

Biologia Sintética: possibilidades e desafios

Synthetic Biology: possibilities and challenges

Jossan Borba Gomes Silva^{1*} e Luis Cesar Maffei Sartini Paulillo²

¹ Departamento de Biomedicina, Faculdade de Tecnologia e Ciências, Salvador-BA

² Mestrado Profissional em Bioenergia, Faculdade de Tecnologia e Ciências, Salvador - BA

*Contato: jossanborba@gmail.com

Resumo. A biologia sintética, principalmente por causa das técnicas desenvolvidas, adquiriu atenção distinta entre cientistas, ambientalistas, políticos, bem como a sociedade, após o feito mais significativo até então: criação do primeiro organismo vivo controlado por um genoma sintético, isto é, a bactéria *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0. Portanto, o foco deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre a biologia sintética, com o objetivo de identificar as possibilidades e os desafios existentes. Assim, os dados foram coletados a partir de publicações indexadas em bases de dados eletrônicas e a análise dos dados revelou que existem possibilidades de aplicações práticas para a indústria, meio ambiente e saúde humana, mas estas serão acompanhadas por desafios significativos.

Palavras-chave. Genoma sintético; *Mycoplasma mycoides*; tecnologias emergentes.

Abstract. Synthetic Biology, mainly because of the techniques developed, has acquired distinct attention among scientists, environmentalists, political as well as the society after the more significant accomplishment until then: creation of the first living organism controlled by a synthetic genome; i.e., the bacterium *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0. Therefore, the focus of this study was to undertake a review of the literature on synthetic biology with the aim of identifying existing possibilities and challenges. Thus, the data were collected from indexed publications in electronic databases; the data analysis revealed that there are possibilities for practical applications for industry, environment, and human health; but these possibilities will be accompanied by significant challenges.

Keywords. Emerging technologies; *Mycoplasma mycoides*; synthetic genome.

Recebido: 07jan14

Aceito: 21jan15

Publicado:

31jul2015

Revisado por

Carlos Ribeiro

Vilela, Lucas

Garbini Cespedes e

Carolini Kaid Dávila

Introdução

Desde 2003, cientistas desenvolvem uma nova tecnologia denominada biologia sintética, ou *synbio*, como sendo o limite seguinte da biociência (EASAC, 2011). Tratando-se de uma abordagem sistêmica, interdisciplinar e multiprofissional, principalmente por causa das técnicas desenvolvidas, adquiriu atenção distinta entre cientistas, ambientalistas, políticos, bem como a sociedade (Schneider, 2007).

Em 2010, por meio de uma publicação dos cientistas do *J. Craig Venter Institute* (JCVI – instituto fundado pelo bioquímico, geneticista e empresário norte-americano John Craig Venter), na revista *Science*, foi descrito o feito mais significativo até então: criação do primeiro organismo vivo controlado por um genoma sintético, isto é, a bactéria *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0. (Gibson et al., 2010). Tal descrição apresentou-se como uma promissora e alarmante preparação para o objetivo maior de transformar microrganismos naturais (bactérias, leveduras, algas e vírus) em sintéticos (com genomas sintéticos) para realizarem funções predefinidas e específicas (Centro Ecológico, 2009-2010).

Após o feito de 2010, relevantes ponderações surgiram sobre o desenvolvimento de técnicas ainda pouco compreendidas, ou seja, se estas apresentariam mais resultados positivos ou negativos (ETC Group, 2010a,b; Kaiser, 2010). E seguindo estas ponderações, consideráveis questionamentos

começaram a ser feitos: O que é biologia sintética? Quais são as possibilidades e os desafios, principalmente, para indústrias, meio ambiente e saúde humana?

Sendo assim, o presente trabalho justifica-se pela abordagem dos fundamentos dessa nova tecnologia emergente, com o objetivo de identificar as possibilidades e os desafios existentes.

Revisão da literatura

Biologia sintética

O primeiro laboratório licenciado para pesquisas com biologia sintética foi criado em 2003, numa instituição dos Estados Unidos da América (E.U.A) – *Lawrence Berkeley National Laboratory* (EASAC, 2011). Todavia, até 2006, a biologia sintética existiu apenas como uma visão informal de como inovar a biologia de sistemas, por exemplo, testando-se a montagem aleatória de elementos genéticos. Finalmente, a partir de 2009, ratificou-se, entre os pesquisadores, uma definição precisa: biologia sintética é a engenharia genética, porém, digital e padronizada (Rabinow e Bennett, 2009).

Definida como digital e padronizada, pois, os cientistas utilizam e/ou modificam técnicas de outras áreas biológicas, tais como: engenharia genética, microbiologia e bioinformática, para transformarem microrganismos naturais em sintéticos de modo sistemático (Centro Ecológico, 2009-2010).

Com a utilização do conjunto das técnicas, ácidos

desoxirribonucleicos (*DNAs*) são projetados *in silico*, sintetizados e transplantados em microrganismos, cujos genes constituintes são utilizados como ferramentas especiais para aplicações funcionais específicas, singulares e padronizadas (Schneider, 2007). Em linguagem própria, utilizada por pesquisadores acadêmicos e, paralelamente, por entusiastas da nova tecnologia, *biohackers* e *biopunks* – programadores informáticos com considerável entendimento biológico –, os procedimentos são feitos em um *hardware* (parte física do computador) e em um *software* (parte lógica do computador; programa), onde o *hardware* refere-se a organismos vivos e o *software* representa o *DNA* sintético, projetado em ambiente virtual, que contera um *script* (série de comandos informáticos programáveis), os quais, ao serem integrados, resultarão em respostas conjuntas entre o *hardware* e o *software*, isto é, pelo microrganismo sintético (Wohlsen, 2011).

Tal definição, digital (informatizada) e padronizada (sistemática), após experimento malsucedido em 2006, tornou-se possível em 2010, em experimento bem-sucedido, com a transformação de uma espécie de bactéria preexistente em uma nova subespécie sintética viva.

O microrganismo sintético

A etapa inicial foi a concepção *in silico* do genoma sintético, no computador, por meio da utilização de softwares, a partir da sequência de 1.077.947 pares de bases (pb) nitrogenadas do genoma natural da espécie *M. mycoides*¹. Genoma este disponível no *GenBank* – banco virtual de dados genéticos e moleculares dos E.U.A – do *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* (Pivetta, 2010).

Em seguida, foi inserido um transposon da bactéria *Escherichia coli*² e removidos quinze genes naturais para a inserção de seis, sendo um de resistência ao antibiótico tetraciclina, quatro marcadores, denominados *watermark* (marca d'água), e um reativo, para a reação colorimétrica, às sequências que seriam transplantadas nas células receptoras de transplante da espécie *Mycoplasma capricolum*³. Estes genes foram necessários para distinguir os genomas sintéticos dos naturais e as colônias teste e controle, cujas bases nitrogenadas purínicas (A e G) e pirimidínicas (C e T) foram emparelhadas sequencialmente (Adenina + Timina, Citosina + Guanina; A + T, C + G), de modo a estarem criptografadas (illegíveis em acesso não autorizado), contendo *tags* em *HTML* (linguagem de marcação em hipertexto que correlaciona conteúdo e facilita buscas), um *URL* (localizador padrão de recursos), com o endereço do *website* (conjunto de páginas virtuais em hipertexto) do instituto, além dos nomes dos cientistas e citações de algu-

1. Espécie de bactéria desprovida de parede celular, pleomórfica e parasita de bovinos, caprinos e ovinos.
2. Espécie de bactéria Gram-negativa, colonizadora do trato intestinal de mamíferos, com subtipos patogênicos.
3. Espécie de bactéria do mesmo gênero e com as mesmas características da espécie da nota 1.
4. Espécie de levedura utilizada na produção de etanol e certas bebidas alcoólicas e alimentos fermentados.
5. Há divergências entre pesquisadores, com relação ao termo "sintético": para alguns deles, trata-se de "semisintético", sendo uma subespécie resultante da hibridação de espécies preexistentes, e não totalmente nova; no entanto, para a maioria é "sintético", pois não existia tal microrganismo antes do resultado final do experimento de 2010.

mas das técnicas utilizadas no experimento; programas de computador auxiliaram, *in silico*, na fragmentação do genoma em 1.100 partes aproximadamente iguais, cada uma contendo cerca de 1.080 pb (Gibson et al., 2010; Chen et al., 2012).

Posteriormente, a espécie *Saccharomyces cerevisiae*⁴ foi utilizada para unir *in vitro* os fragmentos em *DNAs* circulares. Foram adicionadas aos fragmentos pequenas sequências terminais de ligação (prefixos e sufixos) com a finalidade de, após tratados quimicamente, tornar possível as ligações e fusões dos mesmos em segmentos únicos de *DNAs* circulares, isto é, em plasmídeos sintéticos, os genomas sintéticos completos (O Globo, 2010).

Na etapa final, extraídos das leveduras, os plasmídeos sintéticos foram suspensos em solução química com as bactérias receptoras de transplante, plaqueadas em meio ágar SP4, contendo o substrato cromogênico X-gal e o antibiótico tetraciclina, e incubadas a 37 °C por 72 horas. Após o período de incubação, numa proporção de 100.000:1, as células de *M. capricolum* transformadas cresceram e formaram colônias que expressaram apenas proteínas da espécie natural *M. mycoides*. As colônias teste ficaram concêntricamente coradas, devido ao gene *lacZ* inserido ao *DNA* sintético, qual sintetizou a enzima β -galactosidase, pela conversão do substrato cromogênico em compostos azulados.

Enfim, as colônias teste foram comparadas às colônias controle *Wild Type (WT)*, com o genoma natural da bactéria *M. mycoides*, as quais, sem o gene *lacZ*, permaneceram esbranquiçadas; como podem ser vistas na Figura 2A-B (Bouzarc, 2010; Gibson et al., 2010).

Após quatro anos, em 2010, estava transformado o

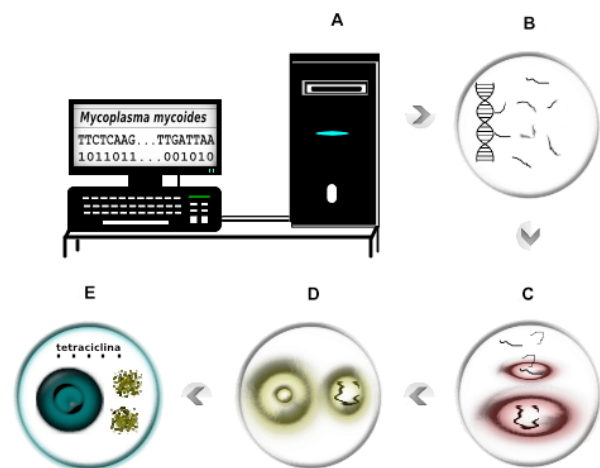


Figura 1. Etapas do processo de transformação do microrganismo natural em sintético. (A) Concepção do genoma natural da bactéria *Mycoplasma mycoides* em ambiente virtual; (B) Síntese, inserção dos genes e transposon e fragmentação do genoma sintético; (C) União dos fragmentos, por leveduras da espécie *Saccharomyces cerevisiae*, e formação do plasmídeo sintético; (D) Transplante do plasmídeo sintético na bactéria receptora da espécie *Mycoplasma capricolum*; (E) Morte da célula sem o gene de resistência ao antibiótico tetraciclina e transformação da bactéria da espécie natural, *Mycoplasma capricolum*, em uma nova subespécie sintética, o microrganismo sintético – *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0.

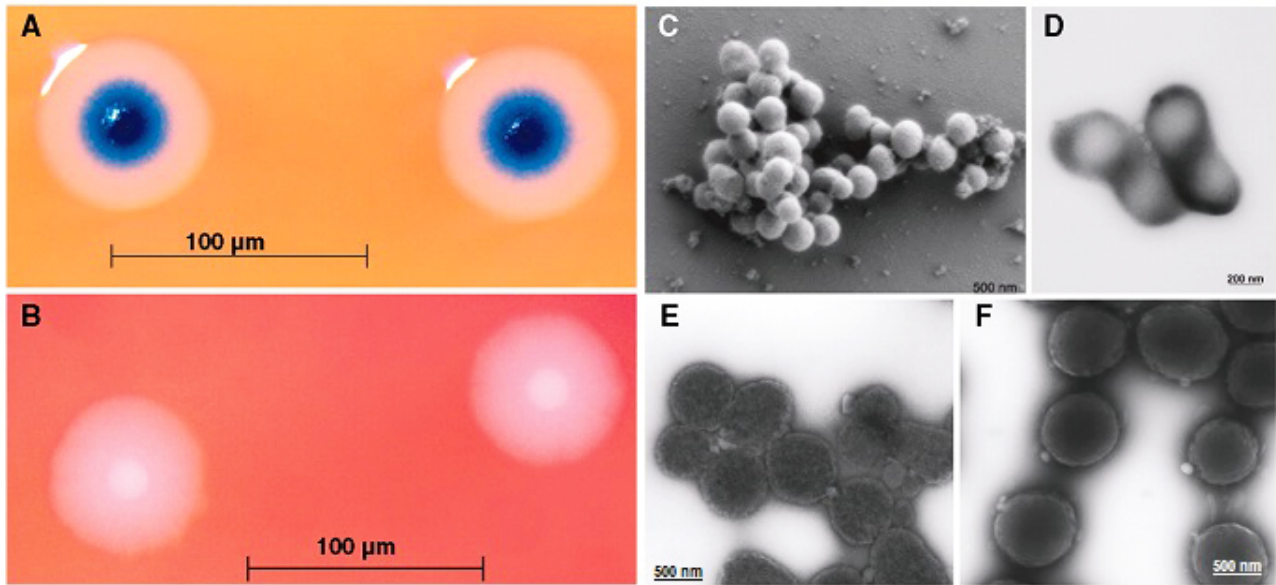


Figura 2. Morfologias e arranjos das colônias e células dos experimentos de 2006 e 2010. (A) Colônias teste de *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0; (B) Colônias controle *Wild Type* (WT); (C) Microscopia eletrônica de varredura (MEV) de células controle WT; (D) Microscopia eletrônica de transmissão (MET) de células controle WT; (E) MET de células teste de *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0 do experimento de 2010; (F) MET de células controle WT do experimento de 2006.

Extraído de: J. Craig Venter Institute, 2010 (autorizado e adaptado).

primeiro ser vivo natural em sintético. A subespécie transformada, por meio da hibridação entre a célula e o genoma modificado, respectivamente, das espécies *M. capricolum* e *M. mycoides*, foi tecnicamente denominada *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0, pelos cientistas do JCVI; apelada como “*synthia*”, pelos ambientalistas do ETC Group; e genericamente descrita como “microrganismo sintético”⁵; principalmente, pelos meios de comunicação (Centro Ecológico, 2009-2010; EASAC, 2011; ETC Group, 2010c; Lopes, 2010).

Este foi o resultado de quinze anos de pesquisas e experimentos realizados pelos cientistas do JCVI (O Globo, 2010). As Figuras 1 e 2 ilustram, conjunta e resumidamente, as etapas do processo de transformação do microrganismo natural em sintético e as morfologias e arranjos das colônias e células dos experimentos de 2006 e 2010.

O resultado positivo do experimento também possibilitou que mais estudos, em diversas áreas do conhecimento, fossem feitos por outros cientistas; e alguns destes estudos estão resumidamente descritos a seguir.

Possibilidades

Partes padronizadas

Denominadas em conjunto como *biobricks* (biotijolos), pela analogia com o brinquedo de montar peças “Lego”, as partes padronizadas foram inicialmente desenvolvidas por ex-professores do *Massachusetts Institute of Technology* (MIT), em 2003 (Khan, 2014); onde, no mesmo ano, foi iniciada também a *International Genetically Engineered Machine* (iGEM – competição internacional de engenharia de sistemas biológicos). Elas representam o princípio da padronização denominado singularidade, ou seja, um conceito que abrange a forma de utilização técnica de elementos genéticos para aplicações diversas definidas (Pasotti et al., 2012).

As sequências de nucleotídeos dos *biobricks* são projetadas para serem montadas na construção de novos circuitos e sistemas biológicos com aplicações específicas, por exemplo: síntese de proteínas e produção de compostos, entre outras. São constituídas por genes que atendem a critérios preestabelecidos, garantem a compatibilidade entre as partes e mantêm o formato da montagem básica, definindo-as, portanto, como peças padrão (Knight, 2003). Cada peça padrão é construída com extremidades para junções, prefixos e sufixos, e pontos de clivagem para as enzimas de restrição *EcoRI*, *XbaI* e *SpeI* (Constante et al., 2011).

Indústria

Na indústria bioenergética: os principais estudos são com relação à possibilidade de desenvolvimento do combustível regenerativo, utilizando-se da eletricidade para decompor água em hidrogênio e oxigênio na obtenção de energia constante; novos tipos de biocombustíveis de segunda geração, mais limpos, a base de cana-de-açúcar, por meio da fotossíntese induzida artificialmente, além de resíduos orgânicos da agricultura, evitando-se a competição com plantas cultivadas para fins alimentares. Na indústria agrícola: novos aditivos alimentares e o melhoramento de alimentos. Na indústria química: a produção em larga escala de compostos e produtos químicos, incluindo-se novos tipos de fibras, plásticos, tintas e adesivos (Pivetta, 2010). Na indústria tecnológica: fabricação de componentes eletroeletrônicos, tais como, circuitos integrados, baterias renováveis, microprocessadores. Na indústria farmacêutica: novas drogas e novos métodos terapêuticos (ver: *Engenharia metabólica e produção de novas drogas sintéticas; Combate a infecções; Tratamento do câncer; Desenvolvimento de novas vacinas; Câncer*).

Meio ambiente

Destaca-se a utilização de algas marinhas para a detecção de poluentes marinhos e sua remoção pela captação do dióxido de carbono, em casos de desastres naturais ocorridos por vazamento de petróleo em navios petroleiros, bem como a biorremediação, em contaminações de recursos hídricos por metais pesados (Chen et al., 2012).

Segundo as publicações pesquisadas, dentre as considerações dos autores, verificou-se também significativas possibilidades na área da saúde humana.

Engenharia metabólica e produção de novas drogas sintéticas

Utilização dos biobricks para sintetizar e transplantar genomas contendo apenas genes específicos, além da eliminação de genes próprios, do ponto de vista humano, visando a melhoria das atividades metabólicas dos microrganismos pela manipulação de suas funções enzimáticas. Em síntese, modificar o metabolismo do microrganismo, eliminando a produção de determinadas substâncias indesejáveis, para produzir proteínas úteis aos processos metabólicos de seres humanos (Schneider, 2007), como, por exemplo, a insulina.

Com relação às novas drogas, destacam-se: a utilização da bactéria *E. coli*, para a produção do ácido artemisínico, precursor da artemisinina (substância ativa da droga antimalárica), por meio da fermentação e transformação por via fotoquímica; utilização da levedura *S. cerevisiae*, para as produções do composto taxol, na produção de antitumoral, e na síntese do acetado de hidrocortizona, na produção de anti-inflamatórios esteroides a partir da glicose (EASAC, 2011).

Combate a infecções

Possibilidade do desenvolvimento de antibióticos, por meio da criação de bacteriófagos sintéticos, contra infecções por bactérias produtoras de biofilme (Sonnenburg, 2011).

Em estudos feitos por Ruder et al. (2011), bactérias da espécie *E. coli*, quando infectadas por bacteriófagos, tiveram desligados os mecanismos de resistência que as protegem dos antibióticos numa taxa de prevalência de até 80%; se comparados, uma eficácia de 60% maior que os 20% obtidos com os métodos antibioticoterápicos convencionais utilizados atualmente.

Tratamento do câncer

A possibilidade está na eliminação de células cancerosas do organismo humano sem danificar o tecido associado. Para tanto, Ruder et al. (2011), em estudo descrevendo testes feitos em ratos de laboratório, utilizando bactérias modificadas para invadir as células cancerosas, demonstraram que bactérias sintéticas podem infectar, por exemplo, as células do cancro do cólon do útero e inativar o gene *CTNGB1*, inibindo a sua expressão e a invasão celular, bem como, conseqüentemente, eliminando a ocorrência de metástase.

Desenvolvimento de novas vacinas

A vacina atuaria inoculando-se ao hospedeiro a bac-

téria atenuada e com o gene “antigênico”, responsável por iniciar uma resposta imune no hospedeiro, que sintetizaria um tipo específico de proteína com característica antigênica. Esta proteína induziria a produção e diferenciação de células e proteínas de defesa (linfócitos B, plasmócitos e imunoglobulinas) contra futuras invasões pela própria bactéria patogênica. No entanto, o mecanismo de atenuação é complexo e arriscado, pelo qual, podendo ocorrer conjugação bacteriana, mutação genética e ação reversa, a bactéria passaria a atacar o próprio hospedeiro (Noorden, 2010).

Os estudos publicados (Tabela 1), apesar de hipotéticos, com alguns testes realizados, apresentam relevantes aplicações às indústrias, ao meio ambiente e à saúde humana. Entretanto, também apresentam desafios significativos em relação à ética, ao meio ambiente, à biossegurança (Figura 3), à biopirataria, ao bioterrorismo, à falta de regulamentação e ao regime de patentes excessivos.

Desafios

Biossegurança

De um modo geral, os desafios relacionados à biossegurança são de dois tipos:

(i) *Biosafety* (libertação acidental): Risco de incidentes ou acidentes involuntários, por acontecimentos não previstos, envolvendo a manipulação inadequada dos microrganismos.

Bactérias têm a capacidade de trocar rapidamente informação genética com outras bactérias, sob condições adequadas (Kelle, 2009), caracterizando um dos riscos; e

(ii) *Biosecurity* (libertação premeditada): Utilização de microrganismos, sequências de DNAs e moléculas sintéticas, com intenções criminosas, para a produção de novas e letais armas biológicas; devido, também, à falta de regulamentação (EASAC, 2011; PCSBI, 2010).

Regulamentação e patenteamento

Há o risco da perda de direitos de populações vulneráveis, como as pequenas cooperativas de agricultores, pela falta de regulamentações específicas e dos patenteamentos excessivos (Calvert e Martin, 2009). De acordo com o gerente de programas do *ETC Group* (Grupo de Ação em Erosão, Tecnologia e Concentração), Jim Thomas:

“Não há regulação e a autorregulação é igual a nenhuma regulamentação. Estas recomendações dão à indústria um passe livre e não garantem que o ambiente e a saúde pública estejam protegidos. É preciso de uma regulamentação maior, mais transparente para a Biologia Sintética, e não menos” (Jim Thomas apud ETC Group, 2010b).

Ainda assim, segundo Wadman (2010), boa regulamentação, embora essencial, é limitada contra bioterroristas interessados na biologia sintética para produzirem armas biológicas.

Biopirataria digital e bioterrorismo

O modo como a biologia sintética está sendo desenvolvida, possibilita que biopiratas possam acessar os recursos genéticos livremente e utilizá-los de forma ilegal. Além disso, com o bioterrorismo, a tecnologia pode ser utilizada para criar linhagens de novos microrganismos sintéticos patogênicos ou recriar microrganismos já extintos para a reprodução de toxinas letais (Centro Ecológico, 2009-2010; Rabinow e Bennett, 2009).

Ambiental

Segundo publicação da ONG brasileira Centro Ecológico:

“[...] microrganismos sintéticos liberados no ambiente (deliberadamente ou inadvertidamente) podem apresentar transferências horizontais de genes, afetando equilíbrios bióticos, ou evoluir para além das funções para as quais foram programados, com risco de efeitos colaterais desconhecidos e sem precedentes sobre o ambiente, sobre outros organismos e a saúde. Atendendo ao princípio da precaução, deveria ser proibida a liberação no ambiente até que haja um amplo debate social, uma avaliação de riscos feita para cada aplicação proposta, considerando todo o seu ciclo de vida [...]” (Centro Ecológico, 2009-2010).

Métodos

Para o presente artigo de revisão da literatura, foi realizada a pesquisa qualitativa, buscando-se por publicações indexadas nas seguintes bases de dados eletrônicas: (i) internacionais: MIT (*Massachusetts Institute of Technology*; www.web.mit.edu), NCBI (*National Center for Biotechnology Information*; www.ncbi.nlm.nih.gov), *Nature* (www.nature.com), *Science* (www.sciencemag.org) e *ETC Group* (*Action Group on Erosion, Technology and Concentration*; www.etcgroup.org); e (ii) nacionais: jornais Estadão (www.estadao.com.br), Folha de S. Paulo (www.folha.uol.com.br) e O Globo (www.oglobo.globo.com), bem como a Revista Galileu (www.revistagalileu.globo.com). Para as buscas das publicações, utilizou-se dos descritores: “*Synthetic Biology*”, “*Biología Sintética*” e “*Biologia Sintética*”, respectivamente, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa.

Como critério de inclusão, as publicações foram selecionadas quanto aos: dados primários, publicações no período de cinco anos (2008 a 2012) e descritores apresentados em título ou resumo. Para o critério de exclusão: publicações fora do período dos cinco anos previamente estabelecidos.

Para o tratamento e análise dos dados, optou-se pela amostragem por saturação, sendo considerado o universo de 4.612 publicações, das quais foram selecionadas 943 como elementos representativos da amostra, posteriormente, distribuídas por base eletrônica e publicação por ano com os totais individuais por base eletrônica e os totais gerais por ano, bem como, em frequência relativa por área pesquisada, para distribuir os dados em gráfico de setores.

Referente ao aspecto ético, todas as instituições, as publicações específicas, utilizadas para elaborar este tra-

balho, e seus respectivos autores estão citados e referenciados.

Resultados e Discussão

Resultados

Do total das 943 publicações analisadas, de 2008 a 2012, os resultados demonstram, por meio dos dados da Tabela 1, um crescente número de publicações a partir do ano de 2008 (104), seguidas por 2009 (145) e 2010 (240), Tabela 1. Distribuição dos dados por ano e base eletrônica consultada

| Bases eletrônicas | Publicações por ano | | | | | Total |
|-------------------|---------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | |
| <i>Nature</i> | 55 | 33 | 75 | 77 | 125 | 365 |
| <i>Science</i> | 17 | 29 | 37 | 62 | 33 | 178 |
| NCBI | 15 | 45 | 42 | 26 | 35 | 163 |
| ETC Group | 13 | 26 | 18 | 16 | 33 | 106 |
| O Globo | 1 | 5 | 17 | 13 | 4 | 40 |
| Estadão | 1 | - | 23 | 7 | 4 | 35 |
| MIT | - | 7 | 7 | 8 | 5 | 27 |
| Folha de S. Paulo | 2 | - | 14 | - | 3 | 19 |
| Revista Galileu | - | - | 7 | 3 | - | 10 |
| Total | 104 | 145 | 240 | 212 | 242 | 943 |

com discreto decréscimo em 2011 (212) e finalizando com o maior resultado em 2012 (242). Dentre as bases eletrônicas consultadas, internacionais, a *Nature* apresenta o maior número total de publicações (365), em comparação com as demais (*Science*, 178; NCBI, 163; *ETC Group*, 106; e MIT, 27). Entre as nacionais, O Globo obteve o maior número no total de publicações (40), em relação às demais (Estadão, 35; Folha de S. Paulo, 19; e Revista Galileu, 10).

Entre as variáveis com as maiores frequências, como

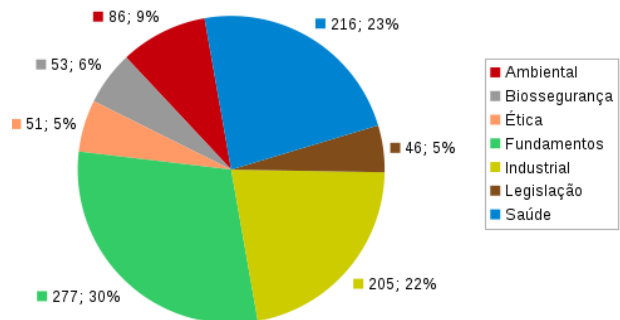


Figura 3. Frequência relativa dos dados por área pesquisada

ilustrado no gráfico de setores (Figura 3), estão: Fundamentos, com o maior número de publicações no total (277), assim como em porcentagem (30%), seguida por Saúde (216 e 23%) e Indústria (205 e 22%). Em contrapartida, as variáveis: Ambiental (86 e 9%), Biossegurança (53 e 6%), Ética (51 e 5%) e Legislação (46 e 5%) encontram-se, em relação às primeiras, consideravelmente discrepantes e com as menores frequências no mesmo período.

Discussão

É possível verificar que a biologia sintética, apesar de emergente, já está estabelecida (Figuras 1 e 2). No entanto, observa-se também que existem linhas de raciocínios distintos: (i) pesquisadores que publicaram as possibilidades industriais (energética, química, agrícola e farmacêutica), benéficas tanto para o meio ambiente quanto para a saúde humana: produção de produtos sintéticos, biocombustíveis ecologicamente corretos, métodos de descontaminação ambiental, novos produtos farmacêuticos e métodos terapêuticos, tais como, vacinas, tratamento contra o câncer, combate a infecções e novas drogas sintéticas; e (ii) organizações não governamentais que publicaram os desafios: biopirataria digital, bioterrorismo, falta de regulamentação específica, regime de patenteamento não controlado de materiais genéticos e a falta de biossegurança, cuja liberação acidental ou criminosa de microrganismos sintéticos no meio ambiente poderia resultar em crescimentos incontrolláveis e danosos com consequências ainda desconhecidas.

Portanto, entende-se que é necessária a criação tanto de um conselho deliberativo internacional quanto de sociedades científicas nacionais, que regulamentem as atividades correlacionadas e corroborem entre si na normatização legal e fiscalização da biologia sintética.

Conclusão

Pelo exposto na presente revisão, pode-se asseverar que a biologia sintética, apesar de emergente, já está estabelecida como biociência. Tendo suas atividades oficialmente iniciadas em 2003, tornou-se o cerne das atenções de cientistas, políticos, ambientalistas e da sociedade quando, em 2010, os cientistas do *JCVI* publicaram um artigo na revista *Science* descrevendo as técnicas aplicadas na transformação da bactéria *Mycoplasma capricolum* em uma nova subespécie, controlada por genoma sintético, denominada *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0 (Figuras 1 e 2). Deixando de ser uma abordagem informal da biologia de sistemas para ser uma nova e independente ciência, ratificou as atenções para si e estimulou o crescente número de publicações.

A partir das 943 publicações selecionadas (Tabela 1), de um período de cinco anos (2008 a 2012), a análise dos dados revelou que existem possibilidades de aplicações práticas à indústria, ao meio ambiente e à saúde humana, mas estas serão acompanhadas por desafios significativos, ficando evidentes as expectativas e as desconfiças dos pesquisadores por áreas (Figura 3), por meio de divergentes interesses: (i) apresentar as possibilidades de desenvolvimento e (ii) alertar para os desafios (e riscos) provenientes deste mesmo desenvolvimento. Em se tratando de uma tecnologia emergente, fato é que ainda há muito o que ser feito (ou não) para que sejam cientificamente confirmados todos os argumentos apresentados pelos autores de ambos os grupos divergentes.

Sendo assim, apresentados os fundamentos desta nova tecnologia emergente, caracterizando a relevância da pesquisa, conclui-se que o objetivo foi alcançado, pois, teoricamente, existem possibilidades e desafios referentes à biologia sintética. Acrescenta-se, no entanto, que esta

revisão não tem a finalidade de esgotar o assunto, mas informar os leitores das biociências sobre a hodierna perspectiva.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Lisa McDonald e Matthew LaPointe do *J. Craig Venter Institute*, por disponibilizarem imagens dos experimentos e pelas sugestões iniciais de pesquisa; a Sandra Silva, pelas sugestões para a melhoria do texto; a Faculdade de Tecnologia e Ciências (FTC), Unidade Salvador, Bahia, pelo suporte acadêmico; e aos coordenadores, revisores e editores da Revista da Biologia do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo.

Referências

- Bouzaric K. 2010. How to make an artificial cell. MIT Technology Review 1-2.
- Calvert J, Martin P. 2009. The role of social scientists in synthetic biology. *EMBO reports*, 10(3):201-204. DOI:10.1038/embor.2009.15.
- Centro Ecológico. 2009-2010. *Biologia Sintética. Novas tecnologias 2. Centro Ecológico* 2:1-44.
- Chen Y, Christina S, Kate EG. 2012. Synthetic Biology: Advancing biological frontiers by building synthetic systems. *Genome Biology* 13(240):1-10. DOI:10.1186/gb-2012-13-2240.
- Constante M, Grünberg R, Isalan M. 2011. A biobrick for cloning custom eukaryotic plasmids. *PLoS One* 6(8):1-10. DOI:10.1371/journal.pone.0023685.
- EASAC. European academies science advisory council. 2011. Synthetic Biology: An introduction. *Academia Europaea* 1-16.
- ETC Group. Action group on erosion, technology and concentration. 2010a. Groups criticize presidential commission's recommendations on synthetic biology. *ETC Group* 1-4.
- _____. 2010b. Synthetic Biology: creating artificial life forms. *ETC Group* 1-6.
- _____. 2010c. Synthia is alive... and breeding panacea or pandora's box. *ETC Group* 1-4.
- Gibson D et al. 2010. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* 329(5087):52-56. DOI:10.1126/science.1190719.
- J. Craig Venter Institute. 2010. Images of *M. mycoides* JCVI-syn1.0 and WT *M. mycoides*. Disponível em: <www.jcvi.org/cms/research/projects/first-self-replicating-synthetic-bacterial-cell/photos/>. Acesso em: 07 de jan. de 2014.
- Kaiser J. 2010. Panel weighs guidelines for synthetic biology. *Science* 329(5989): 264-265. DOI:10.1126/science.329.5989.264-b.
- Kelle A. 2009. Synthetic biology and biosecurity. *EMBO reports* 10(1)23-53. DOI:10.1038/embor.2009.119.
- Khan FA. 2014. Biotechnology in Medical Sciences. In: Slaughter MJ, editor. *Synthetic biology and nanomedicine*. Florida: CRC Press p270-281.
- Knight T. 2003. Idempotent vector design for standard assembly of biobricks. *DSPACE@MIT* 1-11. URI:1721.1/21168. Disponível em: <http://dspace.mit.edu/handle/1721.1/21168#files-area>. Acesso em: 15 de jan. de 2014.
- Lopes RJ. 2010. Gênesis – capítulo dois?. *Revista Galileu* 228:1-5.
- Noorden RV. 2010. Demand for malaria drug soars. *Nature* 466:672-673. DOI:10.1038/466672a.
- O Globo. 2010. Saiba como foi feita a criação da primeira célula

- artificial do mundo, uma nova vida gerada em... *Ciência* 1-2.
- Pasotti L et al. 2012. Bottom-up engineering of biological systems through standard bricks: A modularity study on basic parts and devices. *PLoS One* 7(7):1-10. DOI:10.1371/journal.pone.0039407.
- Pivetta M. 2010. A síntese da criação. *Revista Pesquisa Fapesp* 172:44-51.
- PSCBI. Presidential commission for the study of bioethical issues. 2010. Ethics of synthetic biology and emerging technologies. *Bioethics.gov* 1-192.
- Rabinow P, Bennett G. 2009. Synthetic biology: ethical ramifications. *Systems and Synthetic Biology* 3:99-108. DOI:10.1007/s11693-009-9042-7.
- Ruder W, James T, Collins JJ. 2011. Moving into the Clinic. *Science* 333(6047):1248-1252. DOI:10.1126/science.1206843.
- Schneider M. 2007. *Biologia sintética*. Biblioteca Digital da Câmara dos Deputados 1-6.
- Sonnenburg JL. 2011. Community health care: Therapeutic opportunities in the human microbiome. *Science Translational Medicine* 3(78):1-16. DOI:10.1126/scitranslmed.3001626.
- Wadman M. 2010. US report pins down future biosecurity. *Nature* 466:678. DOI:1038/466678a.
- Wohlsen M. 2011. Biopunk. DIY scientists. Hack the software of life. *Current: Penguin Group* p1-37.