmichael, R.H., Botton, M.L., Shin, P.K.S. and Cheung, S.G. (eds.) (2015). Changing Global Perspectives on Horseshoe Crab Biology, Conservation and Management. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19542-1
- Casadesús, J. and Low, D. (2006). 'Epigenetic gene regulation in the bacterial world'. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 70(3):830–856.
- CBD/SBSTTA/22/CRP.10 (2018). Digital sequence information on genetic resources. Note by the Executive Secretary. Available at: https://www.cbd.int/abs/dsi-gr/ahteg.shtml#peerreview. (Accessed: 1 August 2018).

- Ceballos, G. and Ehrlich, P.R. (2018). 'The misunderstood sixth mass extinction'. Science 360(6393):1080–1081. https://doi.org/10.1126/science.aau0191
- Ceballos, G., Ehrlich, P.R. and Dirzo, R. (2017). 'Biological annihilation via the ongoing sixth mass extinction signaled by vertebrate population losses and declines'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114(30):E6089–E6096. https://doi.org/10.1073/pnas.1704949114
- Chakravarti, L.J., Beltran, V.H. and van Oppen, M.J.H. (2017). 'Rapid thermal adaptation in photosymbionts of reef-building corals'. Global Change Biology 23(11):4675–4688. https://doi.org/10.1111/gcb.13702
- Challender, D.W.S., Harrop, S.R. and MacMillan, D.C. (2015). 'Towards informed and multi-faceted wildlife trade interventions'. *Global Ecology and Conservation* 3:129–148. https://doi.org/10.1016/j.gecco.2014.11.010
- Champer, J., Liu, J., Oh, S.Y., Reeves, R., Luthra, A., Oakes, N., Clark, A.G. and Messer, P.W. (2018). 'Reducing resistance allele formation in CRISPR gene drive'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115(21): 5522–5527. https://doi.org/10.1073/pnas.1720354115
- Champer, J., Buchman, A. and Akbari, O.S. (2016). 'Cheating evolution: engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations'. *Nature Reviews Genetics* 17(3):146. https://doi.org/10.1038/nrg.2015.34
- Chan, W.Y., Peplow, L.M., Menéndez, P., Hoffmann, A.A. and van Oppen, M.J.H. (2018). 'Interspecific Hybridization May Provide Novel Opportunities for Coral Reef Restoration'. *Frontiers in Marine Science* 5:160. https://doi.org/10.3389/fmars.2018.00160
- Charles, D. (2001). Lords of the harvest: Biotech, big money, and the future of food. Perseus Books Group.
- Charo, R.A. and Greely, H.T. (2015). 'CRISPR critters and CRISPR cracks'. *The American Journal of Bioethics* 15(12):11–17. https://doi.org/10.1080/15265161.2015.1104138
- Chaudhary, A., Pfister, S. and Hellweg, S. (2016). 'Spatially explicit analysis of biodiversity loss due to global agriculture, pasture and forest land use from a producer and consumer perspective'. *Environmental Science & Technology* 50(7):3928–3936. https://doi.org/10.1021/acs.est.5b06153
- Chen, C., Sun, Q., Narayanan, B., Nuss, D.L. and Herzberg, O. (2010). 'Structure of oxaloacetate acetylhydrolase, a virulence factor of the chestnut blight fungus'. *Journal of Biological Chemistry* 285:26685–26696. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.117804
- Cheng, T.L., Mayberry, H., McGuire, L.P., Hoyt, J.R., Langwig, K.E., Nguyen, H., Parise, K.L., Foster, J.T., Willis, C.K.R., Kilpatrick, A.M. and Frick, W.F. (2017). 'Efficacy of a probiotic bacterium to treat bats affected by the disease white-nose syndrome'. *Journal of Applied Ecology* 54(3):701–708. https://doi.org/10.1111/1365-2664.12757
- Commonwealth Head of Government Meeting (CHOGM) (2018). Malaria summit commitments.
- Church of Scotland (2010). 'Synthetic Biology'. Church and Society Council.
- Clavero, M. and García-Berthou, E. (2005). 'Invasive species are a leading cause of animal extinctions'. *Trends in Ecology & Evolution* 20(3):110. https://doi.org/10.1016/j.tree.2005.01.003
- Cleves, P.A., Strader, M.E., Bay, L.K., Pringle, J.R. and Matz, M.V. (2018). 'CRISPR/Cas9-mediated genome editing in a reef-building coral'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115(20):5235–5240. https://doi.org/10.1073/pnas.1722151115
- Clulow, J., Trudeau, V.L. and Kouba, A.J. (2014). 'Amphibian declines in the twenty-first century: why we need assisted reproductive technologies'. In: *Reproductive Sciences in Animal Conservation*, pp. 275–316. Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0820-2_12
- Collins, C.M., Bonds, J.A.S., Quinlan, M.M. and Mumford, J.D. (2018). 'Effects of the removal or reduction in density of the malaria mosquito, *Anopheles gambiae s.l.*, on interacting predators and competitors in local ecosystems'. *Medical and Veterinary Entomology*. https://doi.org/10.1111/mve.12327
- Collins, H.M. (1983). 'An empirical relativist programme in the sociology of scientific knowledge'. In: K. Knorr-Cetina and M. Mulkay (eds.) Science Observed. London: Sage.
- Colombo, S.M., Campbell, L.G., Murphy, E.J., Martin, S.L. and Arts, M.T. (2018). 'Potential for novel production of omega-3 long-chain fatty acids by genetically engineered oilseed plants to alter terrestrial ecosystem dynamics'. *Agricultural Systems* 164:31–37. https://doi.org/10.1016/j.agsy.2018.03.004
- Coluzzi, M., Sabatini, A., Petrarca, V. and Di Deco, M.A. (1979). 'Chromosomal differentiation and adaptation to human environments in the *Anopheles gambiae* complex'. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. https://doi.

- org/10.1016/0035-9203(79)90036-1
- Commission of the Episcopates of the European Union (COMECE) (2016). Opinion of the Reflection Group on Bioethics on Synthetic Biology. Brussels, Belgium: COMECE.
- Conlon, J.M. (2011). 'Structural diversity and species distribution of host-defense peptides in frog skin secretions'. *Cellular and Molecular Life Sciences* 68(13):2303–2315. https://doi.org/10.1007/s00018-011-0720-8
- Conner, N. (2016). Socio-economic dimensions of human dependence on nature. A review of conceptual frameworks, tools and methodologies used in assessment.
- Conservation X Labs (2017). DNA Barcode Scanner. Available at: https://conservationx.com/project/key/dnabarcoder (Accessed: 16 July 2018).
- Conservation X Labs (2018). Con X Tech Prize: Hacking Extinction. Available at: https://conservationx.com/challenge/cxtech/prize (Accessed: 16 July 2018).
- Cooke, B., Chudleigh, P., Simpson, S. and Saunders, G. (2013). 'The Economic Benefits of the Biological Control of Rabbits in Australia, 1950–2011'. *Australian Economic History Review*, 53(1):91–107. https://doi.org/10.1111/aehr.12000
- Cooney, R., Kasterine, A., MacMillan, D., Milledge, S., Nossal, K., Roe, D. and Sas-Rolfes, M. (2015). *The trade in wildlife: a framework to improve biodiversity and livelihood outcomes*. International Trade Centre.
- Courchamp, F., Chapuis, J.-L. and Pascal, M. (2003). 'Mammal invaders on islands: impact, control and control impact'. *Biological Reviews* 78(3):347–383. https://doi.org/10.1017/S1464793102006061
- Cox, T., Strive, T., Mutze, G., West, P. and Saunders, G. (2013). *Benefits of Rabbit Biocontrol in Australia*. Canberra: PestSmart Toolkit publication, Invasive Animals Cooperative Research Centre.
- Crawford, A.J., Lips, K.R. and Bermingham, E. (2010). 'Epidemic disease decimates amphibian abundance, species diversity, and evolutionary history in the highlands of central Panama'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(31):13777–13782. https://doi.org/10.1073/pnas.0914115107
- Creel, L. (2003). Ripple effects: population and coastal regions. Making the link. Washington, D.C.: Population Reference Bureau.
- Cross, M.L., Buddle, B.M. and Aldwell, F.E. (2007). 'The potential of oral vaccines for disease control in wildlife species'. *The Veterinary Journal* 174(3):472–480.
- Crowl, T.A., Crist, T.O., Parmenter, R.R., Belovsky, G. and Lugo, A.E. (2008). 'The spread of invasive species and infectious disease as drivers of ecosystem change., *Frontiers in Ecology and the Environment* 6(5):238–246. https://doi.org/10.1890/070151
- Crudge, B., Nguyen, T. and Cao, T.T. (2018). 'The challenges and conservation implications of bear bile farming in Viet Nam'. *Oryx*, pp. 1–8. https://doi.org/10.1017/S0030605317001752
- Cuskelly, K. (2011). Customs and Constitutions: State recognition of customary law around the world. Bangkok, Thailand: IUCN. Available at: https://portals.iucn.org/library/node/10144
- D'Amico, K.M., Horton, T.R., Maynard, C.A., Stehman, S.V., Oakes, A.D. and Powell, W.A. (2015). 'Comparisons of ectomycorrhizal colonization of transgenic American chestnut with those of the wild type, a conventionally bred hybrid, and related fagaceae species'. *Applied and Environmental Microbiology* 81(1):100–108. https://doi.org/10.1128/AEM.02169-14
- Dabrock, P. (2009). 'Playing God? Synthetic biology as a theological and ethical challenge'. Systems and Synthetic Biology 3(1–4):47. https://doi.org/10.1007/s11693-009-9028-5
- Dalia, T.N., Hayes, C.A., Stolyar, S., Marx, C.J., McKinlay, J.B. and Dalia, A.B. (2017). 'Multiplex genome editing by natural transformation (MuGENT) for synthetic biology in Vibrio natriegens'. ACS Synthetic Biology. ACS Publications, 6(9):1650–1655. https://doi.org/10.1021/acssynbio.7b00116
- Damjanovic, K., Blackall, L.L., Webster, N.S. and van Oppen, M.J.H. (2017). 'The contribution of microbial biotechnology to mitigating coral reef degradation'. *Microbial biotechnology* 10(5):1236–1243. https://doi.org/10.1111/1751-7915.12769
- Das, S. and Dash, H.R. (2017). Handbook of Metal-microbe Interactions and Bioremediation, 1st edition. CRC Press. https://doi.org/10.1201/9781315153353
- De'ath, G., Fabricius, K.E., Sweatman, H. and Puotinen, M. (2012). 'The 27-year decline of coral cover on the Great Barrier Reef and its causes'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109(44):17995–17999. https://doi.org/10.1073/pnas.1208909109

- Dearden, P.K., Gemmell, N.J., Mercier, O.R., Lester, P.J., Scott, M.J., Newcomb, R.D., Buckley, T.R., Jacobs, J.M.E., Goldson, S.G. and Penman, D.R. (2017). 'The potential for the use of gene drives for pest control in New Zealand: a perspective'. *Journal of the Royal Society of New Zealand* 48(4):252–244.
- Defense Advanced Research Projtects Agency (DARPA) (2016). Research Announcement Young Faculty Award (YFA) DARPA-RA-16-63. Available at: https://www.fbo.gov/utils/view?id=c1540b48aa08624b27f4dc5e7cdf94fe (Accessed: 16 July 2018).
- Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) (2018a). *Biological Robustness in Complex Settings (BRICS)*. Available at: https://www.darpa.mil/program/biological-robustness-in-complex-settings (Accessed: 1 August 2018).
- Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) (2018b). *Insect Allies*. Available at: https://www.darpa.mil/program/insect-allies (Accessed: 1 August 2018).
- Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) (2018c). *Living Foundries*. Available at: https://www.darpa.mil/program/living-foundries (Accessed: 16 July 2018).
- Defense Advanced Research Projtects Agency (DARPA) (2018d). Safe Genes. Available at: https://www.darpa.mil/program/safe-genes (Accessed: 16 July 2018).
- Delborne, J., Schneider, J., Bal, R., Cozzens, S. and Worthington, R. (2013). 'Policy pathways, policy networks, and citizen deliberation:

 Disseminating the results of World Wide Views on Global Warming in the USA'. Science and Public Policy 40(3):378–392.

 https://doi.org/10.1093/scipol/scs124
- Delborne, J.A. (2008). 'Transgenes and transgressions: Scientific dissent as heterogeneous practice'. Social Studies of Science 38(4):509–541. https://doi.org/10.1177/0306312708089716
- Delborne, J.A., Binder, A.R., Rivers, L., Barnes, J.C., Barnhill-Dilling, K., George, D., Kokotovich, A. and Sudweeks, J. (2018).

 Biotechnology, the American Chestnut Tree, and Public Engagement (Workshop Report). Available at: http://go.ncsu.edu/ges-chestnut-report
- Department of Business Economic Development and Tourism (2004). *Planning for sustainable tourism*. Honolulu. Available at: http://files. hawaii.gov/dbedt/visitor/sustainable-tourism-project/drafts/General-Pop-Socio-Cultural-Report.pdf.
- Deredec, A., Burt, A. and Godfray, C. (2008). 'The population genetics of using homing endonuclease genes (HEGs) in vector and pest management'. *Genetics* 179(4):2013–2026. https://doi.org/10.1534/genetics.108.089037
- DeSalle, R. and Amato, G. (2004). 'The expansion of conservation genetics'. *Nature Reviews Genetics* 5(9):702. https://doi.org/10.1038/nrg1425
- DeSalle, R. and Amato, G. (2017). 'Conservation Genetics, Precision Conservation, and De-extinction'. *The Hastings Center report* 47(Suppl 2):s18–s23. https://doi.org/10.1002/hast.747
- Dhir, B. (2017). 'Bioremediation Technologies for the Removal of Pollutants'. In: R. Kumar, A. Sharma and S. Ahluwalia (ed.) *Advances in Environmental Biotechnology*, pp. 69–91. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4041-2_5
- Dhole, S., Vella, M. R., Lloyd, A. L. and Gould, F. (2018). 'Invasion and migration of spatially self-limiting gene drives: A comparative analysis'. *Evolutionary Applications* 11(5):794–808. https://doi.org/10.1111/eva.12583
- DiCastri, F. (1989). 'History of biological invasions with special emphasis on the Old World'. In: J.A. Drake, J. Mooney, F. DiCastri, R.H. Groves, F.J. Kruger, M. Rejmanek and M. Williamson (eds.) *Biological invasions: a global perspective*. Chichester, UK: Wiley-Blackwell.
- Ding, J.L. and Ho, B. (2001). 'A new era in pyrogen testing.'. *Trends in Biotechnology* 19(8):277–81. https://doi.org/10.1016/S0167-7799(01)01694-8
- Ding, J.L., Navas, M.A. and Ho, B. (1995). 'Molecular cloning and sequence analysis of factor C cDNA from the Singapore horseshoe crab, Carcinoscorpius rotundicauda'. *Molecular Marine Biology and Biotechnology* 4(1):90–103.
- Dixon, G.B., Davies, S.W., Aglyamova, G.V., Meyer, E., Bay, L.K. and Matz, M.V. (2015). 'Genomic determinants of coral heat tolerance across latitudes'. *Science* 348(6242):1460–1462. https://doi.org/10.1126/science.1261224
- DIYbio (2011). Codes. Available at: https://diybio.org/codes/ (Accessed: 25 July 2018).
- Doherty, T.S., Glen, A.S., Nimmo, D.G., Ritchie, E.G. and Dickman, C.R. (2016). 'Invasive predators and global biodiversity loss'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113(40):11261–11265. https://doi.org/10.1073/pnas.1602480113

- Domergue, F., Abbadi, A. and Heinz, E. (2005). 'Relief for fish stocks: oceanic fatty acids in transgenic oilseeds'. *Trends in PlantSscience* 10(3):112–116. https://doi.org/10.1016/j.tplants.2005.01.003
- Duckworth, J.W., Batters, G., Belant, J.L., Bennett, E.L., Brunner, J., Burton, J., Challender, D.W.S., Cowling, V., Duplaix, N., Harris, J.D., Hedges, S., Long, B., Mahood, P.J., McGowan, K., McShea, W.J., Oliver, W.L.R., Perkin, S., Rawson, B.M., Shepherd, C.R., Stuart, S.N., Talukdar, B.K., van Dijk, P.P., Vie, J-C., Walston, J.L., Whitten T. and Wirth, R. (2012). 'Why South-east Asia should be the world's priority for averting imminent species extinctions, and a call to join a developing cross-institutional programme to tackle this urgent issue'. S.A.P.I.EN.S. Surveys and Perspectives Integrating Environment and Society (5.2). Institut Veolia Environnement.
- Duensing, N., Sprink, T., Parrott, W.A., Fedorova, M., Lema, M.A., Wolt, J.D. and Bartsch, D. (2018). 'Novel Features and Considerations for ERA and Regulation of Crops Produced by Genome Editing'. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 6(June):1–16. https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00079
- Duke, S.O. (2003). 'Weeding with transgenes'. Trends in Biotechnology 21(5):192-195. https://doi.org/10.1016/S0167-7799(03)00056-8
- Dulvy, N.K., Fowler, S.L., Musick, J.A., Cavanagh, R.D., Kyne, P.M., Harrison, L.R., Carlson, J.K., Davidson, L.N.K., Fordham, S.V., Francis, M.P., Pollock, C.M., Simpfendorfer, C.A., Burgess, G.H., Carpenter, K.E., Compagno, L.J.V., Ebert, D.A., Gibson, C., Heupel, M.R., Livingstone, S.R., Sanciangco, J.C., Stevens, J.D., Valenti, S. and White, W.T. (2014). 'Extinction risk and conservation of the world's sharks and rays.' https://doi.org/10.7554/eLife.00590.
- Dumroese, R.K., Williams, M.I., Stanturf, J.A. and St. Clair, J.B. (2015). 'Considerations for restoring temperate forests of tomorrow: forest restoration, assisted migration, and bioengineering'. *New Forests* 46(5–6):947–964. https://doi.org/10.1007/s11056-015-9504-6
- Dvořák, P., Nikel, P.I., Damborský, J. and de Lorenzoa, V. (2017). 'Bioremediation 3.0: Engineering pollutant-removing bacteria in the times of systemic biology'. *Biotechnology Advances* 35(7):845–866. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.08.001
- Early, R., Bradley, B.A., Dukes, J.S., Lawler, J.J., Olden, J.D., Blumenthal, D.M., Gonzalez, P., Grosholz, E.D., Ibañez, I., Miller, L.P., Sorte, C.J.B. and Tatem, A.J. (2016). 'Global threats from invasive alien species in the twenty-first century and national response capacities'. *Nature Communications* 7:12485. https://doi.org/10.1038/ncomms12485
- Eason, C.T., Shapiro, L., Ogilvie, S., King, C. and Clout, M. (2017). 'Trends in the development of mammalian pest control technology in New Zealand'. New Zealand Journal of Zoology 44(4):267–304. https://doi.org/10.1080/03014223.2017.1337645
- Eaton, J.A., Shepherd, C.R., Rheindt, F.E., Harris, J.B.C., Balen, B., Wilcove, D.S. and Collar, N.J. (2015). 'Trade-driven extinctions and near-extinctions of avian taxa in Sundaic Indonesia'. *Forktail* (31):1–12.
- Eckhoff, P.A., Wenger, E.A., Godfray, H.C.J. and Burt, A. (2017). 'Impact of mosquito gene drive on malaria elimination in a computational model with explicit spatial and temporal dynamics'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114(2):E255–E264. https://doi.org/10.1073/pnas.1611064114
- Eden, G. (2014). 'Special Eurobarometer 401: survey summary on responsible research and innovation, science and technology'. *Journal of Responsible Innovation* 1(1):129–132. https://doi.org/10.1080/23299460.2014.882553
- Ehrenfeld, J.G. (2010). 'Ecosystem consequences of biological invasions'. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 41:59–80. https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-102209-144650
- Ehrlich, P.R. and Ehrlich, A.H. (2014). The case against de-extinction: it's a fascinating but dumb idea, Yale Environment 360. Available at: https://e360.yale.edu/features/the_case_against_de-extinction_its_a_fascinating_but_dumb_idea (Accessed: 18 July 2018).
- Elliott, K.C. (2013): 'Selective ignorance and agricultural research'. Science, Technology, & Human Values 38(3):328–350. https://doi.org/10.1177/0162243912442399
- Emerson, C., James, S., Littler, K. and Randazzo, F.F. (2017). 'Principles for gene drive research'. *Science* 358(6367):1135–1136. https://doi.org/10.1126/science.aap9026
- ERASynBio (2014). Next Steps for European Synthetic Biology: a strategic vision from ERASynBio.
 - Erosion, Technology and Concentration (ETC) Group (2013). Case Study: Vanilla and Synthetic Biology. Available at: http://www.etcgroup.org/content/case-study-vanilla (Accessed: 16 July 2018).
 - Erosion, Technology and Concentration (ETC) Group (2018). Synthetic biology. Available at: http://www.etcgroup.org/issues/synthetic-biology

- Escaler, M., Teng, P.P.S. and Powell, A.D. (2012). 'Challenges of Harmonization of Agricultural Biotechnology Regulatory Systems across APEC Economies'. *Biosafety* 01(02). https://doi.org/10.4172/2167-0331.1000101
- Estes, J.A., Terborgh, J., Brashares, J.S., Power, M.E., Berger, J., Bond, W.J., Carpenter, S.R., Essington, T.E., Holt, R.D., Jackson, J.B.C., Marquis, R.J., Oksanen, L., Oksanen, T., Paine, R.T., Pikitch, E.K., Ripple, W.J., Sandin, S.A., Scheffer, M., Schoener, T.W., Shurin, J.B., Sinclair, A.R.E., Soulé, M.E., Virtanen, R. and Wardle, D.A. (2011). 'Trophic downgrading of planet Earth'. Science 333(6040):301–306. https://doi.org/10.1126/science.1205106
- Estes, J.A., Burdin, A. and Doak, D.F. (2016). 'Sea otters, kelp forests, and the extinction of Steller's sea cow'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113(4):880–885. https://doi.org/10.1073/pnas.1502552112
- Esvelt, K., Smidler, A.L., Catteruccia, F. and Church, G.M. (2014). 'Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. eLIFE (art. e03401)'. https://doi.org/10.7554/eLife.03401
- European Academies' Science Advisory Council (EASAC) (2017). Genome editing: scientific opportunities, public interests and policy options in the European Union. Halle/Saale. Available at: https://easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Genome_Editing.pdf.
- European Environmental Agency (EEA) (2013). Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation. Available at: https://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2010). EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO), Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2018). 'Guidelines on EFSA Consultations'. EFSA Supporting Publications 15(3):1390E.
- European Food Safety Authority (EFSA) Scientific Committee (2017). 'Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments'. *EFSA Journal* 15(8):e04971.
- European Network of Scientists for social and environmental responsibility (ENSSER) (2017). Statement on New Genetic Modification Techniques. Available at: https://ensser.org/publications/ngmt-statement/.
- Evolva (2018). Vanillin. Available at: https://www.evolva.com/vanillin/ (Accessed: 1 June 2018).
- Ewen, J.G. (2012). Reintroduction biology: integrating science and management. John Wiley & Sons. https://doi.org/10.1002/9781444355833
- Federal Register (1978). Federal Register: 42 Fed. Reg. 57683 (Nov. 4, 1977).
- Feil, R. and Fraga, M.F. (2012). 'Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications'. Nature reviews genetics 13(2):97.
- Ferraro, P.J. and Pattanayak, S.K. (2006). 'Money for Nothing? A Call for Empirical Evaluation of Biodiversity Conservation Investments'. *PLoS Biology* 4(4):e105. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040105
- Feschotte, C. and Pritham, E.J. (2007). 'DNA Transposons and the Evolution of Eukaryotic Genomes'. *Annual Review of Genetics* 41(1):331–368. https://doi.org/10.1146/annurev.genet.40.110405.090448
- Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) (2018a). *Gene Drive Research Consortium*. Available at: https://fnih.org/what-wedo/current-research-programs/gene-drive-research-consortium (Accessed: 25 July 2018).
- Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) (2018b). 'Gene Drive Research Sponsors and Supporters Forum'. Available at: https://fnih.org/what-we-do/current-lectures-awards-and-events/gene-drive-research-forum.
- Finless Foods (2018). Finless Foods.
- Fisher, E.C., Jones, J.S. and von Schomberg, R. (2006). *Implementing the precautionary principle: perspectives and prospects*. Edward Elgar Publishing. https://doi.org/10.4337/9781847201676.00009
- Fisher, M.C., Henk, D.A., Briggs, C.J., Brownstein, J.S., Madoff, L.C., McCraw, S.L. and Gurr, S.J. (2012). 'Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health'. *Nature* 484:186–194. https://doi.org/10.1038/nature10947
- Fisher, M.C. and Garner, T.W. (2007). 'The relationship between the emergence of Batrachochytrium dendrobatidis, the international trade in amphibians and introduced amphibian species'. Fungal Biology Reviews 21:2–9. https://doi.org/10.1016/j.fbr.2007.02.002
- Fisher, M.C., Garner, T.W.J. and Walker, S.F. (2009). 'Global emergence of Batrachochytrium dendrobatidis and amphibian chytridiomycosis in space, time, and host'. *Annual Review of Microbiology* 63:291–310. https://doi.org/10.1146/annurev.

- micro.091208.073435
- Fister, A.S., Landherr, L., Maximova, S.N. and Guiltinan, M.J. (2018). 'Transient expression of CRISPR/Cas9 machinery targeting TcNPR3 enhances defense response in Theobroma cacao'. Frontiers in Plant Science 9:268. https://doi.org/10.3389/fpls.2018.00268
- Flajnik, M.F. (2018). 'A cold-blooded view of adaptive immunity'. *Nature Reviews Immunology* 18:438–453. https://doi.org/10.1038/s41577-018-0003-9
- Fleischer, R.C., James, H.F. and Olson, S.L. (2008). 'Convergent Evolution of Hawaiian and Australo-Pacific Honeyeaters from Distant Songbird Ancestors'. *Current Biology* 18(24):1927–1931. https://doi.org/10.1016/J.CUB.2008.10.051
- Foley, J.A., DeFries, R., Asner, G.P., Barford, C., Bonan, G., Carpenter, S.R., Chapin, F.S., Coe, M.T., Daily, G.C., Gibbs, H.K., Helkowski, J.H., Holloway, T., Howard, E.A., Kucharik, C.J., Monfreda, C., Patz, J.A., Prentice, C., Ramankutty, N. and Snyder, P.K. (2005). 'Global consequences of land use'. *Science* 309(5734):570–574. https://doi.org/10.1126/science.1111772
- Fontaine, M.C., Pease, J.B., Steele, A., Waterhouse, R.M., Neafsey, D.E., Sharakhov, I.V., Jiang, X., Hall, A.B., Catteruccia, F., Kakani, E., Mitchell, S.N., Wu, Y.-C., Smith, H.A., Love, R.R., Lawniczak, M.K., Slotman, M.A., Emrich, S.J., Hahn, M.W. and Besansky, N.J. (2015). 'Extensive introgression in a malaria vector species complex revealed by phylogenomics'. *Science* 347(6217). https://doi.org/10.1126/science.1258524
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (2017). The State of food and agriculture: Leveraging food systems for inclusive rural transformation. https://doi.org/10.18356/1a078735-en
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (2016). Food and Agriculture: Key to achieving the 2030 Agenda for Sustainable Development.
- Food and Drug Administration (FDA) (2017a). Clarification of FDA and EPA Jurisdiction over Mosquito-Related Products. United States.
- Food and Drug Administration (FDA) (2017b). Regulation of intentionally altered genomic DNA in animals. United States.
- Fortini, L.B., Vorsino, A.E., Amidon, F.A., Paxton, E.H. and Jacobi, J.D. (2015). 'Large-scale range collapse of Hawaiian forest birds under climate change and the need 21st century conservation options'. *PloS one* 10(10):e0140389. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144311
- Foster, A. and Pummill, A. (2011). 'Saving the Honeybees: A Synthetic Biology Approach'. Missouri University of Science and Technology.
- Francis (2015). Laudato Si: On Care for our Common Home. Encyclial Letter doi: 10.1017/S000358150009199X
- Frankham, R. (2015). 'Genetic rescue of small inbred populations: meta-analysis reveals large and consistent benefits of gene flow'. Molecular Ecology 24(11):2610–2618. https://doi.org/10.1111/mec.13139
- Friends of the Earth (FOE) (2012). 'The Principles for the Oversight of Synthetic Biology'. *Elsevier*, pp. 1–20. Available at: www.foe.org/news/blog/2012-03-global-coalition-calls-oversight-synthetic-biology.
- Fritsche, S., Poovaiah, C., MacRae, E. and Thorlby, G. (2018). 'A New Zealand Perspective on the Application and Regulation of Gene Editing'. *Frontiers in Plant Science* 9:1323. https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01323
- Fuentes-Pardo, A.P. and Ruzzante, D.E. (2017). 'Whole-genome sequencing approaches for conservation biology: Advantages, limitations and practical recommendations'. *Molecular Ecology* 26(20):5369–5406. https://doi.org/10.1111/mec.14264
- Fuller, L., Marzano, M., Peace, A., Quine, C.P. and Dandy, N. (2016). 'Public acceptance of tree health management: Results of a national survey in the UK'. *Environmental Science & Policy* 59:18–25. https://doi.org/10.1016/j.envsci.2016.02.007
- Gales, N. (2011). 'Humpback whales: status in the southern hemisphere'. *Journal of Cetacean Research and Management* (Special Issue 3). Available at: https://archive.iwc.int/?c=28 International Whaling Commission.
- Galloway, T.S., Cole, M. and Lewis, C. (2017). 'Interactions of microplastic debris throughout the marine ecosystem'. *Nature ecology & evolution* 1(5):116. https://doi.org/10.1038/s41559-017-0116
- Gallup, J. and Sachs, J. (2001). The economic burden of malaria. Supplement to Volume 64(1) of the *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 64(1):85–96. https://doi.org/10.4269/ajtmh.2001.64.85
- Gannon, F. (2001). 'The essential role of peer review'. EMBO reports 2(9):743.
- Gantz, V.M., Jasinskiene, N., Tatarenkova, O., Fazekas, A., Macias, V.M., Bier, E. and James, A.A. (2015). 'Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*'. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences 112(49):E6736-E6743. https://doi.org/10.1073/pnas.1521077112
- Garnett, S.T., Garnett, S.T., Burgess, N.D., Fa, J.E., Fernández-Llamazares, A., Molnár, Z., Robinson, C.J., Watson, J.E.M., Zander, K.K., Austin, B., Brondizio, E.S., Collier, N.F., Duncan, T., Ellis, E., Geyle, H., Jackson, M.V., Jonas, H., Malmer, P., McGowan, B., Sivongxay, A. and Leiper, I. (2018). 'A spatial overview of the global importance of Indigenous lands for conservation'. *Nature Sustainability* 1(7):369–374. https://doi.org/10.1038/s41893-018-0100-6
- Garrett, L. (2013). 'Biology's Brave New World: The Promise and Perils of the Synbio Revolution'. Foreign Affairs, 92(6):28-46.
- Gasco, L., Gai, F., Maricchiolo, G., Genovese, L., Ragonese, S., Bottari, T. and Caruso, G. (2018). 'Sustainable Alternatives for Dietary Fish Oil in Aquafeeds: Actual Situation and Future Perspectives'. In: Feeds for the Aquaculture Sector, pp. 49–61. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77941-6_3
- Gauvry, G. (2015). 'Current Horseshoe Crab Harvesting Practices Cannot Support Global Demand for TAL/LAL: The Pharmaceutical and Medical Device Industries' Role in the Sustainability of Horsehose Crabs' (chapter 7). In: Changing Global Perspectives on Horseshoe Crab Biology, Conservation and Management, pp. 1–599. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19542-1_27
- Gemmell, N.J. and Tompkins, D.M. (2017). 'Gene drives and rodent control: response to Piaggio et al.'. *Trends in Ecology & Evolution* 32(5):314–315. https://doi.org/10.1016/j.tree.2017.03.005
- Genz, A., Brinck, K.W., Berkowitz, P.S. and Jacobi, J.D. (2018). 2017-2018 Palila abundance estimates and trend. Hawai'i Cooperative Studies Unit Technical Report. Hilo.
- German Central Commission of Biological Safety (GCCBS) (2016). *Position statement of the ZKBS on the classification of genetic engineering operations for the production and use of higher organisms using recombinant gene drive systems*. Available at: https://bch.cbd.int/database/record.shtml?documentid=110745
- Ghana EPA, Environment Protection Agency Ghana (2003). Annual report: revised draft. Accra, Ghana.
- Gieryn, T.F. (1999). Cultural boundaries of science: Credibility on the line. University of Chicago Press.
- Gilpin, M.E. and Soulé, M.E. (no date). 'Minimum Viable Populations: Processes of Species Extinction'. In: M.E. Soulé (ed.) Conservation Biology: The Science of Scarcity and Diversity, pp. 19–34. Sunderland, Mass: Sinauer.
- Glen, A.S., Atkinson, R., Campbell, K.J., Hagen, E., Holmes, N.D., Keitt, B.S., Parkes, J.P., Saunders, A., Sawyer, J. and Torres, H. (2013). 'Eradicating multiple invasive species on inhabited islands: the next big step in island restoration?'. *Biological Invasions* 15(12):2589–2603. https://doi.org/10.1007/s10530-013-0495-y
- Globe Newswire (2018). Synthetic Biology Global Markets to Reach \$13.9 Billion by 2022. Available at: https://globenewswire.com/news-release/2018/07/11/1535887/0/en/synthetic-biology-global-markets-to-reach-13-9-billion-by-2022.html (Accessed: 16 July 2018).
- GMO-Free Europe (2016). 'Germany' (GMO Free Regions by Country, 2016). Available at: https://www.gmo-free-regions.org/gmo-free-regions/germany.html (Accessed: 25 July 2018). https://doi.org/10.1080/13669877.2015.1034161
- Goldspiel, H., Newhouse, A.E., Powell, W.A. and Gibbs, J.P. (2018). 'Effects of Transgenic American Chestnut Leaf Litter on Growth and Survival of Wood Frog Larvae'. Restoration Ecology 27(2):371–378. https://doi.org/10.1111/rec.12879
- Goldstein, B., Moses, R., Sammons, N. and Birkved, M. (2017). 'Potential to curb the environmental burdens of American beef consumption using a novel plant-based beef substitute'. *PloS one*, 12(12). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189029
- Gomez, M.A., Lin, Z.D., Moll, T., Chauhan, R.D., Hayden, L., Renninger, K., Beyene, G., Taylor, N.J., Carrington, J.C., Staskawicz, B.J. and Bart, R.S. (2018). 'Simultaneous CRISPR/Cas9-mediated editing of cassava elF4E isoforms nCBP-1 and nCBP-2 reduces cassava brown streak disease symptom severity and incidence'. Plant Biotechnology Journal 17(2):421-434. https://doi.org/10.1111/pbi.12987
- Gong, W., Sinden, J., Braysher, M. and Jones, R. (2009). The economic impacts of vertebrate pests in Australia.
- Good, A. (2018). 'Toward nitrogen-fixing plants'. Science 359(6378):869-870. https://doi.org/10.1126/science.aas8737
- Gorresen, P.M., Camp, R.J., Reynolds, M.H., Woodworth, B.L. and Pratt, T.K. (2009). 'Status and trends of native Hawaiian songbirds'.

 In: T.K. Pratt, C.T. Atkinson, P.C. Banko, J.D. Jacobi and B.L. Woodworth (eds.) Conservation biology of Hawaiian forest birds: implications for island avifauna, pp. 108–136. New Haven, Connecticut, USA: Yale University Press. https://doi.org/10.1525/auk.2010.127.4.956
- Gratwicke, B., Bennett, E.L., Broad, S., Christie, S., Dutton, A., Gabriel, G., Kirkpatrick, C. and Nowell, K. (2008). 'The world can't have

- wild tigers and eat them, too'. Conservation Biology 22(1):222-223. https://doi.org/10.1111/j.1523-1739.2007.00802.x
- Greenspan, S.E., Lambertini, C., Carvalho, T., James, T.Y., Toledo, L.F., Haddad, C.F.B. and Becker, C.G. (2018). 'Hybrids of amphibian chytrid show high virulence in native hosts'. *Scientific Reports* 8(1):9600. https://doi.org/10.1038/s41598-018-27828-w
- Gressel, J. (2002). Molecular biology of weed control. CRC Press.
- Grewal, D.S. (2017). 'Before Peer Production: Infrastructure Gaps and the Architecture of Openness in Synthetic Biology'. *Stanford Technology Law Review* 20(1):143.
- Gross, R.E. (2014). Holy Cow: Would lab-grown meat ever be kosher? Slate2. Available at: http://www.slate.com/articles/technology/future_tense/2014/09/lab_grown_meat_is_it_kosher.html.
- Grunwald, H.A., Gantz, V.M., Poplawski, G., Xu, X.S., Bier, E. and Cooper, K.L. (2018). 'Super-Mendelian inheritance mediated by CRISPR/Cas9 in the female mouse germline'. *bioRxiv*. https://doi.org/10.1101/362558
- Grushkin, D., Kuiken, T. and Millet, P. (2013). Seven Myths & Realities about Do-It-Yourself Biology. Washington, D.C.
- Guan, Z., Schmidt, M., Pei, L., Wei, W. and Ma, K. (2013). 'Biosafety Considerations of Synthetic Biology in the International Genetically Engineered Machine (iGEM) Competition'. *BioScience* 63(1):25–34. https://doi.org/10.1525/bio.2013.63.1.7
- Gumulya, Y., Boxall, N., Khaleque, H.N., Santala, V., Carlson, R.P. and Kaksonen, A.H. (2018). 'In a quest for engineering acidophiles for biomining applications: challenges and opportunities'. *Genes*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 9(2):116. https://doi.org/10.3390/genes9020116
- Gustafson, E.J., de Bruijn, A., Lichti, N., Jacobs, D.F., Sturtevant, B.R., Foster, J., Miranda, B.R. and Dalgleish, H.J. (2017). 'The implications of American chestnut reintroduction on landscape dynamics and carbon storage'. *Ecosphere* 8(4):e01773.
- Hagiwara, D., Takahashi, H., Watanabe, A., Takahashi-Nakaguchi, A., Kawamoto, S., Kamei, K. and Gonoi, T. (2014). 'Whole-Genome Comparison of Aspergillus fumigatus Strains Serially Isolated from Patients with Aspergillosis'. Journal of Clinical Microbiology 52(12):4202–4209. https://doi.org/10.1128/jcm.01105-14
- Hairston, N.A. and Hairston, N.G. (1987). Community ecology and salamander guilds. Cambridge University Press.
- Hajjar, R. and Kozak, R.A. (2015). 'Exploring public perceptions of forest adaptation strategies in Western Canada: Implications for policy-makers'. Forest Policy and Economics 61:59–69.
- Hale, K.A. and Briskie, J.V (2007). 'Decreased immunocompetence in a severely bottlenecked population of an endemic New Zealand bird'. *Animal Conservation* 10(1):2–10. https://doi.org/10.1111/j.1469-1795.2006.00059.x
- Hall, M.R., Kocot, K.M., Baughman, K.W., Fernandez-Valverde, L., Gauthier, M.E.A., Hatleberg, W.L., Krishnan, A., McDougall, C., Motti, C.A., Shoguchi, E., Wang, T., Xiang, X., Zhao, M., Bose, U., Shinzato, C., Hisata, K., Fujie, M., Kanda, M., Cummins, S.F., Satoh, N., Degnan, S.M. and Degnan, B.M. (2017). 'The crown-of-thorns starfish genome as a guide for biocontrol of this coral reef pest'. *Nature* 544:231–234. https://doi.org/10.1038/nature22033
- Hamdan, M.N., Post, M., Ramli, M.A. and Mustafa, A.R. (2018). 'Cultured Meat in Islamic Perspective'. *Journal of Religion and Health*, 57(6):2193–2206. https://doi.org/10.1007/s10943-017-0403-3
- Hammitt, J.K., Wiener, J.B., Swedlow, B., Kall, D. and Zhou, Z. (2005). 'Precautionary regulation in Europe and the United States: a quantitative comparison'. *Risk Analysis: An International Journal* 25(5):1215–1228. https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2005.00662.x
- Hammond, A.M., Kyrou, K., Bruittini, M., North, A., Galizi, R., Karlsson, X., Kranjc, N., Carpi, F.M., D'Aurizio, R., Crisanti, A. and Nolan, T. (2017). 'The creation and selection of mutations resistant to a gene drive over multiple generations in the malaria mosquito'. *PLoS Genetics*, 13(10):1–16. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007039
- $Hanson, \ J. \ (2014). \ \ 'Precautionary \ principle'. \ \textit{Bioethics}. \ \ 4th \ edition. \ \ Macmillan \ \ Reference.$
- Harremoës, P., Gee, D., MacGarvin, M., Stirling, A., Keys, J., Wynne, B. and Vaz, S.G. (2002). Late lessons from early warnings: the precautionary principle 1896-2000. Available at: https://www.eea.europa.eu/publications/environmental_issue_report_2001_22. https://doi.org/10.4324/9781315071985
- Harris, R.N., Brucker, R.M., Walke, J.B., Becker, M.H., Schwantes, C.R., Flaherty, D.C., Lam, B.A., Woodhams, D.C., Briggs, C.J., Vredenburg, V.T. and Minbiole, K.P.C. (2009). 'Skin microbes on frogs prevent morbidity and mortality caused by a lethal skin fungus'. *The ISME Journal* 3(7):818. https://doi.org/10.1038/ismej.2009.27

- Harrison, S.T.L. (2016). 'Biotechnologies that Utilise Acidophiles'. In: *Acidophiles: Life in Extremely Acidic Environments*, pp. 265–284. Caister Academic Press. https://doi.org/10.21775/9781910190333.16
- Hartley, S. and Kokotovich, A. (2017). 'Disentangling risk assessment: new roles for experts and publics'. *Science and the politics of openness*, p. 176. https://doi.org/10.7765/9781526106476.00019
- Harvey-Samuel, T., Ant, T. and Alphey, L. (2017). 'Towards the genetic control of invasive species'. *Biological Invasions* 19(6):1683–1703. https://doi.org/10.1007/s10530-017-1384-6
- Haseloff Lab, University of Cambridge (2018). Synthetic Biology Reports. Available at: http://www.haseloff-lab.org/synbotany/reports/index.html (Accessed: 25 June 2018).
- Hayes, K. (2011). 'Uncertainty and uncertainty analysis methods'. CSIRO.
- Hayes, K.R., Hosack, G.R., Dana, G.V., Foster, S.D., Ford, J.H., Thresher, R., Ickowicz, A., Peel, D., Tizard, M., De Barro, P., Strive, T. and Dambacher, J.M. (2018). 'Identifying and detecting potentially adverse ecological outcomes associated with the release of gene-drive modified organisms'. *Journal of Responsible Innovation* 5(sup1):S139–S158. https://doi.org/10.1080/23299460.20 17.1415585
- Heavey, P. (2017). 'Synthetic Biology: The Response of the Commission of the (Catholic) Bishops' Conferences of the European Community'. Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics 26(2):257–266. https://doi.org/10.1017/s0963180116000852
- Hebert, P.D.N., Cywinska, A. and Ball, S.L. (2003). 'Biological identifications through DNA barcodes'. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 270(1512):313–321. https://doi.org/10.1098/rspb.2002.2218
- Hedrick, P.W. and Garcia-Dorado, A. (2016). 'Understanding inbreeding depression, purging, and genetic rescue'. *Trends in Ecology & Evolution* 31(12):940–952. https://doi.org/10.1016/j.tree.2016.09.005
- Hickerson, C.-A.M., Anthony, C.D. and Walton, B.M. (2017). 'Eastern Red-backed Salamanders regulate top-down effects in a temperate forest-floor community'. *Herpetologica* 73(3):180–189. https://doi.org/10.1655/herpetologica-d-16-00081.1
- Higg Materials Sustainability Index (2018). *Higg Materials Sustainability Index*. Available at: https://msi.higg.org/terms-of-use (Accessed: 16 July 2018).
- Hilbeck, A., Meier, M., Römbke, J., Jänsch, S., Teichmann, H. and Tappeser, B. (2011). 'Environmental risk assessment of genetically modified plants concepts and controversies'. *Environmental Sciences Europe* 23(1):13. https://doi.org/10.1186/2190-4715-23-13
- Hildebrandt, T.B., Hermes, R>, Colleoni, S., Diecke, S., Holtze, S., Renfree, M.B., Stejskal, J., Hayashi, K., Drukker, M., Loi, P., Goritz, F., Lazzari, G. and Galli, C. (2018). 'Embryos and embryonic stem cells from the white rhinoceros'. *Nature Communications* 9(1):2589.
- Hill, J., Copse, C., Leary, S., Stagg, A.J., Williamson, D. and Titball, R.W. (2003). 'Synergistic protection of mice against plague with monoclonal antibodies specific for the F1 and V antigens of Yersinia pestis'. *Infection and Immunity* 71(4):2234–2238. https://doi.org/10.1128/iai.71.4.2234-2238.2003
- Hites, R.A., Foran, J.A., Carpenter, D.O., Hamilton, M.C., Knuth, B.A. and Schwager, S.J. (2004). 'Global assessment of organic contaminants in farmed salmon'. *Science*. 303(5655):226–229. https://doi.org/10.1126/science.1091447
- Hixson, S.M., Shukla, K., Campbell, L.G., Hallett, R.H., Smith, S.M., Packer, L. and Arts, M.T. (2016). 'Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids have developmental effects on the crop pest, the cabbage white butterfly Pieris rapae'. *PloS one*. 11(3):e0152264. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152264
- Hoffman, E., Hanson, J. and Thomas, J. (2012). The Principles for the Oversight of Synthetic Biology.
- Hoffmann, A.A., Montgomery, B.L., Popovici, J., Iturbe-Ormaetxe, I., Johnson, P.H., Muzzi, F., Greenfield, M., Durkan, M., Leong, Y.S., Dong, Y., Cook, H., Axford, J., Callahan, A.G., Kenny, N., Omodei, C., McGraw, E.A., Ryan, P.A., Ritchie, S.A., Turelli, M. and O'Neill, S.L. (2011). 'Successful establishment of Wolbachia in Aedes populations to suppress dengue transmission'. *Nature* 476:454–457. https://doi.org/10.1038/nature10356
- Hoffmann, M., Hilton-Taylor, C., Angulo, A., Böhm, M., Brooks, T.M., Butchart, S.H.M., Carpenter, K.E., Chanson, J., Collen, B., Cox, N.A., Darwall, W.R.T., Dulvy, N.K., Harrison, L.R., Katariya, V., Pollock, C.M., Quader, S., Richman, N.I., Rodrigues, A.S.L., Tognelli, M.F., Vié, J., Aguiar, J.M., Allen, D.J., Allen, G.R., Amori, G., Ananjeva, N.B., Andreone, F., Andrew, P., Ortiz, A.L.A., Baillie, J.E.M., Baldi, R., Bell, B.D., Biju, S.D., Bird, J.P., Black-Decima, P., Blanc, J.J., Bolaños, F., Bolivar-G, W., Burfield, I.J., Burton, J.A., Capper, D.R., Castro, F., Catullo, G., Cavanagh, R.D., Channing, A., Chao, N.L., Chenery, A.M., Chiozza,

- F., Clausnitzer, V., Collar, N.J., Collett, L.C., Collette, B.B., Fernandez, C.F.C., Craig, M.T., Crosby, M.J., Cumberlidge, N., Cuttelod, A., Derocher, A.E., Diesmos, A.C., Donaldson, J.S., Duckworth, J.W., Dutson, G., Dutta, S.K., Emslie, R.H., Farjon, A., Fowler, S., Freyhof, J., Garshelis, D.L., Gerlach, J., Gower, D.J., Grant, T.D., Hammerson, G.A., Harris, R.B., Heaney, L.R., Hedges, S.B., Hero, J., Hughes, B., Hussain, S.A., Icochea M., J., Inger, R.F., Ishii, N., Iskandar, D.T., Jenkins, R.K.B., Kaneko, Y., Kottelat, M., Kovacs, K.M., Kuzmin, S, L., La Marca, E., Lamoreux, J.F., Lau, M.W.N., Lavilla, E.O., Leus, K., Lewison, R.L., Lichtenstein, G., Livingstone, S.R., Lukoschek, V., Mallon, D.P., McGowan, P.J.K., McIvor, A., Moehlman, P.D., Molur, S., Alonso, A.M., Musick, J.A., Nowell, K., Nussbaum, R.A., Olech, W., Orlov, N.L., Papenfuss, T.J., Parra-Olea, G, Perrin, W.F., Polidoro, B.A., Pourkazemi, M., Racey, P.A., Ragle, J.S., Ram, M., Rathbun, G., Reynolds, R.P., Rhodin, A.G.J., Richards, S.J., Rodríguez, L.O., Ron, S.R., Rondinini, C., Rylands, A.B., de Mitcheson, Y.S., Sanciangco, J.C., Sanders, K.L., Santos-Barrera, G., Schipper, J., Self-Sullivan, C., Shi, Y, Shoemaker, A., Short, F.T., Sillero-Zubiri, C., Silvano, D.L., Smith, K.G., Smith, A.T., Snoeks, J., Stattersfield, A.J., Symes, A.J., Taber, A.B., Talukdar, B.K., Temple, H.J., Timmins, R., Tobias, J.A., Tsytsulina, K., Tweddle, D., Ubeda, C., Valenti, S.V., van Dijk, P.P., Veiga, L.M., Veloso, A., Wege, D.C., Wilkinson, M., Williamson, E.A., Xie, F., Young, B.E., Akçakaya, H.R., Bennun, L., Blackburn, T.M., Boitani, L., Dublin, H.T., da Fonseca, G.A.B., Gascon, C., Lacher Jr., T.E., Mace, G.M., Mainka, S.A., McNeely, J.A., Mittermeier, R.A., Reid, G.M., Rodriguez, J.P., Rosenberg, A.A., Samways, M.J., Smart, J., Stein, B.A. and Stuart, S. (2010). 'The impact of conservation on the status of the world's vertebrates'. Science 330(6010):1503-1509. https://doi.org/10.1126/science.1194442
- Holman, C.M. (2014). 'Developments in synthetic biology are altering the IP imperatives of biotechnology'. *Vanderbilt J. Ent. & Tech. L.* 17:385.
- Holtzman, L. and Gersbach, C.A. (2018). 'Editing the Epigenome: Reshaping the Genomic Landscape'. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 19:43–71. https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021632
- Hooper, D.U., Adair, E.C., Cardinale, B.J., Byrnes, J.E., Hungate, B.A., Matulich, K.L., Gonzalez, A., Duffy, J.E., Gamfeldt, L. and O'Connor, M.I. (2012). 'A global synthesis reveals biodiversity loss as a major driver of ecosystem change'. *Nature* 486(7401):105.
- Hopper, K.R., Britch, S.C. and Wajnberg, E. (2006). 'Risks of interbreeding between species used in biological control and native species, and methods for evaluating their occurrence and impact'. In: F. Bigler, D. Babendreier and U. Kuhlmann (eds.) *Environmental impact of invertebrates for biological control of arthropods: methods and risk assessment*, pp. 78–97. Wallingford: CABI. https://doi.org/10.1079/9780851990583.0078
- Hou, L., Cui, Y., Li, X., Chen, W., Zhang, Z., Pang, X. and Li, Y. (2018). 'Genetic Evaluation of Natural Populations of the Endangered Conifer Thuja koraiensis Using Microsatellite Markers by Restriction-Associated DNA Sequencing'. *Genes* 9(4):218. https://doi.org/10.3390/genes9040218
- Howald, G., Donlan, C.J., Galvan, J.P., Russell, J.C., Parkes, J., Samaniego, A., Wang, Y., Veitch, D., Genovesi, P., Pascal, M., Saunders, A. and Tershy, B. (2007). 'Invasive rodent eradication on islands'. *Conservation Biology* 21(5):1258–1268.
- Howard, J.G., Lynch, C., Santymire, R.M., Marinari, P.E. and Wildt, D.E. (2016). 'Recovery of gene diversity using long-term cryopreserved spermatozoa and artificial insemination in the endangered black-footed ferret'. *Animal Conservation* 19(2):102–111. https://doi.org/10.1111/acv.12229
- Hughes, T.P., Anderson, K.D., Connolly, S.R., Heron, S.F., Kerry, J.T., Lough, J.M., Baird, A.H., Baum, J.K., Berumen, M.L., Bridge, T.C., Claar, D.C., Eakin, C.M., Gilmour, J.P., Graham, N.A.J., Harrison, H., Hobbs, J.A., Hoogenboom, M., Lowe, R.J., McCulloch, M.T., Pandolfi, J.M., Pratchett, M., Schoepf, V., Torda, G. and Wilson, S.K. (2018). 'Spatial and temporal patterns of mass bleaching of corals in the Anthropocene'. Science 359(6371):80–83.
- Hulme, P.E. (2014). 'Invasive species challenge the global response to emerging diseases'. *Trends in Parasitology* 30(6):267–270. https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.03.005
- Hunter, P. (2016). 'The potential of molecular biology and biotechnology for dealing with global warming: The biosciences will have to play a leading role in developing new technologies for mitigating the impact of greenhouse gas emissions'. *EMBO reports* 17:946–948. https://doi.org/10.15252/embr.201642753
- IASC (2016). Invasive Species Impacts on Infrastructure. Washington, D.C.
- International Genetically Engineered Machine Foundation (iGEM) (2017). Safety Policies. Available at: http://2017.igem.org/Safety/Policies (Accessed: 25 July 2018).
- International Genetically Engineered Machine (iGEM) (2017). Registry of Standard Biological Parts. Available at: http://igem.org/Registry (Accessed: 31 December 2017).
- International Genetically Engineered Machine Foundation (iGEM) (2018). iGEM Previous Competitions. Available at: http://igem.org/

- Previous_Competitions. https://doi.org/10.1142/9789814579551_0008
- International Genetically Engineered Machine (iGEM) Foundation (2018). iGEM Human Practices. Available at: http://igem.org/Human_ Practices (Accessed: 16 July 2018). https://doi.org/10.1142/9789814579551_0008
- Ikeda, M., Matsuyama, S., Akagi, S., Ohkoshi, K., Nakamura, S., Minabe, S., Kimura, K. and Hosoe, M. (2017). 'Correction of a Disease Mutation using CRISPR/Cas9-assisted Genome Editing in Japanese Black Cattle'. *Scientific Reports* 7(1):17827. https://doi.org/10.1038/s41598-017-17968-w
- Impossible Foods (2018). Impossible Foods. Available at: https://impossiblefoods.com/.
- International Centre of Insect Physiology and Ecology (2018). Push-Pull IPM Technology.
- International Civil Society Working Group on Synthetic Biology (2011). A Submission to the Convention on Biological Diversity's Subsidiary Body on Scientific, Technical and Technological Advice (SBSTTA) on the Potential Impacts of Synthetic Biology on the Conservation and Use of Synthetic Biology. https://doi.org/10.1002/9780470977873.ch14
- Intergovernmental Science Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services (IPBES) (2016a). IPBES Assessment Report on Pollinators, Pollination and Food Production: Summary for Policymakers. https://doi.org/10.3724/sp.j.1003.2012.02144
- Intergovernmental Science Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services (IPBES) (2016b). Summary for policymakers of the assessment report on the Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services on pollinators, pollination and food production. Bonn. https://doi.org/10.3724/sp.j.1003.2012.02144
- International Union for Conservation of Nature (IUCN) (2000). *IUCN Guidelines for the Prevention of Biodiversity Loss Caused by Alien Invasive Species*. Gland, Switzerland: IUCN. https://portals.iucn.org/library/node/12673
- International Union for Conservation of Nature (IUCN) (2014). *A quarter of sharks and rays threatened with extinction*. Available at: https://www.iucn.org/content/quarter-sharks-and-rays-threatened-extinction (Accessed: 16 July 2018).
- International Union for Conservation of Nature (IUCN) (2016). *The Honolulu Challenge on Invasive Alien Species*. Available at: https://www.iucn.org/theme/species/our-work/invasive-species/honolulu-challenge-invasive-alien-species (Accessed: 29 June 2018). https://doi.org/10.6027/tn2015-517
- International Union for Conservation of Nature (IUCN) (2017). *IUCN Red List of Threatened Species Summary Statistics*. Available at: www.iucnredlist.org/about/summary-statistics.
- International Union for Conservation of Nature (IUCN) (2018). *The IUCN Red List of Threatened Species. Version 2018-1.* Available at: http://www.iucnredlist.org (Accessed: 1 August 2018).
- International Union for Conservation of Nature Species Survival Commission (IUCN SSC) (2016). *IUCN SSC Guiding Principles on Creating Proxies of Extinct Species for Conservation Benefit*. Gland, Switzerland. https://doi.org/10.1603/ice.2016.107949
- International Union for Conservation of Nature Species Survival Commission (IUCN SSC) Antelope Specialist Group (2013). *Oryx leucoryx. The IUCN Red List of Threatened Species 2013.* https://doi.org/10.2305/iucn.uk.2011-1.rlts.t15569a4824960.e
- International Union for Conservation of Nature (IUCN) World Conservation Congress (2000). WCC 2000 RES 031 Genetically Modified Organisms and Biodiversity. Available at: https://portals.iucn.org/library/node/44546 (Accessed: 28 November 2018).
- International Union for Conservation of Nature (IUCN) World Conservation Congress (2004). RES 3.007 A moratorium on the further release of Genetically Modified Organisms (GMOs). Available at: https://portals.iucn.org/library/sites/library/files/resrecfiles/WCC_2004_RES_7_EN.pdf (Accessed: 16 July 2018).
- International Union for Conservation of Nature (IUCN) World Conservation Congress (2004). RES 3.008 Genetically Modified Organisms (GMOs) and biodiversity. Available at: https://portals.iucn.org/library/sites/library/files/resrecfiles/WCC_2004_RES_8_EN.pdf (Accessed: 16 July 2018).
- Iqbal, Z., Sattar, M.N. and Shafiq, M. (2016). 'CRISPR/Cas9: a tool to circumscribe cotton leaf curl disease'. Frontiers in Plant Science 7:475. https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00475
- lshii, T. and Araki, M. (2017). 'A future scenario of the global regulatory landscape regarding genome-edited crops'. *GM Crops and Food*, 8(1):44–56. https://doi.org/10.1080/21645698.2016.1261787
- Ito, R., Mustapha, M.M., Tomich, A.D., Callaghan, J.D., McElheny, C.L., Mettus, R.T., Shan, R.M.Q., Sluis-Cremer, N. and Doi, Y. (2017). 'Widespread fosfomycin resistance in Gram-negative bacteria attributable to the chromosomal *fosA* gene'. *mBio* 8(4). https://doi.org/10.1128/mbio.00749-17

- Jacobs, D.F., Dalgleish, H.J. and Nelson, C.D. (2013). 'A conceptual framework for restoration of threatened plants: the effective model of American chestnut (Castanea dentata) reintroduction'. New Phytologist 197(2):378–393. https://doi.org/10.1111/nph.12020
- James, S., Collins, F.H., Welkhoff, P.A., Emerson, C., Godfray, H.C.J., Gottlieb, M., Greenwood, B., Lindsay, S.W., Mbogo, C.M., Okumu, F.O., Quemada, H., Savadogo, M., Singh, J.A., Tountas, K.H. and Toure, Y.T. (2018). 'Pathway to Deployment of Gene Drive Mosquitoes as a Potential Biocontrol Tool for Elimination of Malaria in Sub-Saharan Africa: Recommendations of a Scientific Working Group'. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 98(6 Suppl):1-49. https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0083
- Jasanoff, S. (2003). 'Technologies of humility: Citizen participation in governing science'. Minerva 41(3):223-244.
- Jasny, B.R., Chin, G., Chong, L. and Vignieri, S. (2011). 'Again, and again, and again...'. American Association for the Advancement of Science.
- Jaynes, R. (1964). 'Interspecific Crosses in the Genus Castanea'. Silvae Genetica 13:146-154.
- Jensen, K.K., Gamborg, C., Madsen, K.H., Jorgensen, R.B., von Krauss, M.K., Folker, A.P. and Sandoe, P. (2003). 'Making the EU "Risk Window" transparent: The normative foundations of the environmental risk assessment of GMOs'. *Environmental Biosafety Research* 2(3):161–171. https://doi.org/10.1051/ebr:2003011
- Jepson, P.R. and Arakelyan, I. (2017). 'Developing publicly acceptable tree health policy: public perceptions of tree-breeding solutions to ash dieback among interested publics in the UK'. Forest Policy and Economics 80:167–177. https://doi.org/10.1016/j. forpol.2017.03.002
- Jerez, C.A. (2017). 'Biomining of metals: how to access and exploit natural resource sustainably'. *Microbial biotechnology* 10(5):1191–1193. https://doi.org/10.1111/1751-7915.12792
- Jiang, C.-J., Shimono, M., Maeda, S., Inoue, H., Mori, M., Hasegawa, M., Sugano, S. and Takatsuji, H. (2009). 'Suppression of the rice fatty-acid desaturase gene OsSSI2 enhances resistance to blast and leaf blight diseases in rice'. *Molecular Plant-Microbe Interactions* 22(7):820–829. https://doi.org/10.1094/mpmi-22-7-0820
- Johnson, J.A., Altwegg, R., Evans, D.M., Ewen, J.G. and Gordon, I.J. (2016). 'Is there a future for genome-editing technologies in conservation?'. *Animal Conservation* 19(2):97–101.
- Jones, H.P., Holmes, N.D., Butchart, S.H.M., Tershy, B.R., Kappes, P.J., Corkery, I., Aguirre-Munoz, A., Armstrong, D.P., Bonnaud, E., Burbidge, A.A., Campbell, K., Courchamp, F., Cowan, P.E., Cuthbert, R.J., Ebbert, S., Genovesi, P., Howald, G.R., Keitt, B.S., Kress, S.W., Miskelly, C.M., Oppel, S., Poncet, S., Rauzon, M.J., Rocamora, G., Russell, J.C., Samaniego-Herera, A., Seddon, P.J., Spatz, D.R., Towns, D.R. and Croll, D.A. (2016). 'Invasive mammal eradication on islands results in substantial conservation gains'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113(15):4033–4038.
- Jones, K.R., Venter, O., Fuller, R.A., Allan, J.R., Maxwell, S.L., Negret, P.J. and Watson J.E.M. (2018). 'One-third of global protected land is under intense human pressure'. *Science* 360(6390):788–791.
- Joseph, K. and Nithya, N. (2009). 'Material flows in the life cycle of leather'. *Journal of Cleaner Production* 17:676–682. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2008.11.018
- Judge, S., Gaudioso, J.M., Hsu, B.H., Camp, R.J. and Hart, P. (2018). Pacific Island Landbird Monitoring Annual Report, Haleakalā National Park and East Maui Island, 2017. Natural Resource Technical Report NPS/PACN/NRTR—2018/xxx. Fort Collins, Colorado.
- Junges, C. M., Maglianese, M., Lajmanovich, R.C., Peltzer, P.M. and Attademo, A.M., (2017). 'Acute Toxicity and Etho-toxicity of Three Insecticides Used for Mosquito Control on Amphibian Tadpoles'. *Water, Air, & Soil Pollution* 228(4). https://doi.org/10.1007/s11270-017-3324-6
- Jurkowski, T.P., Ravichandran, M. and Stepper, P. (2015). 'Synthetic epigenetics—towards intelligent control of epigenetic states and cell identity'. *Clinical epigenetics* 7(1):18. https://doi.org/10.1186/s13148-015-0044-x
- KaramiNejadRanjbar, M., Eckermann, K.N., Ahmed, H.M.M., Sanchez, C., H.M., Dippel, S., Marshall, J.M. and Wimmer, E.A. (2018). 'Consequences of resistance evolution in a Cas9-based sex conversion-suppression gene drive for insect pest management'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115(24):6189–6194. https://doi.org/10.1073/pnas.1713825115.
- Kayal, M., Vercelloni, J., de Loma, T.L., Bosserelle, P., Chancerelle, Y., Geoffroy, S., Stievenart, C., Michonneau, F., Penin, L., Planes, S. and Adjeroud, M. (2012). 'Predator crown-of-thorns starfish (*Acanthaster planci*) outbreak, mass mortality of corals, and cascading effects on reef fish and benthic communities'. *PloS one* 7(10):e47363. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047363

- Kazana, V., Tsourgiannis, L., lakovoglou, V., Stamatiou, C., ALexandrov, A., Araujo, S., Bogdan, S., Bozic, G., Brus, R., Bossinger G., Boutsimea, A., Celepirovic, N., Cvrckova, H., Fladung, M., Ivankovic, M., Kazaklis, A., Koutsona, P., Luthar, Z., Machova, P., Mala, J., Mara, K., Mataruga, M., Moravcikova, J., Paffetti, D., Paiva, J.A.P., Raptis, D., Sanchez, C., Sharry, S., Salaj, T., Sijacic/Nikolic, M., Tel Zur, N., Tsvetkov, I., Vettori, C. and Vidal, N. (2015). 'Public attitudes towards the use of transgenic forest trees: a cross-country pilot survey'. iForest-Biogeosciences and Forestry 9(2):344.
- Kelle, A. (2009). 'Ensuring the security of synthetic biology-towards a 5p governance strategy'. Systems and Synthetic Biology 3(1):85–90. https://doi.org/10.1007/s11693-009-9041-8
- Kellogg, S.T., Chatterjee, D.K. and Chakrabarty, A.M. (1981). 'Plasmid-assisted molecular breeding: new technique for enhanced biodegradation of persistent toxic chemicals'. Science 214(4525):1133–1135. https://doi.org/10.1126/science.7302584
- Kelly, J., Sadeghieh, T. and Adeli, K. (2014). 'Peer review in scientific publications: benefits, critiques, & a survival guide'. *EJIFCC* 25(3):227.
- Kerr, J. and Landry, J. (2017). Pulse of the Fashion Industry.
- Kershen, D.L. (2015). 'Sustainability Council of New Zealand Trust v. The Environmental Protection Authority: Gene editing technologies and the law'. *GM Crops & Food* 6(4):216–222. https://doi.org/10.1080/21645698.2015.1122859
- Keulartz, J. and van den Belt, H. (2016). 'DIY-Bio-economic, epistemological and ethical implications and ambivalences'. *Life Sciences, Society and Policy* 12(1):7. https://doi.org/10.1186/s40504-016-0039-1
- Keung, A.J., Joung, J.K., Khalil, A.S. and Collins, J.J. (2015). 'Chromatin regulation at the frontier of synthetic biology'. *Nature Reviews Genetics* 16(3):159. https://doi.org/10.1038/nrg3900
- Killeen, G.F., Tatarsky, A., Diabate, A., Chaccour, C.J., Marshall, J.M., Okumu, F.O., Brunner, S., Newby, G., Williams, Y.A., Malone, D., Tusting, L.S. and Gosling, R.D. (2017). 'Developing an expanded vector control toolbox for malaria elimination'. *BMJ Global Health* 2(2):e000211. https://doi.org/10.1136/bmjgh-2016-000211
- Kinchy, A. (2012). Seeds, science, and struggle: The global politics of transgenic crops. MIT Press.
- Kingiri, A.N. and Hall, A. (2012). 'The Role of Policy Brokers: The Case of Biotechnology in Kenya'. Review of Policy Research 29(4):492–522. https://doi.org/10.1111/j.1541-1338.2012.00573.x
- Kittinger, J.N., Teneva, L.T., Koike, H., Stamoulis, K.A., Kittinger, D.S., Oleson, K.L.L., Conklin, E., Gomes, M., Wilcox, B. and Friedlander, A.M. (2015). 'From reef to table: social and ecological factors affecting coral reef fisheries, artisanal seafood supply chains, and seafood security'. *PloS one* 10(8). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123856
- Klein, R., Tischler, J.S., Muhling, M. and Schlomann, M. (2013). 'Bioremediation of mine water'. In: *Geobiotechnology I*, pp. 109–172. Springer. https://doi.org/10.1007/10_2013_265
- Kleinman, D.L. and Vallas, S.P. (2006). 'Contradiction in convergence: Universities and industry in the biotechnology field'. In: *The new political sociology of science: Institutions, networks, and power*, pp. 35–62. The University of Wisconsin Press Madison, WI.
- Kleinschmidt, I., Bradley, J., Knox, T.B., Mnzava, A.P., Kafy, H.T., Mbogo, C., Ismail, B.A., Bigoga, J.D., Adechoubou, A., Raghavendra, K., Cook, J., Malik, E.M., Nkuni, Z.J., Macdonald, M., Bayoh, N., Ochomo, E., Fondjo, E., Awono-Ambene, H.P., Etang, J., Akogbeto, M., Bhatt, R.M., Chourasia, M.K., Swain, D.I., Kinyari, T., Subramaniam, K., Massougbodji, A., Oke-Sopoh, M., Ogouyemi-Hounto, A., Kouambeng, C., Abdin, M.S., West, P., Elmardi, K., Cornelie, S., Corbel, V., Valecha, N., Mathenge, E., Kamau, L., Lines, J. and Donnelly, M.J. (2018). 'Implications of insecticide resistance for malaria vector control with long-lasting insecticidal nets: a WHO-coordinated, prospective, international, observational cohort study'. *The Lancet Infectious Diseases* 18(6):640–649. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30172-5
- Klocko, A.L., Lu, H., Magnuson, A., Brunner, A.M., MA, C. and Strauss, S.H. (2018). 'Phenotypic expression and stability in a large-scale field study of genetically engineered poplars containing sexual containment transgenes'. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 6:100. https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00100
- Knight, G. M., Dharan, N.J., Fox, G.J., Stennis, N., Zwerling, A., Khurana, R. and Dowdy, D.W. (2016). 'Bridging the gap between evidence and policy for infectious diseases: How models can aid public health decision-making'. *International Journal of Infectious Diseases* 42:17–23. https://doi.org/10.1016/j.iijid.2015.10.024
- Knorr-Cetina, K. (1999). Epistemic cultures: How the sciences make knowledge. Cambridge, Mass: Harvard University Press.
- Kofler, N., Collins, J.P., Kuzma, J., Marris, E., Esvelt, K., Nelson, M.P., Newhouse, A., Rothschild, L.J., Vigliotti, V.S., Semenov, M., Jacobsen, R., Dahlman, J.E., Prince, S., Caccone, A, Brown, T. and Schmitz, O.J. (2018). 'Editing nature: Local roots of global

- governance'. Science 362(6414):527-529. https://doi.org/10.1126/science.aat4612
- Kokotovich, A.E. (2014). 'Delimiting the Study of Risk: Exploring Values and Judgment in Conflicting GMO Ecological Risk Assessment Guidelines'. In: Contesting Risk: Science, Governance and the Future of Plant Genetic Engineering, pp. 13–67. Dissertation, University of Minnesota. http://hdl.handle.net/11299/168257
- Kolbert, E. (2014). The Sixth Extinction: An Unnatural History. New York: Henry Holt and Company.
- Kolodziejczyk, B. (2017). *Do-it-yourself biology shows safety risks of an open innovation movement, Techtank*. Available at: https://www.brookings.edu/blog/techtank/2017/10/09/do-it-yourself-biology-shows-safety-risks-of-an-open-innovation-movement/.
- de Koning, A.P.J., Gu, W., Castoe, T.A., Batzer, M.A. and Pollock, D.D. (2011). 'Repetitive Elements May Comprise Over Two-Thirds of the Human Genome'. *PLoS Genetics* 7(12):e1002384. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002384
- Koplow, D.A. (2004). 'Deliberate Extinction: Whether to Destroy the Last Smallpox Virus'. Suffolk University Law Review 37:1–50. https://doi.org/10.1525/sp.2007.54.1.23
- Krend, K.L. (2011). 'Avian malaria on Oahu: Disease ecology, population genetics, and the evolution of resistance in Oahu Amakihi'.

 Dissertation, University of Hawai'i, Manoa.
- Krimsky, S. (2004). Science in the private interest: Has the lure of profits corrupted biomedical research? Rowman & Littlefield.
- Krimsky, S. (2013). 'Do financial conflicts of interest bias research? An inquiry into the "funding effect" hypothesis'. Science, Technology, & Human Values 38(4):566–587. https://doi.org/10.1177/0162243912456271
- Krisfalusi-Gannon, J., Ali, W., Dellinger, K., Robertson, L., Brady, T.E., Goddard, M.K.M., Tinker-Kulberg, R., Kepley, C.L. and Dellinger, A.L. (2018). 'The Role of Horseshoe Crabs in the Biomedical Industry and Recent Trends Impacting Species Sustainability'. Frontiers in Marine Science 5(June):1–13. https://doi.org/10.3389/fmars.2018.00185
- Kuhn, T. S. (1970). The structure of scientific revolutions, 2nd ed. Chicago: University of Chicago Press.
- Kuiken, T. (2016). 'Governance: Learn from DIY biologists'. Nature 531/7593):167-168. https://doi.org/10.1038/531167a
- Kuiken, T. (2017). DARPA's Synthetic Biology Initiatives Could Militarize the Environment: Is that something we're comfortable with?, Slate. Available at: http://www.slate.com/articles/technology/future_tense/2017/05/what_happens_if_darpa_uses_synthetic_biology_to_manipulate_mother_nature.html.
- Kumar, S. and Rai, A. (2006). 'Synthetic biology: The intellectual property puzzle'. Texas Law Review 85:1745.
- Kumar, S. and Rai, A. (2007). 'Synthetic biology: The intellectual property puzzle'. Texas Law Review 85:1745.
- Kungulovski, G. and Jeltsch, A. (2016). 'Epigenome editing: state of the art, concepts, and perspectives'. *Trends in Genetics* 32(2):101–113. https://doi.org/10.1016/j.tig.2015.12.001
- Kupferschmidt, K. (2018). 'Biologists raise alarm over changes to biopiracy rules'. Science 361(6397):14–14. https://doi.org/10.1126/science.361.6397.14
- Kuzma, J. (2016). 'Reboot the debate on genetic engineering: arguments about whether process or product should be the focus of regulation are stalling progress'. *Nature* 531(7593):165–168. https://doi.org/10.1038/531165a
- Kyrou, K., Hammond, A.M., Galizi, R., Kranjc, N., Burt, A., Beaghton, A.K. Nolan, T. and Crisanti, A. (2018). 'A CRISPR–Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes'. *Nature biotechnology* 36:1062–1066. https://doi.org/10.1038/nbt.4245
- Laird, S.A. and Wynberg, R.P. (2018). A Fact-Finding and Scoping Study on Digital Sequence Information on Genetic Resources in the Context of the Convention on Biological Diversity and the Nagoya Protocol. Montreal.
- Lan, X., Yao, Z., Zhou, Y., Shang, J., Lin, H., Nuss, D.L. and Chen, B. (2008). 'Deletion of the cpku80 gene in the chestnut blight fungus, *Cryphonectria parasitica*, enhances gene disruption efficiency'. *Current Genetics* 53(1):59–66. https://doi.org/10.1007/s00294-007-0162-x
- Lander, E.S. (2015). 'Brave new genome'. New England Journal of Medicine 373(1):5-8. https://doi.org/10.1056/NEJMp1506446
- Langfeldt, L. (2006). 'The policy challenges of peer review: managing bias, conflict of interests and interdisciplinary assessments'. Research Evaluation 15(1):31–41. https://doi.org/10.3152/147154406781776039
- LaPointe, D.A., Atkinson, C.T. and Jarvi, S.I. (2009). 'Managing disease'. In: T. K. Pratt, C. T. Atkinson, P. C. Banko, J. D. Jacobi and B. L.

- Woodworth (eds.) Conservation biology of Hawaiian forest birds, pp. 405-424. New Haven, CT: Yale University Press.
- LaPointe, D.A., Atkinson, C.T. and Samuel, M.D. (2012). 'Ecology and conservation biology of avian malaria'. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1249(1):211–226. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06431.x
- Lautenbach, S., Seppelt, R., Liebscher, J. and Dormann, C.F. (2012). 'Spatial and Temporal Trends of Global Pollination Benefit'. *PLoS one* 7(4):e35954. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035954 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035954
- Lawson, C. and Adhikari, K. (2018). *Biodiversity, Genetic Resources and Intellectual Property*. Routledge. https://doi.org/10.4324/9781315098517
- Leduc, S. (1912). Études de biophysique, 2. Paris: A. Poinat.
- Lee, J.H. and Pijut, P.M. (2017). 'Adventitious shoot regeneration from in vitro leaf explants of *Fraxinus nigra*'. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)* 130(2):335–343. https://doi.org/10.1007/s11240-017-1228-1
- Lentzos, F. (2015). 'Synthetic Biology's Defence Dollars: Signals and Perceptions'. *PLOS Synbio Community*. Available at: https://blogs.plos.org/synbio/2015/12/24/synthetic-biologys-defence-dollars-signals-and-perceptions/.
- Lentzos, F. (2016). 'Biology's Misuse Potential'. Connections: The Quarterly Journal 15(2):48-64.
- Levin, R.A., Voolstra, C.R., Agarwal, S., Steinberg, P.D., Suggett, D.J. and van Oppen, M.J.H. (2017). 'Engineering strategies to decode and enhance the genomes of coral symbionts'. *Frontiers in Microbiology* 8:1220. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01220
- Lewin, H.A., Robinson, G.E., Kress, W.J., Baker, W.J., Coddington, J., Crandall, K.A., Durbin, R., Edwards, S.V., Forest, R., Gilbert, T.P., Goldstein, M.M., Grigoriev, I.V., Hackett, K.J., Haussler, D., Jarvis, E.D., Johnson, W.E., Patrinos, A., Richards, S., Castilla-Rubio, J.C., van Sluys, M-A., Soltis, P.S., Yang, H. and Zhang, G. (2018). 'Earth BioGenome Project: Sequencing life for the future of life'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115(17):4325–4333. https://doi.org/10.1073/pnas.1720115115
- Liao, W., Atkinson, C.T., LaPointe, D.A. and Samuel, M.D. (2017). 'Mitigating future avian malaria threats to Hawaiian forest birds from climate change'. *PloS one* 12(1). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168880
- Littin, K.E., Mellor, D.J., Warburton, B. and Eason, C.T. (2004). 'Animal welfare and ethical issues relevant to the humane control of vertebrate pests'. New Zealand Veterinary Journal 52(1):1–10. https://doi.org/10.1080/00480169.2004.36384
- Liu, J., Hull, V., Batistella, M., DeFries, R., Dietz, T., Fu, F., Hertel, T.W., Izaurralde, R.C., Lambin, E.F., Li, S., Martinelli, L.A., McConnell, W.J., Moran, E.F., Naylor, R., Ouyang, Z., Polenske, K.R., Reenberg, A., de Miranda Rocha, G., Simmons, C.S., Verburg, P.H., Vitousek, P.M., Zhang, F. and Zhu, C. (2013). 'Framing sustainability in a telecoupled world'. *Ecology and Society* 18(2). https://doi.org/10.5751/ES-05873-180226
- Liu, J., Mooney, H., Hull, V., Davis, S.J., Gaskell, J., Hertel, T., Lubchenco, J., Seto, K.C., Gleick, P., Kremen, C. and Shuxin, L. (2015). 'Systems integration for global sustainability'. Science 347(6225):1258832. https://doi.org/10.1126/science.1258832
- Liu, W., Ren, J., Zhang, J., Song, X., Liu, S., Chi, X., Chen, Y., Wen, Z. and Li, J. (2017). 'Identification and characterization of a neutralizing monoclonal antibody that provides complete protection against *Yersinia pestis*'. *PloS one* 12(5). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177012
- Longino, H.E. (1990). Science as social knowledge: Values and objectivity in scientific inquiry. Princeton University Press.
- de Lorenzo, V. (2008). 'Systems biology approaches to bioremediation'. *Current Opinion in Biotechnology* 19(6):579–589. https://doi. org/10.1016/j.copbio.2008.10.004
- Louv, R. (2008). Last child in the woods: Saving our children from nature-deficit disorder. Algonquin books.
- Lowe, S., Browne, M. Boudjelas, S. and De Poorter, M. (2000). 100 of the world's worst invasive alien species: a selection from the global invasive species database. Invasive Species Specialist Group Auckland.
- Ludlow, K., Smyth, S.J. and Falck-Zepeda, J. (eds.) (2014). Socio-Economic Considerations in Biotechnology Regulation. New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9440-9
- Lyman, E. and Wold, C. (2013). A CITES reference manual.
- Macnaghten, P., Owen, R., Stilgoe, J., Wynne, B., Azevedo, A., de Campos, A., Chilvers, J., Dagnino, C.R., di Giulio, G., Frow, E., Garvey, B., Groves, C., Hartley, S., Knobel, M., Kobayaski, E., Lehtonen, M., Lezaun, J., Mello, L., Monteiro, M., Pamplona da Costa, J., Rigolin, C., Fondani, B., Staykova, M., Taddei, R., Till, C., Tyfield, D., Wilford, S. and Velho, L. (2014). 'Responsible

- innovation across borders: tensions, paradoxes and possibilities'. *Journal of Responsible Innovation* 1(2):191–199. https://doi. org/10.1080/23299460.2014.922249
- Maier, J.A.H., Möhrle, R. and Jeltsch, A. (2017). 'Design of synthetic epigenetic circuits featuring memory effects and reversible switching based on DNA methylation'. *Nature Communications* 8:15336. https://doi.org/10.1038/ncomms15336
- Mains, J.W., Breisfoard, C.L., Rose, R.I. and Dobson, S.L. (2016). 'Female adult *Aedes albopictus* suppression by *Wolbachia*-infected male mosquitoes'. *Scientific Reports* 6:33846. https://doi.org/10.1038/srep33846
- Maloney, T., Phelan, R. and Simmons, N. (2018). Saving the horseshoe crab: A synthetic alternative to horseshoe crab blood for endotoxin detection. PLoS Biol 16(10): e2006607. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006607
- Manfredo, M.J., Bruskotter, J.T., Teel, T.L., Fulton, D., Schwartz, S.H., Arlinghaus, R., Oishi, S., Uskul, A.K. Redford, K., Kitayama, S. and Sullivan, L. (2017). 'Why social values cannot be changed for the sake of conservation'. *Conservation Biology* 31(4):772–780. https://doi.org/10.1111/cobi.12855
- De March, B.G.E., de Wit, C.A. and Muir, D.C.G. (1998). 'Persistent organic pollutants'. *AMAP Assessment Report: Arctic Pollution Issues*. Arctic Monitoring and Assessment Programme Oslo, Norway, pp. 183–371.
- Marchant, G.E. (2003). 'From general policy to legal rule: aspirations and limitations of the precautionary principle'. *Environmental Health Perspectives*. National Institute of Environmental Health Science, 111(14):1799.
- Marsden, C.D., Ortega-Del Vecchyo, D., O'Brien, D.P., Taylor, J.F., Ramirez, O., Vila, C., Marques-Bonet, T., Schnabel, R.D., Wayne, R.K. and Lohmueller, K.E. (2016). 'Bottlenecks and selective sweeps during domestication have increased deleterious genetic variation in dogs'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113(1):152–157. https://doi.org/10.1073/pnas.1512501113
- Marshall, A. (2014). 'Drought-tolerant varieties begin global march'. Nature Biotechnlogy 32, 308. https://doi.org/10.1038/nbt.2875
- Marshall, J. M. (2009). 'The effect of gene drive on containment of transgenic mosquitoes'. *Journal of Theoretical Biology* 258(2):250–265. https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2009.01.031
- Marshall, J. M. and Hay, B. A. (2012). 'Confinement of gene drive systems to local populations: a comparative analysis'. *Journal of Theoretical Biology* 294:153–171. https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2011.10.032
- Martel, A., Spitzen-van der Sluijs, A., Blooi, M., Bert, W., Ducatelle, R., Fisher, M.C., Woeltjes, A., Bosman, W., Chiers, K., Bossuyt, F. and Pasmans, F. (2013). 'Batrachochytrium salamandrivorans sp. nov. causes lethal chytridiomycosis in amphibians'. Proceedings of the National Academy of Sciences 110 (38):15325–15329. https://doi.org/10.1073/pnas.1307356110
- Martel, A., Blooi, M., Adriaensen, C., Van Rooij, P., Beukema, W., Fisher, M.C., Farrer, R.A., Schmidt, B.R., Tobler, U., Goka, K., Lips, K.R., Muletz, C., Zamudio, K.R., Bosch, J., Lotters, S., Wombwell, E., Garner, T.W.J., Cunningham, A.A., Spitzen-van der Sluijs, A., Salvidio, S., Ducatelle, R., Nishikawa, K., Nguyen. T.T., Kolby, J.E., Van Bocxlaer, I., Bossuyt, F. and Pasmans, F. (2014). 'Recent introduction of a chytrid fungus endangers Western Palearctic salamanders'. Science 346(6209):630–631. https://doi.org/10.1126/science.1258268
- Martin, G. (2017). 'Citizen Salmon'. Biocoder 12:7-11.
- Matchett, M.R., Biggins, D.E., Carlson, Powell, B. and Rocke, T. (2010). 'Enzootic plague reduces black-footed ferret (Mustela nigripes) survival in Montana'. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 10(1):27–35. https://doi.org/10.1089/vbz.2009.0053
- Mattick, C.S., Landis, A.E., Allenby, B.R. and Genovese, N.J. (2015). 'Anticipatory life cycle analysis of in vitro biomass cultivation for cultured meat production in the United States'. *Environmental Science & Technology* 49:11941–11949. https://doi.org/10.1021/acs.est.5b01614
- Maxwell, S.L., Fuller, R.A., Brooks, T.M. and Watson, J.E.M. (2016). 'Biodiversity: The ravages of guns, nets and bulldozers'. *Nature* 536(7615):143–145. https://doi.org/10.1038/536143a
- McCartney-Melstad, E., Vu, J.K. and Shaffer, H.B. (2018). 'Genomic Data from an Endangered Amphibian Reveal Unforeseen Consequences of Fragmentation by Roads'. *bioRxiv*, p. 306340. https://doi.org/10.1101/306340
- McGowan, C.P., Hines, J.E., Nichols, J.D., Lyons, J.E., Smith, D.R., Kalasz, K.S., Niles, L.J., Dey, A.D., Clark, N.A., Atkinson, P.W., Minton C.D.T. and Kendall, W. (2011). 'Demographic consequences of migratory stopover: linking red knot survival to horseshoe crab spawning abundance'. *Ecosphere* 2(6):1–22. https://doi.org/10.1890/ES11-00106.1
- McHughen, A. (2016). 'A critical assessment of regulatory triggers for products of biotechnology: Product vs. process'. GM Crops & Food

- 7(3-4):125-158. https://doi.org/10.1080/21645698.2016.1228516
- McKenzie, V.J., Kueneman, J.G. and Harris, R.N. (2018). 'Probiotics as a tool for disease mitigation in wildlife: insights from food production and medicine'. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1429(1):18–30. https://doi.org/10.1111/nyas.13617
- McMahon, T.A., Sears, B.F., Venesky, M.D., Bessler, S.M., Brown, J.M., Deutsch, K., Halstead, N.T., Lentz, G., Tenouri, N., Young, S., Civitello, D.J., Ortega, N., Fites, J.S., Reinert, L.K., Rollins-Smith, L.A., Raffel, T.R. and Rohr, J.R. (2014). 'Amphibians acquire resistance to live and dead fungus overcoming fungal immunosuppression'. *Nature* 511(7508):224. https://doi.org/10.1038/nature13491
- McPhee, D., Pin, A., Kizer, L. and Perlman, L. (2014). 'Deriving Renewable Squalane from Sugarcane'. Cosmetics & Toiletries magazine 129(6).
- Mead, A. T., Hudson, M. and Chagne, D. (2017). Maori perspectives and gene editing: A discussion paper.
- Mead, A. T. and Ratuva, S. (2007). Pacific Genes and Life Patents. Wellington: UNU Institute of Advanced Studies.
- Meadow, M. (2017). Modern Meadow Reveals the Technologies behind its Biofabricated Leather Materials. Available at: http://www.modernmeadow.com/press-release/modern-meadow-reveals-technologies-behind-biofabricated-leather-materials/ (Accessed: 16 July 2018).
- Meckenstock, R.U., Eisner, M., Griegler, C., Lueders, T., Stumpp, C., Aamand, J., Agathos, S.N., Albrechtsen, H.J., Bastiaens, L., Bjerg, P.L., Boon, N., Dejonghe, W., Huang, W.E., Schmidt, S.I., Smolders, E., Sorensen, S.R., Springael, D. and van Breukelen, B.M. (2015). 'Biodegradation: updating the concepts of control for microbial cleanup in contaminated aquifers'. ACS Publications. https://doi.org/10.1021/acs.est.5b00715
- Medina, F.M., Bonnaud, E., Vidal, E., Tershy, B.R., Zavaleta, E.S., Donlan, C.J., Keitt, B.S., Le Corre, M., Horwath, S.V. and Nogales, M. (2011). 'A global review of the impacts of invasive cats on island endangered vertebrates'. *Global Change Biology* 17(11):3503–3510. https://doi.org/10.1111/j.1365-2486.2011.02464.x
- Meienberg, F., Sommer, L., Lebrecht, T., Lovera, M., Gonzalez, S., Luig, B., von Bremen, V., Steiner, K., Glauser, M. and Kienle, U. (2015). The bitter sweet taste of stevia. Available at: https://www.publiceye.ch/fileadmin/files/documents/Biodiversitaet/BD_STEVIA_ REPORT_EN.pdf
- Meinshausen, N., Hauser, A., Mooij, J.M., Peters, J., Versteeg, P. and Buhlmann, P. (2016). 'Methods for causal inference from gene perturbation experiments and validation'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113(27):7361–7368. https://doi.org/10.1073/pnas.1510493113
- Meinzen-Dick, R.S. and Pradhan, R. (2002). Legal pluralism and dynamic property rights. CGIAR Systemwide Program on Collective Action and Property Rights, International Food Policy Research Institute Washington.
- Melillo, J.M., Reilly, J.M., Kicklighter, D.W., Gurgel, A.C., Cronin, T.W., Paltsev, S., Felzer, B.S., Wang, X., Sokolov, A.P. and Schlosser, C.S. (2009). 'Indirect emissions from biofuels: how important?'. *Science* 326(5958):1397–1399. https://doi.org/10.1126/science.1180251
- Merton, R.K. (1973). The sociology of science: Theoretical and empirical investigations. University of Chicago Press.
- Meyer, H. (2011). 'Systemic risks of genetically modified crops: the need for new approaches to risk assessment'. *Environmental Sciences Europe* 23(1):7. https://doi.org/10.1186/2190-4715-23-7
- Meyerson, L.A. and Mooney, H. A. (2007). 'Invasive alien species in an era of globalization'. Frontiers in Ecology and the Environment 5(4):199–208. https://doi.org/10.1890/1540-9295(2007)5[199:IASIAE]2.0.CO;2
- Miao, C., Xiao, L., Hua, K., Zou, C., Zhao, Y., Bressan, R.A. and Zhu, J-K. (2018). 'Mutations in a subfamily of abscisic acid receptor genes promote rice growth and productivity'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115 (23) 6058–6063. https://doi.org/10.1073/pnas.1804774115
- Van Mil, A., Hopkins, H. and Kinsella, S. (2017). Potential uses for genetic technologies: dialogue and engagement research conducted on behalf of the Royal Society Findings Report.
- Miles, A., Harding, N.J., Botta, G., Clarkson, C.S., Antao, T., Kozak, K., Schrider, D.R., Kern, A.D., Redmond, S., Sharakhov, I., Pearson, R.D., Bergey, C., Fontaine, M.C., Donnelly, M.J., Lawniczak, M.K.N., Kwiatkowski, D.P., Donnelly, M.J., Ayala, D., Besansky, N.J., Burt, A., Caputo, B., della Torre, A., Fontaine, M.C., Godfray, C.J., Hahn, M.W., Kern, A.D., Kwiatkowski, D.P., Lawniczak, M.K.N., Midega, J., Neafsey, D.E., O'Loughlin, S., Pinto, J., Riehle, M.M., Sharakhov, I., Vernick, K.D., Weetman, D., Wilding, C.S., White, B.J., Troco, A.D., Pinto, J., Diabate, A., O'Loughlin, Burt, A., Costantini, C., Rohatgi, K.R., Besansky, N.J., Elissa,

- N., Pinto, J., Coulibaly, B., Riehle, M.M., Vernick, K.D., Pinto, J., Dinis, J., Midega, J., Mbogo, C., Bejon, P., Wilding, C.S., Weetman, D., Mawejje, H.D., Donnelly, M.J., Stalker, J., Rockett, K., Drury, E., Mead, D., Jeffreys, A., Hubbart, C., Rowlands, K., Isaacs, A.T., Jyothi, D., Malangone, C., Vauterin, P., Jeffery, B., Wright, I., Hart, L., Kluczynski, K., Cornelius, V., MacInnis, B., Henrichs, C., Giacomantonio,, R., Kwiatkowski, D.P. (2017). 'Genetic diversity of the African malaria vector *Anopheles gambiae*'. *Nature* 552:96–100. https://doi.org/10.1038/nature24995
- Miller, W., Hayes, V.M., Ratan, A., Petersen, D.C., Wittekindt, N.E., Miller, J., Walenz, B., Knight, J., Qi, J., Zhao, F., Wang, Q., Bedoya-Reina, O.C., Katiyar, N., Tomsho, L.P., Kasson, L.M., Hardie, R-A., Woodbridge, P., Tindall, E.A., Bertelsen, M.F., Dixon, D., Pyecroft, S., Helgen, K.M., Lesk, A.M., Pringle, T.H., Patterson, N., Zhang, Y., Kreiss, A., Woods, G.M., Jones, M.E. and Schuster, S.C. (2011). 'Genetic diversity and population structure of the endangered marsupial *Sarcophilus harrisii* (Tasmanian devil)'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108(30):12348–12353. https://doi.org/10.1073/pnas.1102838108
- Milliken, F.J. (1987). 'Three types of perceived uncertainty about the environment: State, effect, and response uncertainty'. *Academy of Management Review* 12(1):133–143. https://doi.org/10.5465/amr.1987.4306502
- Minkina, O. and Hunter, C.P. (2017). 'Intergenerational transmission of gene regulatory information in Caenorhabditis elegans'. *Trends in Genetics*. Elsevier.
- Mitchell, K., Churcher, T.S., Garner, T.W.J. and Fisher, M.C. (2008). 'Persistence of the emerging pathogen *Batrachochytrium* dendrobatidis outside the amphibian host greatly increases the probability of host extinction'. *Proceedings of the Royal Society* of London B: Biological Sciences 275(1632). https://doi.org/10.1098/rspb.2007.1356
- Mizrahi, D.S. and Peters, K.A. (2009). 'Relationships between sandpipers and horseshoe crab in Delaware Bay: A synthesis'. In: *Biology and Conservation of Horseshoe Crabs*, pp.65-87. https://doi.org/10.1007/978-0-387-89959-6_4
- Modern Meadow (2017). Modern Meadow Reveals the Technologies behind its Biofabricated Leather Materials. Available at: http://www.modernmeadow.com/press-release/modern-meadow-reveals-technologies-behind-biofabricated-leather-materials/ (Accessed: 16 July 2018).
- Montpetit, É. (2005). 'A Policy Network Explanation of Biotechnology Policy Differences between the United States and Canada'. *Journal of Public Policy* 25(03):339. https://doi.org/10.1017/S0143814X05000358
- Mora, C., Tittensor, D.P., Adl, S., Simpson, A.G.B. and Worm, B. (2011). 'How many species are there on Earth and in the ocean?'. *PLoS Biology* 9(8):e1001127. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001127
- Moran, T., Ries, N.M. and Castle, D. (2009). 'A Cause of Action for Regulatory Negligence? The Regulatory Framework for Genetically Modified Crops in Canada and the Potential for Regulator Liability'. *University of Ottawa Law and Technology Journal* 6(1–2):1–23
- Morand, S., Jittapalapong, S. and Kosoy, M. (2015). 'Rodents as hosts of infectious diseases: Biological and ecological characteristics'. Vector Borne and Zoonotic Diseases 15(1):1–2. https://doi.org/10.1089/vbz.2015.15.1.intro
- Morgera, E. (2005). 'An Update on the Aarhus Convention and its Continued Global Relevance'. *Review of European Community and International Environmental Law* 14(2):138–147. https://doi.org/10.1111/j.1467-9388.2005.00434.x
- Morin, P.J. (1983). 'Predation, competition, and the composition of larval anuran guilds'. *Ecological Monographs* 53(2):119–138. https://doi.org/10.2307/1942491
- Moro, D., Byrne, M., Kennedy, M., Campbell, S. and Tizard, M. (2018). 'Identifying knowledge gaps for gene drive research to control invasive animal species: The next CRISPR step'. *Global Ecology and Conservation* 13:e00363. https://doi.org/10.1016/j.gecco.2017.e00363
- Moss, R. and Schneider, S. (2000). 'Uncertainties in the IPCC TAR: Recommendations to lead authors for more consistent assessment and reporting'. In: R. Pachauri, T. Taniguchi and K. Tanaka (eds.) *Guidance Papers on the Cross Cutting Issues of the Third Assessment Report of the IPCC*, pp. 33–51. Geneva: World Meteorological Organization.
- Muli, E., Patch, H., Frazier, M., Frazier, J., Torto, B., Baumgarten, T., Kilonzo, J., Kimani, J. N., Mumoki, F., Masiga, D., Tumlinson, J. and Grozinger, C. (2014). 'Evaluation of the distribution and impacts of parasites, pathogens, and pesticides on honey bee (*Apis mellifera*) populations in East Africa'. *PLoS one* 9(4). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094459
- Muller, M.R. (2015). Genetic resources as natural information: implications for the Convention on Biological Diversity and Nagoya Protocol. Routledge. https://doi.org/10.4324/9781315754451
- Mulligan, A., Hall, L. and Raphael, E. (2013). 'Peer review in a changing world: An international study measuring the attitudes of researchers'. *Journal of the American Society for Information Science and Technology* 64(1):132–161. https://doi.org/10.1002/

asi.22798

- Myers, J.H., Simberloff, D., Kuris, A.M. and Carey, J.R. (2000). 'Eradication revisited: dealing with exotic species'. *Trends in Ecology & Evolution* 15(8):316–320. https://doi.org/10.1016/S0169-5347(00)01914-5
- Myhr, A.I. (2010). 'The challenge of scientific uncertainty and disunity in risk assessment and management of GM crops'. *Environmental Values* pp. 7–31. https://doi.org/10.3197/096327110X485365
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) (2016a). *Gene Drives on the Horizon*. Washington, D.C.: National Academies Press. https://doi.org/10.17226/23405
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) (2016b). *Genetically Engineered Crops*. Washington, D.C.: National Academies Press. https://doi.org/10.17226/23395
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) (2017a). *Preparing for Future Products of Biotechnology*. National Academies Press
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) (2017b). *Preparing for Future Products of Biotechnology*. National Academies Press. https://doi.org/10.17226/24605
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) (2018). Biodefense in the Age of Synthetic Biology. Washington, D.C.: National Academies Press. https://doi.org/10.17226/24890
- National Research Council (NRC) (1983). Risk assessment in the federal government: managing the process. National Academies Press.
- National Research Council (NRC) (1986). Pesticide resistance: strategies and tactics for management. National Academies Press.
- National Research Council (NRC) (1996). *Understanding Risk: Informing Decisions in a Democratic Society*. Edited by P. C. Stern and H. V Fineberg. Washington, D.C.: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/5138
- National Research Council (NRC) (2013). Positioning Synthetic Biology to Meet the Challenges of the 21st Century: Summary Report of a Six Academies Symposium Series. Washington, D.C.
- Neafsey, D.E., Waterhouse, R.M., Abai, M.R., Aganezov, S.S., Alekseyev, M.A., Allen, J.E., Amon, J., Arca, B., Arensburger, P., Artemov, G., Assour, L.A., Basseri, H., Berlin, A., Birren, B.W., Blandin, S.A., Brockman, A.I., Burkot, T.R., Burt, A., Chan, C.S., Chauve, C., Chiu, J.C., Christensen, M., Costantini, C., Davidson, V.L., Deligianni, E., Dottorini, T., Dritsou, V., Gabriel, S.B., Guelbeogo, W.M., Hall, AA.B., Han, M.V., Hlaing, T., Hughes, D.S., Jenkins, A.M., Jiang, X., Jungreis, I., Kakani, E.G., Kamali, M., Kemppainen, P., Kennedy, R.C., Kirmitzoglou, I.K., Koekemoer, L.L., Laban, N., Langridge, N., Lawniczak, M.K., Lirakis, M., Lobo, N.F., Lowy, E., MacCallum, R.M.,Mao, C., Masien, G., Mbogo, C., McCarthy, J., Michel, K., Mitchell, S.N., Moore, W., Murphy, K.A., Naumenko, A.N., Nolan, T., Novoa, E.M., O'Loughlin, S., Oringanje, C., Oshagi, M.A., Pakpour, N., Papathanos, P.A., Peery, A.N., Povelones, M., Prakash, A., Price, D.P., Rajaraman, A., Reimer, L.J., RInker, D.C., Rokas, A., Russell, T.L., Sagnon, N., Sharakhova, M.V., Shea, T., Simao, F.A., Simard, F., Slotman, M.A., Somboon, P., Stegniy, V., Struchiner, C.J., Thomas, G.W., TOjo, M., Topalis, P., Tubio, J.M., Unger, M.F., Vontas, J., Walton, C., Wilding, C.S., Willis, J.H., Wu, Y.C., Yan, G., Zdobnov, E.M., Zhou, X., Catteruccia, F., Christophides, G.K., Collins, F.H., Comman, R.S., Crisanti, A., Donnelly, M.J., Emrich, S.J., Fontaine, M.C., Gelbert, W., Hahn, M.W., Hansen, I.A., Howell, P.I., Kafatos, F.C., Kellis, M., Lawson, D., Louis, C., Luckhart, S., Muskavitch, M.A., Rlbeiro, J.M., Riehle, M.A., Sharakhov, I.V., Tu, Z., Zwiebel, L.J. and Besansky, N.J. (2015). 'Highly evolvable malaria vectors: The genomes of 16 *Anopheles* mosquitoes'. *Science* 347(6217):1258522. https://doi.org/10.1126/science.1258522
- Needham, M., Howe, G. and Petit, J. (2015). 'Forest health biotechnologies: What are the drivers of public acceptance?'. In: Forest Health Initiative Annual Meeting. Washington, D.C.
- Nelson, B. (2014). 'Cultural divide'. Nature 509(7499):152.
- Nelson, B.R., Satyanarayana, B., Moh, J.H.Z., Ikhwanuddin, M., Chatterji, A. and Shaharom, F. (2016). 'The final spawning ground of *Tachypleus gigas* (Müller, 1785) on the east Peninsular Malaysia is at risk: a call for action'. *PeerJ* 4:e2232. https://doi.org/10.7717/peerj.2232
- Nelson, K.C., Andow, D.A. and Banker, M.J. (2009). 'Problem formulation and option assessment (PFOA) linking governance and environmental risk assessment for technologies: a methodology for problem analysis of nanotechnologies and genetically engineered organisms'. *The Journal of Law, Medicine & Ethics* 37(4):732–748. https://doi.org/10.1111/j.1748-720X.2009.00444.x
- NEPAD (2018). Gene drives for malaria control and elimination in Africa. Available at: http://www.nepad.org/resource/gene-drives-malaria-control-and-elimination-africa-1.

- Newhouse, A.E., Schrodt, F., Liang, H., Maynard, C.A. and Powell, W.A. (2007). 'Transgenic American elm shows reduced Dutch elm disease symptoms and normal mycorrhizal colonization'. *Plant Cell Reports* 26(7):977–987. https://doi.org/10.1007/s00299-007-0313-z
- Newhouse, A.E., Oakes, A.D., Pilkey, H.C., Roden, H.E., Horton, T.R. and Powell, W.A. (2018). 'Transgenic American Chestnuts Do Not Inhibit Germination of Native Seeds or Colonization of Mycorrhizal Fungi'. Frontiers in Plant Science 9. https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01046
- Niissalo, M. A., Leong-Skornickova, J., Webb, E.L. and Khew, G.S. (2018). 'Pedigree analyses and next-generation sequencing reveal critically low regeneration in extremely threatened *Zingiber singapurense* (Zingiberaceae)'. *Botanical Journal of the Linnean Society* 187(2):346–361. https://doi.org/10.1093/botlinnean/boy018
- Nijman, V. (2010). 'An overview of international wildlife trade from Southeast Asia'. *Biodiversity and Conservation* 19(4):1101–1114. https://doi.org/10.1007/s10531-009-9758-4
- Nilsson, C., Aradottir, A.L., Hagen, D., Halldorsson, G., Hoegh, K., Mitchell, R.J., Raulund-Rasmussen, K., Svavarsdottir, K., Tolvanen, A. and Wilson, S.D. (2016). 'Evaluating the process of ecological restoration'. *Ecology and Society* 21(1). https://doi.org/10.5751/ES-08289-210141
- Noble, C., Adlam, B., Church, G.M., K.M. Esvelt and Nowak, M.A. (2018). 'Current CRISPR gene drive systems are likely to be highly invasive in wild populations'. *eLife* 7:e33423. https://doi.org/10.7554/eLife.33423
- Nogales, M., Martin, A., Tershy, B.R., Donlan, D.J., Veitch, D., Puerta, N., Wood, B. and Alonso, J. (2004). 'A review of feral cat eradication on islands'. *Conservation Biology* 18(2):310–319. https://doi.org/10.1111/j.1523-1739.2004.00442.x
- Novak, B. J., Maloney, T. and Phelan, R. (2018). 'Advancing a New Toolkit for Conservation: From Science to Policy'. *The CRISPR Journal* 1(1):11–15. https://doi.org/10.1089/crispr.2017.0019
- NYU Biodesign Challenge (2017). BEECOSYSTEM. Available at: http://biodesignchallenge.org/nyu-itp (Accessed: 16 July 2018).
- O'Connor, L., Plichart, C., sang, A.C., Breisfoard, C.L., Bossin, H.C. and Dobson, S.L. (2012). 'Open release of male mosquitoes infected with a Wolbachia biopesticide: field performance and infection containment'. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6(11):e1797. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001797
- O'Hanlon, S.J., Rieux, A., Farrer, R.A., Rosa, G.M. Waldman, B., Bataille, A., Kosch, T.A., Murray, K.A., Brankovics, B., Fumagalli, M., Martin, M.D. Wales, N., Alvarado-Rybak, M., Bates, K.A., Berger, L., Boll, S., Brookes, L., Clare, F., Courtois, E.A., Cunningham, A.A., Doherty-Bone, T.M., Ghosh, P., Gower, D.J., Hintz, W.E., Hoglund, J., Jenkinson, T.S., Lin, C-F., Laurila, A., Loyau, A., Martel, A., Meurling, S., Miaud, C., Minting, P., Pasmans, F., Schmeller, D.S., Schmidt, B.R., Shelton, J.M.G., Skerratt, L.F., Smith, F., Soto-Azat, C., Spagnoletti, M., Tessa, G., Toledo, L.F., Valenzuela-Sanchez, A., Verster, R., Voros, J., Webb, R.J., Wierzbicki, C., Wombwell, E., Zamudio, K.R., Aanensen, D.M., James, T.Y., Gilbert, M.T., Weldon, C., Bosch, J., Balloux, F., Garner, T.W.J. and Fisher, M.C. (2018). 'Recent Asian origin of chytrid fungi causing global amphibian declines'. Science 360(6389):621 LP-627. Available at: http://science.sciencemag.org/content/360/6389/621.abstract.
- Oceana (2008). Unilever to End Use of Shark Products in Cosmetics. Available at: oceana.org/en/news-media/press-center/press-releases/%0A.
- Odin (2018). The Odin. Available at: http://www.the-odin.com/about-us/.
- Organisation for Economic C-operation and Development (OECD) (2016). 'OECD Science, Technology and Innovation Outlook 2016'.

 Paris: OECD Publishing.
- Oliver, A. (2018). Behavioral Economics and the Public Acceptance of Synthetic Biology, Hastings Center Report Available at: https://doi.org/10.1002/hast.819
- Ong, S. (2018). 'Singapore bets big on synthetic biology'. Nature. https://doi.org/10.1038/d41586-018-04123-2
- van Oppen, M.J.H., Oliver, J.K., Putnam, H.M. and Gates, R.D. (2015). 'Building coral reef resilience through assisted evolution'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112(8):2307–2313. https://doi.org/10.1073/pnas.1422301112
- van Oppen, M.J.H., Gates, R.D., Blackall, L.L., Chakravarti, L.J., Chan, W.Y., Cormick, C., Crean, A., Damjanovic, K., Epstein, H., Harrison, P.L., Jones, T.A., Miller, M., Pears, R.J., Peplow, L.M., Raftos, D.A., Schaffelke, B., Stewart, K., Torda, G., Wachenfeld, D., Weeks, A.R. and Putnam, H.M. (2017). 'Shifting paradigms in restoration of the world's coral reefs'. *Global Change Biology* 23(9):3437–3448. https://doi.org/10.1111/gcb.13647
- Oye, K.A., Esvelt, K., Appleton, E., Catteruccia, F., Church, G., Kuiken, T., Lightfoot, S. B-Y., McNamara, J., Smidler, A. and Collins, J.P.

- (2014). 'Regulating gene drives'. Science 345(6197):626-628. https://doi.org/10.1126/science.1254287
- Pacheco, F. A. L., Fernandes, L.F.S., Valle Junior, R.F., Valera, C.A. and Pissarra, T.C.T. (2018). 'Land degradation: multiple environmental consequences and routes to neutrality'. Current Opinion in Environmental Science & Health 5:79–86. https://doi.org/10.1016/j.coesh.2018.07.002
- Paillet, F. L. (1993). 'Growth Form and Life Histories of American Chestnut and Allegheny and Ozark Chinquapin at Various North American Sites'. *Bulletin of the Torrey Botanical Club*, 120(3):257–268. https://doi.org/10.2307/2996990
- Paillet, F. L. (2002). 'Chestnut: history and ecology of a transformed species'. *Journal of Biogeography* 29(10-11):1517–1530. https://doi.org/10.1046/j.1365-2699.2002.00767.x
- Palla, K. J. and Pijut, P. M. (2015). 'Agrobacterium-mediated genetic transformation of *Fraxinus americana* hypocotyls'. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)* 120(2):631–641. https://doi.org/10.1007/s11240-014-0630-1
- Paoletti, C., Flamm, E., Yan, W., Meek, S., Renckens, S., Fellous, M. and Kuiper, H. (2008). 'GMO risk assessment around the world: Some examples'. *Trends in Food Science and Technology* 19(SUPPL. 1):70–78. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2008.07.007
- Parkes, J., Fisher, P., Robinson, S. and Aguirre-Munoz, A., (2014). 'Eradication of feral cats from large islands: an assessment of the effort required for success'. *New Zealand Journal of Ecology* pp. 307–314.
- Parks, S., Ghiga, I., Lepetit, L., Parris, S., Chataway, J. and Jones, M.M. (2017). 'Developing standards to support the synthetic biology value chain'. RAND Corporation. https://doi.org/10.7249/RR1527
- Parrish, C.C. (2009). 'Essential fatty acids in aquatic food webs'. In: *Lipids in Aquatic Ecosystems*, pp. 309–326. Springer. https://doi.org/10.1007/978-0-387-89366-2_13
- Pauwels, K., Mampuys, R., Golstein, C., Breyer, D., Herman, P., Kaspari, M., Pages, J-C., Pfister, H., van der Wilk, F., Schonig, B. (2013). 'Event report: SynBio Workshop (Paris 2012) Risk assessment challenges of Synthetic Biology'. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* 8(3):215–226. https://doi.org/10.1007/s00003-013-0829-9
- Paxton, E.H., Camp, R.J., Gorrensen, P.M., Crampton, L.H., Leonard Jr, D.L. and VanderWerf, E.A. (2016). 'Collapsing avian community on a Hawaiian island'. *Science Advances* 2(9):e1600029. https://doi.org/10.1126/sciadv.1600029
- Paxton, E.H., Gorresen, P. M. and Camp, R. J. (2013). Abundance, distribution, and population trends of the iconic Hawaiian Honeycreeper, the 'I'iwi (Vestiaria coccinea) throughout the Hawaiian Islands. U.S. Geological Survey Open-File Report 2013-1150, 59 p. https://doi.org/10.3133/ofr20131150
- Pei, L., Gaisser, S. and Schmidt, M. (2012). 'Synthetic biology in the view of European public funding organisations'. *Public Understanding of Science* 21(2):149–162. https://doi.org/10.1177/0963662510393624
- Pejchar, L. and Mooney, H.A. (2009). 'Invasive species, ecosystem services and human well-being'. *Trends in Ecology & Evolution* 24(9):497–504. https://doi.org/10.1016/j.tree.2009.03.016
- Personal Care Council (2003). CIR Ingredient Status Report. Available at: https://online.personalcarecouncil.org/jsp/CIRList.jsp?id=591 (Accessed: 16 July 2018).
- Peterson, D. C. (2006). 'Precaution: principles and practice in Australian environmental and natural resource management'. *Australian Journal of Agricultural and Resource Economics* 50(4):469–489. https://doi.org/10.1111/j.1467-8489.2006.00372.x
- Piaggio, A.J., Segelbacher, G., Seddon, P.J., Alphey, L., Bennett, E.L., Carlson, R.H., Friedman, R.M., Kanavy, D., Phelan, R., Redford, K.H., Rosales, M., Slobodian, L. and Wheeler, K. (2017). 'Is it time for synthetic biodiversity conservation?'. *Trends in Ecology & Evolution* 32(2):97–107. https://doi.org/10.1016/j.tree.2016.10.016
- Pielke Jr, R.A. (2007). The honest broker: making sense of science in policy and politics. Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CBO9780511818110
- Pikaar, I., Matassa, S., Bodirsky, B.L., Weindl, I., Humpenoder, F., Rabaey, K, Boon, N., Bruschi, M., Yuan, Z., van Zanten, H., Herrero, M., Verstraete, W. and Popp, A. (2018). 'Decoupling Livestock from Land Use through Industrial Feed Production Pathways'. *Environmental Science & Technology*. ACS Publications. https://doi.org/10.1021/acs.est.8b00216
- Pimm, S. L., Jenkins, C.N., Abell, R., Brooks, T.M., Gittleman, J.L., Joppa, L.N. Raven, P.H., Roberts, C.M. and Sexton, J.O. (2014). 'The biodiversity of species and their rates of extinction, distribution, and protection'. *Science* 344(6187):1246752. https://doi.org/10.1126/science.1246752
- Pisa, L., Goulson, D., Yang, E-C., Gibbons, D., Sanchez-Bayo, F., Mitchell, E., Aebi, A. van der Sluijs, J., MacQuarrie, C.J.K., Giorio, C.,

- Long, E.Y., McField, M., van Lexmond, M.B. and Bonmatin, J-M. (2017). 'An update of the Worldwide Integrated Assessment (WIA) on systemic insecticides. Part 2: impacts on organisms and ecosystems'. *Environmental Science and Pollution Research*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 1–49. https://doi.org/10.1007/s11356-017-0341-3
- Pitt, W.C., Berentsen, A.R.E., Shiels, A.B., Volker, S.F., Eisenmann, J.D., Wegmann, A.S. and Howald, G.R. (2015). 'Non-target species mortality and the measurement of brodifacoum rodenticide residues after a rat (*Rattus rattus*) eradication on Palmyra Atoll, tropical Pacific'. *Biological Conservation* 185:36–46. https://doi.org/10.1016/j.biocon.2015.01.008
- Popper, K. (2005). The logic of scientific discovery. Routledge. https://doi.org/10.4324/9780203994627
- Poppick, L. (2018). *Threatened Species? Science to the (Genetic) Rescue!*, Smithsonian. Available at: https://www.smithsonianmag.com/science-nature/threatened-species-science-genetic-rescue-180963040/ (Accessed: 6 June 2018).
- Pottage, A. (2006). 'Too much ownership: Bio-prospecting in the age of synthetic biology'. *BioSocieties* 1(2):137–158. https://doi.org/10.1017/S1745855206050241
- Pottage, A. and Marris, C. (2012). 'The cut that makes a part'. BioSocieties 7(2):103-114. https://doi.org/10.1057/biosoc.2012.1
- Prabhu, K.V (2009). 'Chapter 4: Use of GMOs under containment, confined and limited field trials and post-release monitoring of GMOs'.

 Biosafety of Genetically Modified Organisms: Basic concepts, methods and issues, pp. 157–220.
- Pratchett, M.S., Caballes, C.F., Rivera-Posada, J. and Sweatman, H.P.A. (2014). 'Limits to understanding and managing outbreaks of crown-of-thorns starfish (Acanthaster spp.)'. *Oceanography and Marine Biology: An Annual Review*, 52:133–200. https://doi.org/10.1201/b17143-4
- Pugh, J. (2016). 'Driven to extinction? The ethics of eradicating mosquitoes with gene-drive technologies'. *Journal of Medical Ethics* 42(9):578–581. https://doi.org/10.1136/medethics-2016-103462
- Pyle, R. L. and Pyle, P. (2017). 'The Birds of the Hawaiian Islands: Occurrence, History, Distribution, and Status'. *BP Bishop Museum, Honolulu, HI, USA Version 2*. Available at: http://hbs.bishopmuseum.org/birds/rlp-monograph.
- Quadrana, L. and Colot, V. (2016). 'Plant transgenerational epigenetics'. *Annual Review of Genetics* 50:467–491. https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120215-035254
- Rademeyer, J. (2012). Killing for profit: Exposing the illegal rhino horn trade. Penguin Random House South Africa.
- Raftery, A. E., Zimmer, A., Frierson, D.M.W., Startz, R. and Liu, P. (2017). 'Less than 2 C warming by 2100 unlikely'. *Nature Climate Change* 7:637–641. https://doi.org/10.1038/nclimate3352
- Rai, A. and Boyle, J. (2007). 'Synthetic biology: caught between property rights, the public domain, and the commons'. *PLoS Biology* 5(3):e58. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050058
- Räikkönen, J., Vucetich, J.A., Peterson, R.O. and Nelson, M.P. (2009). 'Congenital bone deformities and the inbred wolves (*Canis lupus*) of Isle Royale'. *Biological Conservation* 142(5):1025–1031. https://doi.org/10.1016/j.biocon.2009.01.014
- Rask, M. and Worthington, R. (2015). Governing Biodiversity Through Democratic Deliberation. Routledge. https://doi.org/10.4324/9781315849317
- Rebollar, E.A., Antwis, R.E., Becker, M.H., Belden, L.K., Bletz, M.C., Brucker, R.M., Harrison, X.A., Hughey, M.C., Kueneman, J.G., Loudon, A.H., McKenzie, V., Medina, D., Minbiole, K.P.C., Rollins-Smith, L.A., Walke, J.B., Weiss, S., Woodhams, D.C. and Harris, R.N. (2016). 'Using "omics" and integrated multi-omics approaches to guide probiotic selection to mitigate chytridiomycosis and other emerging infectious diseases'. Frontiers in Microbiology 7:68. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00068
- Redford, K.H., Adams, W., Mace, G., Carlson, R., Sanderson, S. and Aldrich, S. (2013). How will synthetic biology and conservation shape the future of nature? A framing paper prepared for a meeting between synthetic biology and conservation professionals, Clare College, Cambridge, UK, 9-12 April 2013. https://secure3.convio.net/wcs/pdf/Synthetic_Biology_and_Conservation_Framing_Paper.pdf
- Redford, K.H., Adams, W., Carlson, R. and Mace, G.M. (2014). 'Synthetic biology and the conservation of biodiversity'. *Oryx*. Cambridge University Press, 48(3):330–336. https://doi.org/10.1017/S0030605314000040
- Redford, K.H., Adams, W. and Mace, G. M. (2013). 'Synthetic biology and conservation of nature: wicked problems and wicked solutions'. *PLoS Biology* 11(4):e1001530. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001530
- Reed, J.M., DesRochers, D.W., VanderWerf, E.A. and Scott, J.M. (2012). 'Long-term persistence of Hawaii's endangered avifauna

- through conservation-reliant management'. BioScience 62(10):881-892. https://doi.org/10.1525/bio.2012.62.10.8
- Reeves, R.G., Voeneky, S., Caetano-Anollés, D., Beck, F. and Boëte, C. (2018). 'Agricultural research, or a new bioweapon system?' Science 362(6410):35–37. https://doi.org/10.1126/science.aat7664
- Resnik, D.B. (2018). 'Ethics of community engagement in field trials of genetically modified mosquitoes'. *Developing world bioethics* 18(2):135–143. https://doi.org/10.1111/dewb.12147
- Reuss, M. and Cutcliffe, S.H. (2010). The illusory boundary: Environment and technology in history. University of Virginia Press.
- Revive & Restore (2015). New Genomic Solutions for Conservation Problems Workshop. Available at: http://reviverestore.org/meeting-report/ (Accessed: 16 July 2018).
- Revive & Restore (2018). Passenger Pigeon De-extinction. Available at: http://reviverestore.org/passenger-pigeon-de-extinction/ (Accessed: 1 July 2018).
- Revive & Restore, San Diego Zoo Global and Intrexon (2016). 'A genetic rescue proposal for the black-footed ferret: addressing genetic diversity erosion and enhancing disease resistance in the endangered black-footed ferret with a new form of genetic rescue employing interspecies somatic cell nuclear transfer an', p. 20.
- Ricciardi, A., Blackburn, T.M., Carlton, J.T., Dick, J.T.A., Hulme, P.E., lacarella, J.C., Jeschke, J.M., Liebhold, A.M., Lockwood, J.L., Maclsaac, H.J., Pysek, P., Richardson, D.M., Ruiz, G.M., Simberloff, D., Sutherland, W.J., Wardle, D.A. and Aldridge, D.C. (2017). 'Invasion science: a horizon scan of emerging challenges and opportunities'. *Trends in Ecology & Evolution* 32(6):464–474. https://doi.org/10.1016/j.tree.2017.03.007
- Rimmer, M. (2008). Intellectual property and biotechnology: biological inventions. Edward Elgar Publishing. https://doi.org/10.4337/9781848440180
- Ripple, W.J., Chapron, G., Lopez-Bao, J.V., Durant, S.M., MacDonald, D.W., Lindsey, P.A., Bruskotter, J.T., Campos-Arceiz, A., Corlett, R.T., Darimont, C.T., Dickman, A.J., Dirzo, R., Dublin, H.T., Estes, J.A., Everatt, K.T., Galetti, M., Goswami, V.R., Hayward, M.W., Hedges, S., Hoffman, M., Hunter, L.T.B., Kerley, G.I.H., Letnic, M., Levi, T., Maisels, F., Morrison, J.C., Nelson, M.P., Newsome, T.M., Painter, L., Pringle, R.M., Sandom, C. J., Terborgh, J., Treves, A., Van Valkenburgh, B., Vucetic, J.A., Wirsing, A.J., Wallach, A.D., Wolf, C., Woodroffe, R. Young, H., Zhang, L. (2016). 'Saving the world's terrestrial megafauna'. *Bioscience* 66(10):807–812. https://doi.org/10.1093/biosci/biw092
- Rittel, H.W J. and Webber, M.M. (1973). 'Dilemmas in a general theory of planning'. *Policy Sciences* 4(2):155–169. https://doi.org/10.1007/BF01405730
- Ritterson, R. (2012). A Call for a Public, Democratically Deliberative Facet in Synthetic Biology Policymaking, LEAP. Available at: https://www.synbioleap.org/2012-strategic-action-plans-blog/2017/6/8/a-call-for-a-public-democratically-deliberative-facet-in-synthetic-biology-policymaking.
- Roberts, A., Andrade, P.P., Okumu, F., Quemada, H., Savadogo, M., Singh, J.A. and James, S. (2017). 'Results from the workshop "problem formulation for the use of gene drive in mosquitoes": *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 96(3):530–533. https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0726
- Robin, M.M. (2010). The World According to Monsanto. The New Press.
- Rodgers, C.P. (2003). 'Liability for the Release of GMOs into the Environment: Exploring the Boundaries of Nuisance'. *Cambridge Law Journal* 62(2):371–402. https://doi.org/10.1017/S0008197303006354
- Rodriguez-Escamilla, Z., Martínez-Núñez, M.A. and Merino, E. (2016). 'Epigenetics knocks on synthetic biology's door'. *FEMS Microbiology Letters* 363(17) p. fnw191. https://doi.org/10.1093/femsle/fnw191
- Rodríguez-Leal, D., Lemmon, Z.H., Man, J., Bartlett, M.E. and Lippmann, Z.B. (2017). 'Engineering quantitative trait variation for crop improvement by genome editing'. *Cell* 171(2), pp. 470–480. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.030
- Roelle, J.E. (2006). 'Recovery of the Black-footed Ferret: Progress and Continuing Challenges'. Presented at the Symposium on the Status of the Black-footed Ferret and Its Habitat. Fort Collins, Colorado: US Department of the Interior, US Geological Survey.
- Rowe, G. and Frewer, L.J. (2005). 'A typology of public engagement mechanisms'. Science, Technology, & Human Values 30(2), pp. 251–290. https://doi.org/10.1177/0162243904271724
- Rusche, L.N., Kirchmaier, A.L. and Rine, J. (2003). 'The establishment, inheritance, and function of silenced chromatin in Saccharomyces cerevisiae'. *Annual Review of Biochemistry* 72(1), pp. 481–516. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.72.121801.161547

- Russell, J.C. and Holmes, N.D. (2015). 'Tropical island conservation: rat eradication for species recovery'. *Biological Conservation* 185, pp. 1–7. https://doi.org/10.1016/j.biocon.2015.01.009
- Russell, J.C., Towns, D.R. and Clout, M.N. (2008). 'Review of rat invasion biology: implications for island biosecurity'. *Science for Conservation* (286). Department of Conservation.
- Saegusa, A. (1999). 'Japan tightens rules on GM crops to protect the environment'. Nature Publishing Group. https://doi. org/10.1038/21483
- Sala, O.E., Chapin III, F.S., Armesto, J.J., Berlow, E., Bloomfield, J., Dirzo, R., Huber-Sanwald, R., Huenneke, L.F., Jackson, R.B., Kinzig, A., Leemans, R., Lodge, D.M., Mooney, H.A., Oesterheld, M., Poff, N.L., Sykes, M.T., Walker, B.H., Walker, M. and Wall, D.H. (2000). 'Global biodiversity scenarios for the year 2100'. Science 287(5459), pp. 1770–1774. https://doi.org/10.1126/science.287.5459.1770
- Sanders, J.W. and Ponzio, T.A. (2017). 'Vectored immunoprophylaxis: an emerging adjunct to traditional vaccination'. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines* 3(1):3. https://doi.org/10.1186/s40794-017-0046-0
- Sandler, R.L. (2012). The Ethics of Species: An Introduction. Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CBO9781139151221
- Sarewitz, D. (1996). Frontiers of illusion: Science, technology, and the politics of progress. Temple University Press.
- Sarewitz, D. (2015). 'CRISPR: Science can't solve it'. Nature News, 522(7557):413. https://doi.org/10.1038/522413a
- Sauter, A., Albrecht, S., van Doren, D., Konig, H., Reiss, T. and Trojok, R. (2015). Synthetic Biology the next phase of biotechnology and genetic engineering. Berlin.
- Scalera, R., Genovesi, P., Essl, F. and Rabitsch, W. (2012). 'The impacts of invasive alien species in Europe'. *European Environment Agency Technical Report* 16:114.
- Schloegel, L.M., Toledo, L.F., Longcore, J.E., Greenspan, S.E., Vieira, C.A., Lee, M., Zhao, S., Wangen, C., Ferreira, C.M., Hipolito, M., Davies, A.J., Cuomo, C.A., Daszak, P. and James, J.Y. (2012). 'Novel, panzootic and hybrid genotypes of amphibian chytridiomycosis associated with the bullfrog trade'. *Molecular Ecology* 21(21):5162–5177. https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2012.05710.x
- Schmidt, M., Ganguli-Mitra, A., Torgersen, H., Kelle, A., Deplazes, A. and Biller-Andorno, N. (2009). 'A priority paper for the societal and ethical aspects of synthetic biology'. Systems and Synthetic Biology 3(1–4):3–7. https://doi.org/10.1007/s11693-009-9034-7
- Schmidt, M.W.I., Torn, M.S., Abiven, S., Dittmar, T., Guggenberger, G., Janssens, I.A., Kleber, M., Kogel-Knabner, I., Lehmann, J., Manning, D.A., Nannipieri, P., Rasse, D.P., Weiner, S. and Trumbore, S.E. (2011). 'Persistence of soil organic matter as an ecosystem property'. *Nature* 478(7367):49. https://doi.org/10.1038/nature10386
- Schreiber, E.A. and Burger, J. (2001). Biology of Marine Birds. CRC Press. https://doi.org/10.1201/9781420036305
- Schurman, R.A., Kelso, D.T. and Kelso, D.D. (2003). Engineering trouble: Biotechnology and its discontents. University of California Press.
- Schwab, K. (2016). *The Fourth Industrial Revolution: what it means, how to respond*. World Economic Forum 2016. Available at: https://www.weforum.org/agenda/2016/01/the-fourth-industrial-revolution-what-it-means-and-how-to-respond/.
- Science for Environment Policy (2016). Synthetic biology and biodiversity. Future Brief 15. Bristol. Available at: http://ec.europa.eu/science-environment-policy.
- Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), Scientific Committee on Consumer Safetey (SCCS) (2014). Synthetic Biology I Definition, Opinion, 25.
- Sclove, R.E. (2010). 'Reinventing technology assessment'. Issues in Science and Technology 27(1):34-38.
- Scott, D., Abdelhakim, D., Miranda, M., Hoft, R. and Cooper, H.D. (2015). Synthetic Biology CBD Technical Series No. 82. Montreal.
- Secretariat of the Convention on Biological Diversity (2015). COP 12 Decision XII/24 New and emerging issues: synthetic biology. Available at: https://www.cbd.int/decision/cop/default.shtml?id=13387 (Accessed: 25 June 2018).
- Servick, K. (2018). 'US lawmakers float plan to regulate cultured meat'. American Association for the Advancement of Science.
- Seyfried, G., Pei, L. and Schmidt, M. (2014). 'European Do-it-yourself (DIY) Biology: beyond the hope, hype and horror'. *Bioessays* 36(6):548–551. https://doi.org/10.1002/bies.201300149
- Shafer, A.B.A., Wolf, J.B., Alves, P.C., Bergstrom, L., Bruford, M.W., Brannstrom, I., Colling, G., Dalen, L., De Meester, L., Ekblom, R.,

- Fawcett, K.D., Fior, S., Hajibabaei, M., Hill, J.A., Hoezel, A.R., Hoglund, J., Jensen, E.L., Krause, J., Kristensen, T.N., Krutzen, M., McKay, J.K., Norman, A.J., Ogden, R., Osterling, E.M., Ouborg, N.J., Piccolo, J., Popovic, D., Primmer, C.R., Reed, F.A., Foumet, M., Salmona, J., Schenekar, T., Schwartz, M.K., Segelbacher, G., Senn, H., Thaulow, J., Valtonen, M., Veale, A., Vergeer, P., Vijay, N., Vila, C., Weissensteiner, M., Wennerstrom, L., Wheat, C.W. and Zielinski, P. (2015). 'Genomics and the challenging translation into conservation practice'. *Trends in Ecology & Evolution* 30(2):78–87. https://doi.org/10.1016/j. tree.2014.11.009
- Shapira, P., Kwon, S. and Youtie, J. (2017). 'Tracking the emergence of synthetic biology'. *Scientometrics*. Springer, 112(3), pp. 1439–1469. https://doi.org/10.1007/s11192-017-2452-5
- Shapiro, B. (2015). How to clone a mammoth: the science of de-extinction. Princeton University Press.
- Sharakhov, I.V. and Sharakhova, M.V. (2015). 'Heterochromatin, histone modifications, and nuclear architecture in disease vectors'. *Current Opinion in Insect Science* 10:110–117. https://doi.org/10.1016/j.cois.2015.05.003
- Shelton Lab (2018). Diamond Back Moth Information and Resources.
- Shi, J., Gao, H., Wang, H., Lafitte, H.R., Archibald, R.L., Yang, M., Hakimi, S.M., Mo, H. and Habben, J.E. (2017). 'ARGOS 8 variants generated by CRISPR-Cas9 improve maize grain yield under field drought stress conditions'. *Plant Biotechnology Journal* 15(2):207–216. https://doi.org/10.1111/pbi.12603
- Shukla-Jones, A., Friedrichs, S. and Winickoff, D. E. (2018). *Gene editing in an international context: Scientific, economic and social issues across sectors*. OECD Publishing.
- Siegrist, M., Sutterlin, B. and Hartmann, C. (2018). 'Perceived naturalness and evoked disgust influence acceptance of cultured meat'. *Meat Science* 139:213–219. https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2018.02.007
- Simon, S., Otto, M. and Engelhard, M. (2018). 'Synthetic gene drive: between continuity and novelty'. *EMBO reports* 19(5):e45760. https://doi.org/10.15252/embr.201845760
- Sinkins, S.P. and Gould, F. (2006). 'Gene drive systems for insect disease vectors'. *Nature Reviews Genetics* 7(6):427. https://doi. ora/10.1038/nra1870
- Sismondo, S. (2010). An introduction to science and technology studies. Wiley-Blackwell Chichester.
- Skvortsova, K., Iovino, N. and Bogdanović, O. (2018). 'Functions and mechanisms of epigenetic inheritance in animals'. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, p. 1. https://doi.org/10.1038/s41580-018-0074-2
- Smith, D.R., Brockmann, H.J., Beekey, M.A., King, T.L., Millard, M.J. and Zaldivar-Rae, J. (2016). 'Limulus polyphemus, The American Horseshoe Crab'. In: *The IUCN Red List of Threatened Species*.
- Smith, K. (2013). 'Synthetic Biology: A Utilitarian Perspective'. Bioethics 27(8):453-463. https://doi.org/10.1111/bioe.12050
- Snow, R.W., Sartorius, B., Kyalo, D., Maina, J., Amratia, P., Mundia, C. W., Bejon, P. and Noor, A. M. (2017). 'The prevalence of *Plasmodium falciparum* in sub-Saharan Africa since 1900'. *Nature* 550(7677):515–518. https://doi.org/10.1038/nature24059
- Sodhi, N.S., Butler, R., Laurance, W.F. and Gibson, L. (2011). 'Conservation successes at micro-, meso-and macroscales'. *Trends in Ecology & Evolution* 26(11):585–594. https://doi.org/10.1016/j.tree.2011.07.002
- SoundBioLab (2018). Citizen Salmon Project is Making Waves. Available at: https://sound.bio/soundblog/2018/6/5/citizen-salmon-project-is-making-waves.
- Spalding, M., Burke, L., Wood, S.A., Ashpole, J., Hutchison, J. and zu Ermgassen, P.S.E. (2017). 'Mapping the global value and distribution of coral reef tourism'. *Marine Policy* 82:104–113. https://doi.org/10.1016/j.marpol.2017.05.014
- Spatz, D.R., Zilliacus, K.M., Holmes, N.D., Butchart, S.H.M., Genovesi, P., Ceballos, G., Tershy, B.R. and Croll, D.A. (2017). 'Globally threatened vertebrates on islands with invasive species'. *Science Advances* 3(10):e1603080. https://doi.org/10.1126/sciadv.1603080
- Sprague, M., Betancor, M. B. and Tocher, D. R. (2017). 'Microbial and genetically engineered oils as replacements for fish oil in aquaculture feeds'. *Biotechnology Letters* 39(11):1599–1609. https://doi.org/10.1007/s10529-017-2402-6
- St Clair, J. J. H. (2011). 'The impacts of invasive rodents on island invertebrates'. *Biological Conservation* 144(1):68–81. https://doi.org/10.1016/j.biocon.2010.10.006
- Stafford, W.H.L., Lotter, G.A., von Maltitz, G.P. and Brent, A.C. (2018). 'Biofuels technology development in Southern Africa'.

- Development Southern Africa, pp. 1-20. https://doi.org/10.1080/0376835X.2018.1481732
- Stegen, G., Pasmans, F., Schmidt, B.R., Rouffaer, L.O., Van Praet, S., Schaub, M., Canessa, S., Laudelout, A., Kinet, T., Adriaensen, C., Haesebrouck, F., Bert, W., Bossuyt, F. and Martel, A. (2017). 'Drivers of salamander extirpation mediated by *Batrachochytrium salamandrivorans*'. *Nature* 544(7650):353. https://doi.org/10.1038/nature22059
- Steiner, K. C., Westbrook, J.W., Hebard, F.V., Georgi, L.L., Powell, W.A. and Fitzsimmons, S.F. (2017). 'Rescue of American chestnut with extraspecific genes following its destruction by a naturalized pathogen'. *New Forests* 48(2):317–336. https://doi.org/10.1007/s11056-016-9561-5
- Stemerding, D., Rerimassie, V., Srinivas, R. and Zhang, W. (2014). Ethics Debates on Synthetic Biology in the Three Regions.
- De Steur, H., Mehta, S., Gellynck, X. and Finkelstein, J.L. (2017). 'GM biofortified crops: potential effects on targeting the micronutrient intake gap in human populations'. *Current Opinion in Biotechnology* 44:181–188. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.02.003
- Stewart, R.B. (2003). 'Administrative Law in the Twenty-First Century'. New York University Law Review, 78, pp. 437–51.
- Stilgoe, J., Owen, R. and Macnaghten, P. (2013). 'Developing a framework for responsible innovation'. Research Policy 42(9):1568–1580. https://doi.org/10.1016/j.respol.2013.05.008
- Stirling, A., Hayes, K. R. and Delborne, J. (2018). 'Towards inclusive social appraisal: risk, participation and democracy in governance of synthetic biology'. In: *BMC Proceedings*. BioMed Central, p. 15. https://doi.org/10.1186/s12919-018-0111-3
- Stodden, V. (2009). 'The legal framework for reproducible scientific research: Licensing and copyright'. *Computing in Science & Engineering*. IEEE, 11(1). https://doi.org/10.1109/MCSE.2009.19
- Stokstad, E. (2018). 'European Union expands ban of three neonicotinoid pesticides'. Science. https://doi.org/10.1126/science.aau0152
- Stowell, S.M.L., Pinzone, C.A. and Martin, A.P. (2017). 'Overcoming barriers to active interventions for genetic diversity'. *Biodiversity and Conservation* 26(8):1753–1765. https://doi.org/10.1007/s10531-017-1330-z
- Strauss, D.M. (2012). 'Liability for Genetically Modified Food'. SciTech Law 9:8.
- Sullivan, K. (2018). *PETA Cosponsors Global Biodesign Challenge to Help "Discover" Vegan Wool*. Available at: https://www.peta.org/blog/peta-cosponsors-global-biodesign-challenge-help-discover-vegan-wool/ (Accessed: 16 July 2018).
- Sunstein, C.R. (2005). 'The Precautionary Principle as a Basis for Decision Making'. *The Economists' Voice* 2(2):1–9. https://doi. org/10.1061/(ASCE)0893-1321(2003)16:1(1)
- Suter II, G.W. (2016). 'Ecological Risk Assessment Frameworks'. In: Ecological Risk Assessment. CRC Press.
- Sutton, R.I. and Staw, B.M. (1995). 'What theory is not'. Administrative Science Quarterly, pp. 371-384. https://doi.org/10.2307/2393788
- Swainsbury, D.J.K., Martin, E.C., Vasilev, C., Parkes-Loach, P.S., Loach, P.A. and Hunter, C.N. (2017). 'Engineering of a calcium-ion binding site into the RC-LH1-PufX complex of *Rhodobacter sphaeroides* to enable ion-dependent spectral red-shifting'. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics* 1858(11):927–938. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2017.08.009
- Swaisgood, R., Wang, D. and Weif, F. (2016). *IUCN Red List of Threatened Species: Ailuropoda melanoleuca*. Available at: https://doi.org/10.2305/IUCN.UK.2016-2.RLTS.T712A45033386.en (Accessed: 29 June 2018).
- Synbiosafe (2018). No Title. Available at: http://www.synbiosafe.eu (Accessed: 16 July 2018).
- Synbiowatch (2016). A Call for Conservation with a Conscience: No Place for Gene Drives in Conservation. Available at: http://www.etcgroup.org/files/files/final_gene_drive_letter.pdf.
- Tallmon, D.A., Luikart, G. and Waples, R. S. (2004). 'The alluring simplicity and complex reality of genetic rescue'. *Trends in Ecology & Evolution* 19(9):489–496. https://doi.org/10.1016/j.tree.2004.07.003
- Taylor, M.B. and Ehrenreich, I. M. (2015). 'Higher-order genetic interactions and their contribution to complex traits'. *Trends in Genetics* 31(1):34–40. https://doi.org/10.1016/j.tig.2014.09.001
- Team Wageningen, iGEM (2016). Team Wageningen. Available at: http://2016.igem.org/Team:Wageningen_UR (Accessed: 10 July 2018).
- TEDxDeExtinction (2013). TEDxDeExtinction. Available at: https://www.ted.com/tedx/events/7650 (Accessed: 1 July 2018).
- Tershy, B.R., Shen, K-W., Newton, K.M., Holmes, N.D. and Croll, D.A. (2015). 'The importance of islands for the protection of biological

- and linguistic diversity'. Bioscience 65(6):592-597. https://doi.org/10.1093/biosci/biv031
- The Economist (2018). 'Sequencing the world'. January, pp. 70-71.
- The European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission (2009). *Ethics of synthetic biology. Opinion No. 25.* Luxembourg.
- The Royal Synthetic Biology Society (2017). Synthetic Biology. Available at: https://royalsociety.org/topics-policy/projects/synthetic-biology/ (Accessed: 16 July 2018).
- The Subsidiary Body on Implementation (2018). Global multilateral benefit-sharing mechanism (Article 10) of the Nagoya Protocol. CBD/SBI/2/5. Montreal.
- Thevenon, F., Carroll, C. and Sousa, J. (eds.) (2014). 'Plastic debris in the ocean: the characterization of marine plastics and their environmental impacts, situation analysis report'. Gland, Switzerland: IUCN. https://doi.org/10.2305/IUCN.CH.2014.03.en
- Thompson, P.B. (2003). 'Value judgments and risk comparisons. The case of genetically engineered crops'. *Plant Physiology* 132(1):10–16. https://doi.org/10.1104/pp.103.022095
- Thompson, P.B. (2018). 'The roles of ethics in gene drive research and governance'. *Journal of Responsible Innovation* 5(sup1):S159–S179.
- Tittensor, D.P., Walpolem M., Hill, S.L., Boyce, D.G., Britten, G.L., Burgess, N.D., Butchart, S.H., Leadley, P.W., Regan, E.C., Alkemade, R., Baumung, R., Bellard, C., Bouwman, L., Bowles-Newark, N.J., Chenery, A.M., Cheung, W.W., Christensen, V., Cooper, H.D., Crowther, A.R., Dixon, M.J., Galli, A., Baveau, V, Gregory, R.D., Guitterrez, N.L., Hirsch T.L., Hoft, R., Januchowski-Hartley, S.R., Karmann, M., Krug, C.B., Leverington, F.J., Loh, J., Lojenga, R.K., Malsch, K., Marques, A., Morgan, D.H., Mumby, P.J., Newbold, T., Noonan-Mooney, K., Pagad, S.N., Parks, B.C., Pereira, H.M., Robertson, T., Rondinini, C., Santini, L., Scharlemann, J.P., Schindler, S., Sumaila, U.R., Teh, L.S, van Kolck, J. and Ye, Y. (2014). 'A mid-term analysis of progress toward international biodiversity targets'. Science 346(6206):241–244. https://doi.org/10.1126/science.1257484
- Tompkins, D.M. (2007). 'Population bottlenecks and avian immunity: implications for conservation'. *Animal Conservation* 10(1):11–13. https://doi.org/10.1111/j.1469-1795.2006.00091.x
- Tompkins, D.M., Carver, S., Jones, M.E., Krkosek, M. and Skerratt, L.F. (2015). 'Emerging infectious diseases of wildlife: a critical perspective'. *Trends in Parasitology* 31(4):149–159. https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.01.007
- Tonga National Council of Churches (2001). Statement of Bio-Ethics Consultation. Nuku'alofa.
- Tranel, P.J. and Horvath, D.P. (2009). 'Molecular biology and genomics: new tools for weed science'. *Bioscience* 59(3):207–215. https://doi.org/10.1525/bio.2009.59.3.5
- Trudeau, V.L., Schueler, F.W., Navarro-Martin, L., Hamilton, C.K., Bulaeva, E., Bennett, A., Fletcher, W. and Taylor, L. (2013). 'Efficient induction of spawning of Northern leopard frogs (*Lithobates pipiens*) during and outside the natural breeding season'. *Reproductive Biology and Endocrinology* 11(1):14. https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-14
- Tung, O.J.L. (2014). 'Transboundary movements of genetically modified organisms and the Cartagena Protocol: key issues and concerns'. *Potchefstroom Electronic Law Journal/Potchefstroomse Elektroniese Regsblad* 17(5):1739–1787. https://doi.org/10.4314/pelj.v17i5.01
- Tuomisto, H.L. and Joost Teixeira de Mattos, J. (2011). 'Environmental Impacts of Cultured Meat Production'. *Environmental Science & Technology* 45:6117–6123. https://doi.org/10.1021/es200130u
- Unckless, R.L., Clark, A.G. and Messer, P.W. (2016). 'Evolution of resistance against CRISPR/Cas9 gene drive'. *Genetics*, p. genetics-116. https://doi.org/10.1101/058438
- United Nations (UN) (2015). Sustainable Development Goals. https://static1.squarespace.com/static/54a6bdb7e4b08424e69c93a1/t/597bccff4402438918153c5c/1501285648350/Bakubung-FinalReport-Web.pdf
- United Nations Convention on Biological Diversity (UN CBD) (2000). *The Cartagena Protocol on Biosafety*. Available at: http://bch.cbd.int/protocol (Accessed: 16 July 2018).
- United Nations Convention on Biological Diversity (UN CBD) (2015). CBD Technical Series No. 82 Synthetic Biology. Montreal.
- United Nations Convention on Biological Diversity (UN CBD) (2017). Portal on Synthetic Biology.
- United Nations Educational, Scientific, and Cultural Organization (UNESCO) (2015). Ethical Perspective on Science, Technology and

- Society: A Contribution to the Post-2015 Agenda.
- United States Environmental Protection Agency (US EPA) (1998). 'Guidelines for ecological risk assessment'. In: Risk Assessment Forum.
- United States Environmental Protection Agency (US EPA) (1999). 'Phytoremediation Resource Guide'. Government of the United States of America: Washington, USA, p. 56.
- United States Environmental Protection Agency (US EPA) (2017). Final registration decision of the new active ingredient Wolbachia pipientis ZAP (wPip)strain in Aedes albopictus. Available at: https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2016-0205-0034 (Accessed: 16 July 2018).
- United States Environmental Protection Agency (US EPA) (2017). *Update to the Coordinated Framework for the Regulation of Biotechnology*. Available at: https://www.epa.gov/sites/production/files/2017-01/documents/2017_coordinated_framework_update.pdf (Accessed: 18 July 2018).
- United States Department of Agriculture (USDA) (2018a). *GAIN Report: Japan Environment Ministry Proposes Policy for Regulating Genome Editing*. Available at: https://gain.fas.usda.gov/Recent GAIN Publications/Environment Ministry Proposes Policy for Regulating Genome Editing _Tokyo _Japan_9-25-2018.pdf.
- United States Department of Agriculture (USDA) (2018b). *USDA's National Institute of Food and Agriculture Invests in Research on the Implications of Gene Editing Technologies*. Available at: https://nifa.usda.gov/announcement/nifa-invests-research-implicationsgene-editing-technologies (Accessed: 16 July 2018).
- United States Fish and Wildlife Service (US FWS) (2014). Endangered and threatened wildlife and plants; threatened species status for the Rufa Red Knot. Available at: www.fws.gov/northeast/redknot/.
- United States Fish and Wildlife Service (US FWS) (2017). Endangered and Threatened Wildlife and Plants; Threatened Species Status for the liwi (Drepanis coccinea), Final Rule.
 - Universal Bio Mining (2018). Universal Bio Mining. Available at: https://universalbiomining.com/.
 - Universidade Federal do Amazonas-Universidade do Estado Amazonas (UFAM-UEA) Brazil, iGEM T. (2016). *UFAM-UEA_Brazil*. Available at: http://2016.igem.org/Team:UFAM-UEA_Brazil (Accessed: 16 July 2018).
- Vanderwerf, E.A., Burt, M.D., Rohrer, J.L. and Mosher, S.M. (2006). 'Distribution and prevalence of mosquito-borne diseases in O'ahu'Elepaio'. Condor, pp. 770–777. https://doi.org/10.1650/0010-5422(2006)108[770:DAPOMD]2.0.CO;2
- Van Eenennaam, A L. (2017). 'Genetic modification of food animals'. *Current opinion in biotechnology* 44:27–34. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.10.007
- vanEngelsdorp, D., Evans, J.D., Saegerman, C., Mullin, C., Haubruge, E., Nguyen, B.K., Frazier, M, Frazier, J., Cox-Foster, D., Chen, Y., Underwood, R., Tarpy, D.R. and Pettis J.S. (2009). 'Colony Collapse Disorder: A Descriptive Study'. *PLoS one* 4(8):e6481. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006481
- vanEngelsdorp, D., Traynor, K.S., Andree, M., Lichtenberg, E.M., Chen, Y., Saegerman, C. and Cox-Foster, D.L. (2017). 'Colony Collapse Disorder (CCD) and bee age impact honey bee pathophysiology'. *PLOS one*. Edited by G. Smagghe. Public Library of Science, 12(7):e0179535. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179535
- Vecchiato, M., Argiriadis, E., Zambon, S., Barbante, C., Toscano, G., Gambaro, A. and Piazza, R. (2015). 'Persistent Organic Pollutants (POPs) in Antarctica: occurrence in continental and coastal surface snow'. *Microchemical Journal* 119:75–82. https://doi.org/10.1016/j.microc.2014.10.010
- Veitch, C.R. and Clout, M.N. (eds.) (2002). Turning the tide: The eradication of invasive species: Proceedings of the International Conference on Eradication of Island Invasives. Gland, Switzerland: IUCN. https://portals.iucn.org/library/node/8175
- Venter, O., Magrach, A., Outram, N., Klein, C.J., Possingham, H.P., Di Marco, M. and Watson, J.E.M. (2018). 'Bias in protected-area location and its effects on long-term aspirations of biodiversity conventions'. *Conservation Biology* 32(1):127–134. https://doi.org/10.1111/cobi.12970
- Verbeke, W., Sans, P. and Van Loo, E. J. (2015). 'Challenges and prospects for consumer acceptance of cultured meat'. *Journal of Integrative Agriculture* 14(2):285–294. https://doi.org/10.1016/S2095-3119(14)60884-4
- Vermeylen, S. (2010). 'Law as a narrative: legal pluralism and resisting euro-american (intellectual) property law through stories'. *The Journal of Legal Pluralism and Unofficial Law* 42(61):53–78. https://doi.org/10.1080/07329113.2010.10756642
- Vestbo, S., Obst, M., Fernandez, F.J.Q., Intanai, I. and Funch, P. (2018). 'Present and Potential Future Distributions of Asian Horseshoe

- Crabs Determine Areas for Conservation'. Frontiers in Marine Science 5(May). https://doi.org/10.3389/fmars.2018.00164
- Vettori, C., Gallardo, F., Haggman, H., Kazana, V., Migliacci, F., Pilate, G. and Fladung, M. (editors) (2016). 'Biosafety of forest transgenic trees'. Forestry 82:209. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7531-1
- Vietnam Eliminate Dengue Project (2011). Risk assessment of the pilot release of Aedes aegypti mosquitoes containing Wolbachia.
- Voight, M.L. and Hoogenboom, B.J. (2012). 'Publishing your work in a journal: understanding the peer review process'. *International Journal of Sports Physical Therapy* 7(5):452.
- Wacker, A., Becher, P. and von Elert, E. (2002). 'Food quality effects of unsaturated fatty acids on larvae of the zebra mussel *Dreissena* polymorpha'. *Limnology and Oceanography* 47(4):1242–1248. https://doi.org/10.4319/lo.2002.47.4.1242
- Wagner, N., Hochkirch, A., Martin, H., Matenaar, D., Rohde, K., Wacht, F., Wesch, C., Wirtz, S., Klein, R., Lotters, S., Proelss, A. and Veith, M. (2017). 'De-extinction, nomenclature, and the law'. Science 356(6342):1016–1017. https://doi.org/10.1126/science.
- Wake, D.B. and Vredenburg, V. T. (2008). 'Are we in the midst of the sixth mass extinction? A view from the world of amphibians'.

 Proceedings of the National Academy of Sciences 105(Sup.1):11466-11473 https://doi.org/10.1073/pnas.0801921105
- Waldram, M. S., Bond, W.J. and Stock, W.D. (2008). 'Ecological engineering by a mega-grazer: white rhino impacts on a South African savanna'. *Ecosystems* 11(1):101–112. https://doi.org/10.1007/s10021-007-9109-9
- Wang, F., Wang, C., Liu, P., Lei, C., Hao, W., Gao, Y., Yao-Guang, L., Zhao, K. (2016). 'Enhanced rice blast resistance by CRISPR/Cas9-targeted mutagenesis of the ERF transcription factor gene OsERF922'. *PloS one* 11(4):e0154027. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154027
- Wang, Y., Cheng, X., Shan, Q., Zhang, Y., Liu, J. and Qiu, J.L. (2014). 'Simultaneous editing of three homoeoalleles in hexaploid bread wheat confers heritable resistance to powdery mildew'. *Nature biotechnology* 32(9):947. https://doi.org/10.1038/nbt.2969
- Warburton, B., Tompkins, D.M., Choquenot, D. and Cowan, P. (2012). 'Minimising number killed in long-term vertebrate pest management programmes, and associated economic incentives'. *Animal Welfare* 21(1), pp. 141–149. https://doi.org/10.7120/096272812X13345905674123
- Wareham, C. and Nardini, C. (2015). 'Policy on Synthetic Biology: Deliberation, Probability, and the Precautionary Paradox'. *Bioethics* 29(2):118–125. https://doi.org/10.1111/bioe.12068
- Warmink, J. J., Janssen, J.A.E.B., Booij, M.J., Krol, M.S. (2010). 'Identification and classification of uncertainties in the application of environmental models'. *Environmental Modelling & Software* 25(12):1518–1527. https://doi.org/10.1016/j.envsoft.2010.04.011
- Webber, B.L., Raghu, S. and Edwards, O.R. (2015). 'Opinion: is CRISPR-based gene drive a biocontrol silver bullet or global conservation threat?'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112(34):10565–10567. https://doi.org/10.1073/pnas.1514258112
- Weinert, L.A., Araujo-Jnr, E.V., Ahmed, M.Z. and Welch, J.J. (2015). 'The incidence of bacterial endosymbionts in terrestrial arthropods'. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 282(1807):20150249. https://doi.org/10.1098/rspb.2015.0249
- Weinstein, R.S. (2011). 'Should remaining stockpiles of smallpox virus (Variola) be destroyed?'. *Emerging Infectious Diseases* 17(4):681–683. https://doi.org/10.3201/eid1704.101865
- Weis, V.M. (2008). 'Cellular mechanisms of Cnidarian bleaching: stress causes the collapse of symbiosis'. *Journal of Experimental Biology* 211(19):3059–3066. https://doi.org/10.1242/jeb.009597
- Weiss, R., Gutmann, A. and Wagner, J. (2010). New directions: The ethics of synthetic biology and emerging technologies. Washington, D.C.
- Welch, E., Bagley, M., Kuiken, T. and Louafi, S. (2017). *Potential implications of new synthetic biology and genomic research trajectories on the International Treaty for Plant Genetic Resources for Food and Agriculture (ITPGRFA or 'Treaty')*.
- Westbrook, J. W. (2018). 'Merging backcross breeding and transgenic blight resistance to accelerate restoration of the American chestnut: The American Chestnut Foundation's breeding and selection plan 2015-2025'. Asheville, NC: The American Chestnut Foundation.
- Westhoff, P. (2010). The Economics of Food: How Feeding and Fueling the Planet Affects Food Prices. FT Press.
- Westra, J., van der Vlugt, C.J.B., Roesink, C.H., Hogervorst, P.A.M., Glandorf, D.C.M. (2016). 'Gene drives: policy report'. Rijksinstituut

- voor Volksgezondheid en Milieu RIVM.
- Whiteley, A.R., Fitzpatrick, S.W., Funk, W.C., Tallmon, D.A. (2015). 'Genetic rescue to the rescue'. *Trends in Ecology & Evolution*. Elsevier, 30(1), pp. 42–49. https://doi.org/10.1016/j.tree.2014.10.009
- Wildlife Conservation Society (WCS) (2018). *Tiger populations recovering under effective protection in Thailand*. Available at: https://measures.wcs.org/Metric-Details/m/15.
- World Health Organization (WHO) (2015). WHO Global Technical Strategy for Malaria 2016–2030. World Health Organisation.
- World Health Organization (WHO) (2017). World Malaria Report 2017. World Health Organization. https://doi.org/10.1071/EC12504
- World Health Organization (WHO) Global Malaria (2011). 'The use of DDT in malaria vector control WHO position statement'. *Environmental Health*, p. 9. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010033
- Wiener, J. (2018). 'Precautionary Principle'. In: L. Krämer and E. Orlando (eds.) *Principles of Environmental Law*, pp. 174–185. Cheltenham: Elgar Encyclopedia of Environmental Law. https://doi.org/10.4337/9781785365669.VI.13
- Wiener, J.B. and Rogers, M.D. (2002). 'Comparing precaution in the United States and Europe'. *Journal of Risk Research* 5(4):317–349. https://doi.org/10.1080/13669870210153684
- Wikelski, M., Foufopoulos, J., Vargas, F.H. and Snell, H.L. (2004). Galápagos birds and diseases: invasive pathogens as threats for island species. *Ecology and Society* 9(1). https://doi.org/10.5751/ES-00605-090105
- Winfield, I. J. (2012). 'Review of the state of the world fishery resources: inland fisheries -Edited by R. Welcomme'. *Journal of Fish Biology* 81(6):2099. https://doi.org/10.1111/j.1095-8649.2012.03467.x
- Winter, G. (2016a). 'Cultivation restrictions for genetically modified plants: On variety of risk governance in European and international trade law'. European Journal of Risk Regulation 7(1):120–143. https://doi.org/10.1017/S1867299X00005444
- Winter, G. (2016b). 'In search for a legal framework for synthetic biology'. Synthetic Biology Analysed, pp. 171–211. https://doi. org/10.1007/978-3-319-25145-5_7
- Winter, G. (2018). 'Substitution: From Alternatives to Ecological Proportionality'. In: L. Krämer (ed.) *Environmental Principles*. https://doi.org/10.4337/9781785365669.VI.18
- Wisely, S.M., Ryder, O.A., Santymire, R.M., Engelhardt, J.E. and Novak, B.J. (2015). 'A road map for 21st century genetic restoration: gene pool enrichment of the black-footed ferret'. *Journal of Heredity* 106(5):581–592. https://doi.org/10.1093/jhered/esv041
- World Intellectual Property Organization (WIPO) (2017). Key Questions on Patent Disclosure Requirements for Genetic Resources and Traditional Knowledge. Geneva, Switzerland: WIPO.
- Woessner, J. (2004). Faculty of 1000 evaluation for production of very long chain polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids in plants. F1000 Post-publication peer review of the biomedical literature.
- Wolinsky, H. and Husted, K. (2015). 'Science for food: Molecular biology contributes to the production and preparation of food'. *EMBO reports*, p. e201540128. https://doi.org/10.15252/embr.201540128
- Wong, M. H. (2012). Environmental contamination: Health risks and ecological restoration. CRC press. https://doi.org/10.1201/b12531
- Woodcock, P., Cottrell, J.E., Buggs, R.J.A., Quine, C.P. (2017). 'Mitigating pest and pathogen impacts using resistant trees: a framework and overview to inform development and deployment in Europe and North America'. Forestry: An International Journal of Forest Research 91(1):1–16. https://doi.org/10.1093/forestry/cpx031
- Woodhams, D. C., Ardipradja, K., Alford, R.A., Marantelli, G., Reinert, L.K., Rollins-Smith, L.A. (2007). 'Resistance to chytridiomycosis varies among amphibian species and is correlated with skin peptide defenses'. *Animal Conservation* 10(4):409–417. https://doi.org/10.1111/j.1469-1795.2007.00130.x
- Woodrow Wilson Center (WWC) (2015). U.S. trends in synthetic biology research funding.
- Woods, F.W. and Shanks, R.E. (1959). 'Natural replacement of chestnut by other species in the Great Smoky Mountains National Park'. *Ecology* 40(3):349–361. https://doi.org/10.2307/1929751
- Woodworth, B.L., Atkinson, C.T., LaPointe, D.A., Hart, P.J., Spiegel, C.S., Twweek, E.J., Henneman, C., LeBrun, J., Denette, T., DeMots, R., Kozar, K.L., Triglia, D., Lease, D., Gregor, A., Smith, T., Duffy, D. (2005). 'Host population persistence in the face of introduced vector-borne diseases: Hawaii amakihi and avian malaria'. *Proceedings of the National Academy of Sciences*

- World Commission on Environment and Development (1987). Our common future. Oxford; New York: Oxford University Press.
- World Economic Forum's System Initiative on Shaping the Future of Environment and Natural Resource Security (2018). *Harnessing the Fourth Industrial Revolution for Life on Land*. Geneva, Switzerland: WEF.
- Worthy, K.A., Strohman, R.C. and Billings, P.R. (2005). 'Agricultural Biotechnology Science Compromised'. *Controversies in Science and Technology*, pp. 135–149.
- Wozniak, C.A., McClung, G., Gagliardi, J., Segal, M. and Matthews, K. (2013). 'Regulation of Genetically Engineered Microorganisms Under FIFRA, FFDCA and TSCA'. In: *Regulation of Agricultural Biotechnology: The United States and Canada*, pp. 57–94. Dordrecht: Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2156-2_4
- Wright, J. (2011). 'Evaluating the use of 1080: predators, poisons and silent forests'. New Zealand Government Report. Parliamentary Commissioner for the Environment, Wellington, New Zealand.
- Wyler, L. S. and Sheikh, P. A. (2013). 'International illegal trade in wildlife: Threats and US policy'. In: R. Gagnier (ed.) *Illicit Trade in Wildlife and the Economics of Agricultural and Wildlife Smuggling*, pp. 1–55. New York, NY: Nova Science Publishers.
- Wyman, R.L. (1998). 'Experimental assessment of salamanders as predators of detrital food webs: effects on invertebrates, decomposition and the carbon cycle'. *Biodiversity & Conservation* 7(5):641–650. https://doi.org/10.1023/A:1008856402258
- Wynberg, R. and Laird, S.A. (2018). 'Fast Science and Sluggish Policy: The Herculean Task of Regulating Biodiscovery'. *Trends in Biotechnology* 36(1):1–3. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.09.002
- Xu, W., Vina, A., Kong, L., Pimm, S.L., Zhang, J., Yang, W., Xiao, Y. Zhang, L., Chen, X., Liu, J. and Ouyang, Z. (2017). 'Reassessing the conservation status of the giant panda using remote sensing'. *Nature ecology & evolution* 1(11):1635.
- Yassif, J. (2017). 'Genspace DIYbio Labs Project' (Open Philanthropy Project, 2017). Available at: https://fnih.org/what-we-do/current-lectures-awards-and-events/gene-drive-research-forum (Accessed: 25 July 2018).
- Young, T. (2004). Genetically Modified Organisms and Biosafety. Gland, Switzerland and Cambridge, UK: IUCN. https://doi.org/10.2305/ IUCN.CH.2004.PGC.1.en
- Zabalou, S., Riegler, M., Theodorakopoulou, M., Stauffer, C., Savakis, C. and Bourtzis, K. (2004). 'Wolbachia-induced cytoplasmic incompatibility as a means for insect pest population control'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101(42):15042–15045. https://doi.org/10.1073/pnas.0403853101
- Zavaleta, E.S., Hobbs, R.J. and Mooney, H.A. (2001). 'Viewing invasive species removal in a whole-ecosystem context'. *Trends in Ecology & Evolution* 16(8):454–459. https://doi.org/10.1016/S0169-5347(01)02194-2
- Zetterberg, C. and Edvardsson Björnberg, K. (2017). 'Time for a New EU Regulatory Framework for GM Crops?'. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics* 30(3):325–347. https://doi.org/10.1007/s10806-017-9664-9
- Zhang, B., Oakes, A.D., Newhouse, A.E., Baier, K.M., Maynard, C.A. and Powell, W.A. (2013). 'A threshold level of oxalate oxidase transgene expression reduces *Cryphonectria parasitica*-induced necrosis in a transgenic American chestnut (*Castanea dentata*) leaf bioassay'. *Transgenic Research* 22(5):973–982. https://doi.org/10.1007/s11248-013-9708-5
- ZOA (2018). ZOA. Available at: http://zoa.is/ (Accessed: 11 February 2018).
- Zoloth, L. (2016). 'Why wiping out female malarial mozzies is the ethical choice'. *Cosmos*, November. Available at: https://cosmosmagazine.com/society/swatting-the-malarial-mozzies.
- Züghart, W., Raps, A., Wurst-Saucy, A-G, Dolezel, M. and Eckerstorfer, M. (2011). *Monitoring of genetically modified organisms*. BfN. Federal Agency for Nature Conservation. https://www.bfn.de/fileadmin/MDB/documents/themen/monitoring/positionspapier_monitoring-gentechnik.pdf

Legal instruments and cases

- African Commission on Human and Peoples' Rights (ACHPR). 2009 Centre for Minority Rights Development (Kenya) and Minority Rights Group (on behalf of Endorois Welfare Council) v. Kenya, no. 276/03.
- African Commission on Human and Peoples' Rights (ACHPR). 2001. Social and Economic Rights Action Center (SERAC) and Center for Economic and Social Rights (CESR) v. Nigeria, no. 155/96.
- Brazilian Legislature. 1996. Law on Industrial Property Law No. 9.279.
- Council of Europe. 1993. Convention on Civil Liability for Damage Resulting from Activities Dangerous to the Environment (Lugano Convention).
- Council of Europe. 1997. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo, 4.IV.1997. https://rm.coe.int/168007cf98
- Council of Europe. 1999. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164
- European Court of Justice (ECJ). Case C-528/16: Judgment of the Court (Grand Chamber) of 25 July 2018 Confédération paysanne, Réseau Semences Paysannes, Les Amis de la Terre France, Collectif vigilance OGM et Pesticides 16, Vigilance OG2M, CSFV 49, OGM: dangers, Vigilance OGM 33, Fédération Nature et Progrès v Premier ministre, Ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt.
- European Court of Justice (ECJ). Case C-165/08: Judgment of the Court (Second Chamber) of 16 July 2009 Commission of the European Communities v Republic of Poland (Genetically modified organisms Seed Prohibition on placing on the market Prohibition on inclusion in the national catalogue of varieties Directives 2001/18/EC and 2002/53/EC Reliance on ethical and religious grounds Burden of proof).
- European Union (EU). 1998. Directive 98/44/EC of the European Parliament and of the Council of 6 July 1998 on the legal protection of biotechnological inventions.
- European Union (EU). 2000. Communication from the Commission on the Precautionary Principle. Brussels.
- European Union (EU). 2001. Directive 2001/18/EC of the European Parliament & of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms & repealing Council Directive 90/220/EEC.
- European Union (EU). 2004. EU Liability Directive Environmental Liability with Regard to the Prevention and Remedying of Environmental Damage.
- European Union (EU). 2006. Regulation (EC) No 1907/2006 Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH).
- German Federal Ministry of Justice and Consumer Protection. 2017 (amended). Genetic Engineering Act (Gentechnikgesetz GenTG). https://www.gesetze-im-internet.de/gentg/BJNR110800990.html
- Government of Canada. 2018. Food and Drug Regulations (C.R.C., c. 870). https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/c.r.c.,_c._870/page-1.html
- Government of Canada. 2018. Seeds Regulations (C.R.C., c. 1400). https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/c.r.c.,_c._1400/index. html
- Government of Japan. 2003. Act on the Conservation and Sustainable Use of Biological Diversity through Regulations on the Use of Living Modified Organisms. Act 97. https://www.env.go.jp/en/laws/nature/act_csubdrlmo.pdf
- High Court of New Zealand. 2014. Sustainability Council of New Zealand Trust v. Environmental Protection Agency. Wellington Registry.
- Human Rights Committee, Chief Bernard Ominayak and the Lubicon Lake Band v. Canada, Communication no. 167/1984, 38th Session, 14 February 1984, UN Doc. CCPR/C/38/D/167/1984, 1990.
- Inter-American Court of Human Rights (IACHR). 2001 Case of the Mayagna (Sumo) Awas Tingni Community v. Nicaragua, Judgment of August 31, 2001 (Merits, Reparations and Costs), Series C no. 79.
- Inter-American Court of Human Rights (IACHR). 2007 Case of the Saramaka People v. Suriname Judgment of November 28, 2007

- (Preliminary Objections, Merits, Reparations and Costs), Series C No. 172.
- Inter-American Commission on Human Rights (IACHR), Maya Indigenous Communities of the Toledo District v. Belize, Judgment of October 12, 2004 (Merits), Report no. 40/04, Case no. 12.053.
- International Labour Organization (ILO). 1989. ILO Convention 169 Indigenous and Tribal Peoples Convention. https://www.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO::P12100_ILO_CODE:C169
- International Court of Justice (ILC). 1995. Request for an Examination of the Situation in Accordance with Paragraph 63 of the Court's Judgment of 20 December 1974 in the *Nuclear Tests* (New Zealand v. France) Case. https://www.icj-cij.org/en/case/97
- International Court of Justice (ILC). 1997. Gabčíkovo-Nagymaros Project (Hungary/Slovakia). https://www.icj-cij.org/en/case/92
- International Court of Justice (ILC). 2010. Pulp Mills on the River Uruguay (Argentina v. Uruguay). https://www.icj-cij.org/en/case/135/judgments
- International Law Commission (ILC). 2001. Draft Articles on Responsibility of States for Internationally Wrongful Acts. http://legal.un.org/ilc/texts/instruments/english/commentaries/9_6_2001.pdf
- International Law Commission (ILC). 2006. Draft principles on the allocation of loss in the case of transboundary harm arising out of hazardous activities. http://legal.un.org/ilc/texts/instruments/english/commentaries/9_10_2006.pdf
- Ministry of the Interior of North Rhine-Westphalia. 2000. Law for the Protection of Nature in North Rhine-Westphalia Land Nature Conservation Act. https://recht.nrw.de/lmi/owa/br_bes_text?anw_nr=2&gld_nr=7&ugl_nr=791&bes_id=4910&aufgehoben=N&menu=1&sg=0
- People's Republic of China. 2008. Patent Law of the People's Republic of China. https://www.wipo.int/edocs/lexdocs/laws/en/cn/cn028en.pdf
- Republic of South Africa. 2004. National Environmental Management: Biodiversity Act, 2004. Cape Town. https://www.environment.gov.za/sites/default/files/legislations/nema_amendment_act10.pdf
- Rio Declaration on Environment and Development. UN Doc. A/CONF.151/26 (vol. I); 31 ILM 874 (1992). http://www.unesco.org/education/pdf/RIO_E.PDF
- Stockholm Declaration 1972. Declaration of the United Nations Conference on the Human Environment. http://www.un-documents.net/aconf48-14r1.pdf
- Supreme Court of the Philippines. 1993. Minors Oposa v. Secretary of the Department of Environmental and Natural Resources, 33 ILM
- Supreme Court of the United States. 2013. Assoc. for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc., 569 U.S. 576.
- United Nations (UN). 1976. International Covenant on Civil and Political Rights. https://treaties.un.org/doc/publication/unts/volume%20 999/volume-999-i-14668-english.pdf
- United Nations (UN). 1976. International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights. https://treaties.un.org/doc/treaties/1976/01/19760103%2009-57%20pm/ch_iv_03.pdf
- United Nations (UN). 2007. Declaration on the Rights of Indigenous Peoples. https://www.un.org/development/desa/indigenouspeoples/declaration-on-the-rights-of-indigenous-peoples.html
- United Nations Convention on Biological Diversity (UN CBD). 2000. Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity. Montreal. https://www.cbd.int/doc/legal/cartagena-protocol-en.pdf
- United Nations Convention on Biological Diversity (UN CBD). 2006. COP VIII Decisions. VIII/16. https://www.cbd.int/decisions/cop/?m=cop-08
- United Nations Convention on Biological Diversity (UN CBD). 2012. COP XI Decisions. https://www.cbd.int/decisions/cop/?m=cop-11
- United Nations Convention on Biological Diversity (UN CBD). 2016. COP XIII Decisions. XIII/17. https://www.cbd.int/decisions/cop/13
- United Nations Convention on Biological Diversity (UN CBD). 2018. CBD/SBSTTA/22/4 Synthetic Biology. Montreal. https://www.cbd.int/doc/c/6e0d/b361/a877d43db3665160cce5d96e/sbstta-22-04-en.pdf
- United Nations Convention on the Law of the Sea (UNCLOS). 1982. http://www.un.org/Depts/los/convention_agreements/texts/unclos/unclos_e.pdf

- United Nations Economic Commission for Europe (UNECE). 1998. Convention on Access to Information, Public Participation in Decision-Making and Access to Justice in Environmental Matters (Aarhus Convention). https://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/pp/documents/cep43e.pdf
- United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). 1999. WCS Declaration on Science and the Use of Scientific Knowledge. http://www.unesco.org/science/wcs/eng/declaration_e.htm
- United Nations General Assembly (UNGA). 2015. Sustainable Development Goals: Transforming Our World: the 2030 Agenda for Sustainable Development. A/Res/70/1.
- United Nations General Assembly (UNGA). 2017. A/Res/72/249. http://www.un.org/en/ga/72/resolutions.shtml
- United Nations (UN). 1945. United Nations Charter. http://www.un.org/en/charter-united-nations/
- United Republic of Tanzania. 2009. The Environmental Management (Biosafety) Regulations. http://tz.chm-cbd.net/biosafety/national-implementation/national-biosafety-framework/tanzania-biosafety-regulations-2009.pdf
- United States Code of Federal Regulations (US CFR). 2018. §340.4 Permits for the introduction of a regulated article. US 7 CFR 340.4



UNIÓN INTERNACIONAL PARA LA CONSERVACIÓN DE LA NATURALEZA

SEDE MUNDIAL Rue Mauverney 28 1196 Gland, Suiza mail@iucn.org Tel +41 22 999 0000 Fax:+41 22 999 0002 www.iucn.org/es