

Grænserne for gensplejsning rykker sig

Videnskab: Bedre og billigere teknologi til gensplejsning gør det muligt at designe nye biologiske produkter og tjene mange penge på dem. Æggehvider uden høns, oksekød uden køer, kræftmedicin, biologisk materiale fra en uddød dyreart. Det er nogle af de mange sære ting, som syntesebiologi er blevet brugt til i et laboratorium i San Francisco.

PER SKOVKJÆR SAND
Jyllands-Postens udsendte medarbejder
indblik@jp.dk

SAN FRANCISCO

F acaden ud mod Jessie Street i San Francisco afslører ingenting. Men bag pokerfjæset summer det af liv og nye idéer. Rigmænd går ind og ud ad døren. Millioner af dollars skifter ejere.

Her er risikovillig kapital som få steder i verden. Kontorfællesskabet er ejet af kapitalfonden SOS Ventures. I kælderens ligger laboratoriet Indie Bio, som arbejder med syntesebiologi. Med teknologi kan man bygge gener fra bunden og lave nye former for biologisk materiale.

Syntesebiologi kan bruges til at lave æggehvider uden høns, oksekød uden køer og gelatine til vingummibamser uden døde dyr. Teknologien er en videreudvikling af den type gensplejsning, som har været kendt i årtier.

»Det er en ny måde at forstå verden. På samme måde som man kan programmere software, kan man programmere biologisk materiale,« siger Ryan Bethencourt, der er direktør for Indie Bio og en af firmaets grundlæggere.

Adam Arkin er professor på University of California i Berkeley, hvor han leder Berkeley Synthetic Biology Institute. Han er en af verdens førende forskere i syntesebiologi, og han mener, at teknologien vil bidrage med ny medicin, brændstoffer og fødevarer.

»Syntesebiologi kommer til at få dyb indflydelse på vores livsstil og økonomi i fremtiden,« siger Adam Arkin.

Kroppens celler indeholder dna, som har de informationer, der definerer, hvordan organismen fungerer og vokser. Dna består af to strenge med stofferne adenin, guanin, thymin og cytosin. Rækkefølgen af stoffer på strengene skaber en kode, og den kode kalder man et gen. Dna-strengene har mange forskellige gener, der fortæller om alle de forskellige processer i organismen.

Ved traditionel gensplejsning tager man et gen fra én organisme og splejser ind i

dna-strengen på en anden organisme. Denne teknologi har bl.a. resulteret i diabetesmedicin, planter, der kan tåle sprøjtegift, og mange andre ting.

Syntesebiologi rykker grænserne for gensplejsning. Her tager man ikke blot et gen og splejser ind i en anden organisme. I stedet bygger man genet helt fra bunden. Derefter splejser man det ind i en organisme. Genet koder for et protein, og dermed kan man altså med denne teknologi lave nye former for proteiner, forklarer Ryan Bethencourt fra Indie Bio.

»Vi forstår kun en lillebitte procentdel af, hvordan biologien virker, og den lille forståelse har skabt helt nye markeder og vil blive ved med det. Jo bedre vi forstår genomforskning, molekylær biologi, hvordan proteiner virker, og hvordan vi kan designe dem, desto flere anvendelsesmuligheder vil der blive,« siger Ryan Bethencourt.

Indie Bio er en såkaldt accelerator, som hjælper iværksættere i gang og til gengæld får en andel i deres eventuelle succes. I ryggen har Ryan Bethencourt og de to medstiftere i Indie Bio kapitalfonden SOS Ventures, som ejer Indie Bio.

Ph.d'er og andre kloge folk sender deres idéer til Indie Bio, som to gange årligt udvælger 14 projekter. Hvert projekt får 250.000 dollars (1,6 mio. kr.), kontorplads og adgang til laboratorium, tekøkken, venturekapitalister og rådgivning fra de bedste i branchen. Desuden får de en deadline. Fire måneder har hver iværksætter til at udvikle et produkt og en forretningsmodel.

I bund og grund fungerer stedet som en måde for pengemændene i Silicon Valley at opfinde og overtage fremtidens markeder.

Det kræver mennesker med gode idéer og praktiske evner at skabe et nyt marked. Sådan en person er Nick Ouzounov.

Et ulækkert produkt

Nick Ouzounov er medstifter og teknologisk chef i et af de seneste 14 firmaer, som Indie Bio har været med til at starte. Firmaet hedder Gelzen Inc. og laver kollagen og gelatine. Kollagen er et protein i kroppens bindevæv. Det findes i hud og knogler. Kollagen



"Revolution" er navnet på den bygning i amerikanske San Francisco, hvor Indie Bio hører hjemme.



Ryan Bethencourt leder Indie Bio, hvor iværksættere etablerer bioteknologiske virksomheder.



Petrisål med biologisk materiale i Indie Bios laboratorium.

SÅDAN FUNGERER SYNTSEBIOLOGI

Syntesebiologi er et nyt forskningsfelt, hvor ingeniørvidenskab bruges til at ændre i levende organismer. Forskere fra University of California, Berkeley, designede i 2012 en teknologi – CRISPR-Cas9 – inspireret af en proces, som bakterier bruger til at forsvare sig mod virus. Teknologien har gjort det simpelt og billigt at ændre i arvemassen.

Forskerne arbejder bl.a. med at lave behandling ved hjælp af syntesebiologi mod sygdomme som kronisk granulomatøs sygdom, der medfører kroniske betændelsestilstande, og Fanconis anæmi – en sygdom, der er arvelig og giver knoglemarvsdefekt og misdannelser.

SIMPLIFICERET FUNGERER TEKNOLOGIEN PÅ FØLGENDE MÅDE:

kan videreforarbejdes til gelatine, der bl.a. bliver brugt til vingummibamser.

Normalt udvinder man kollagen ved at lægge hud og knogler fra dyr i et syrebad i flere uger. Nick Ouzounov, der har en ph.d. i molekylærbiologi fra Princeton University, laver i stedet kollagen ved hjælp af gensplejede bakterier.

Han bruger syntesebiologi til at specialdesigne gener, som koder for kollagen, og splejse dem ind i bakterier. Bakterierne skal blot fodres med sukkervand, så producerer de kollagen.

»Vi ville lave billige proteiner, og den evne ville vi gerne udnytte til at producere et af mest ulækre produkter, som findes, på en ny måde,« fortæller Nick Ouzounov.

Uddød elefantart vækkes til live

Nick Ouzounov viser sin arbejdsplads i laboratoriet og nogle af de mange petrisåle og kolber med bakteriekulturer, som firmaet har stående i et køleskab. En mælkefarvet væske fylder én af kolberne.

»Den her indeholder faktisk noget mastodont-kollagen,« siger Nick Ouzounov.

Mastodonterne er en uddød dyreart, som var i familie med mammutterne. Ved hjælp af syntesebiologi har Nick Ouzounov altså genskabt biologisk materiale fra et dyr, der ikke har vandret på Jorden i 10.000 år.

Andre interessante firmaer, der er udsprunget af Indie Bio:

■ Memphis Meats, der laver kødboller i et laboratorium.

■ Koniku, som har udviklet en computerchip med levende hjerneceller.

■ Clara Foods, der laver æggehvider.

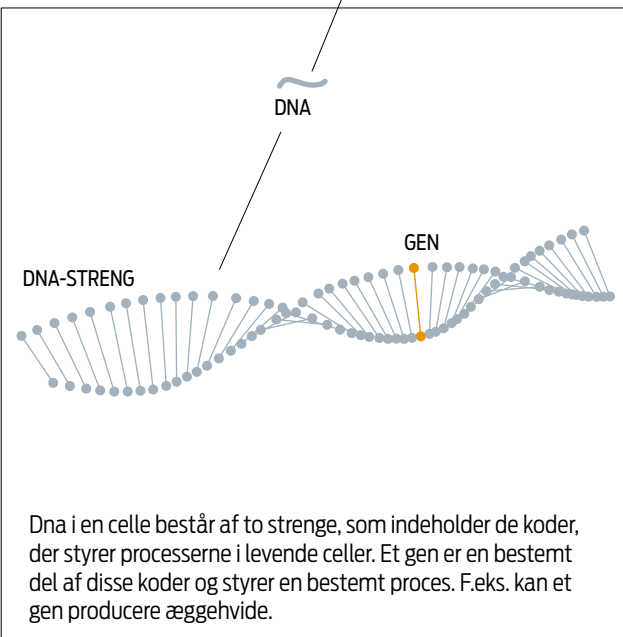
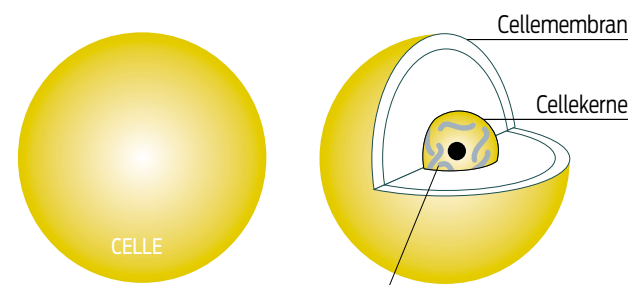
■ Vali, der laver kræftmedicin.

Én af årsagerne til, at det er muligt for firmaerne i Indie Bio at lave nye produkter, er udviklingen af en teknologi, der hedder CRISPR. Den har været med til at accelerere udviklingen af syntesebiologi, forklarer Ryan Bethencourt, der leder Indie Bio.

»CRISPR er en måde præcist at redigere genomet i bakterie-, gær-, dyre- og menneskeceller. Ved at gøre det kan vi omprogrammere cellerne til at gøre, hvad vi vil have dem til at gøre,« siger Ryan Bethencourt.

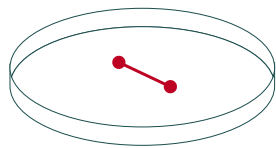
1.

Arvemassen i en celle skal ændres:



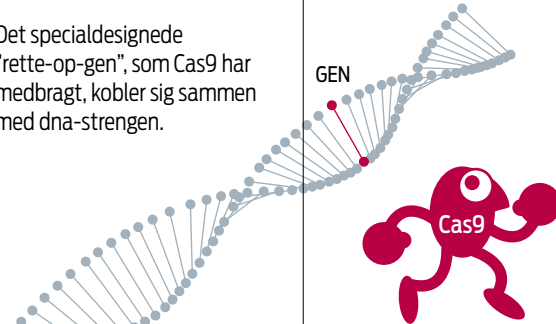
2.

En ændring i arvemassen kan f.eks. have til formål at rette en fejl. Et "rette-op-gen" designes i et laboratorium.



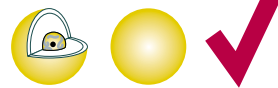
5.

Det specialdesignede "rette-op-gen", som Cas9 har medbragt, kobler sig sammen med dna-strengen.



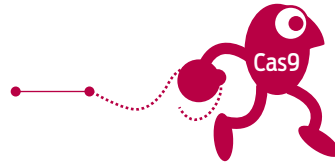
6.

Arvemassen, dna'et, indeholder nu det nye gen. Den ønskede proces er forandret ved hjælp af det nye gen, som Cas9 medbragte. Fejlen i arvemassen er rettet.



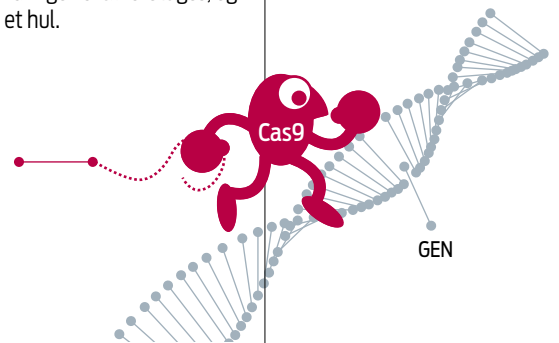
3.

Genet kobles fast på en stifinder, Cas9, som kan finde vej til lige præcis det sted på dna-strengen, hvor ændringen skal foretages.



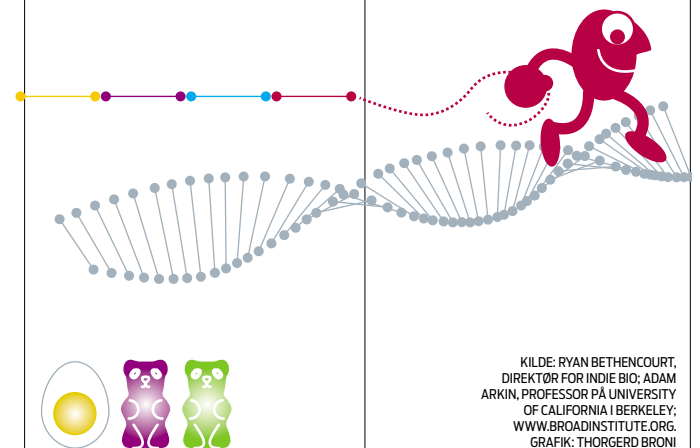
4.

Cas9 finder stedet i dna-strengen, hvor ændringen skal foretages, og klipper et hul.



7.

Genet, som Cas9 medbringer, kan også bruges til at give cellen helt nye egenskaber.



F.eks. kan genet designes til at producere biologisk materiale som æggehvite og kollagen, der bruges til at lave gelatine til vingummibamser.

KILDE: RYAN BETHENCOURT, DIREKTØR FOR INDIE BIO; ADAM ARKIN, PROFESSOR PÅ UNIVERSITY OF CALIFORNIA I BERKELEY; WWW.BROADINSTITUTE.ORG. GRAFIK: THORGERD BRONI

Med denne teknologi er det blevet langt billigere at lave gensplejsning, og derfor er det også lettere at tjene penge på.

Gelzen Inc. fik i februar 2 mio. dollars (over 13 mio. kr.) fra investorer. Med de penge indleder firmaet en produktion af forskellige typer kollagen og gelatine i byen Oakland. Kunderne er producenter af gelatinekapsler (som f.eks. indeholder fiskeolie), producenter af vegansk mad, kosmetikfirmaer og videnskabsfolk.

»Vi laver kollagen billigere, end nogen tidligere har gjort,« siger Nick Ouzounov.

Imens Nick Ouzounov fra Gelzen Inc. og Ryan Bethencourt fra Indie Bio tror på, at udviklingen af syntesebiologi bidrager med noget godt, er andre mennesker bekymrede for de eventuelle konsekvenser.

Dana Perls arbejder med mad og teknologi for organisationen Friends of the Earth, der har et globalt netværk med over 2 mio. aktivister i 73 lande. Hun følger nøje med i udviklingen inden for syntesebiologi, og hun er bange for, at teknologien løber løbsk.

»Syntesebiologi er en ekstrem form for gensplejsning, og det er som det vilde vest, for der er ingen regler, intet sikkerhedssystem og ingen mærkning,« siger Dana Perls.

Hun mener, at der er en risiko for, at syntesebiologi ødelægger naturen.

»Vi ved ikke, hvad der sker, når organismer slipper ud af laboratorierne og interagerer med miljøet. Konsekvenserne er fuldstændig uforudsigelige og potentielt ødelæggende og permanente,« siger Dana Perls.

Hun forklarer, at der findes regler for gensplejsning, men at de regler for forældede og utilstrækkelige til at regulere de nye teknologier som CRISPR. Myndigheder i USA arbejder med at lave regler for syntesebiologi. Også EU er ved at finde ud af, hvordan man skal forholde sig til teknologien.

»Vi kan ikke presse ny teknologi ind i et forældet regelsæt, der passer til 30 år gammel teknologi,« siger Dana Perls.

Vil forme fremtiden

Adam Arkin er professor på University of California i Berkeley og leder af Berkeley

FAKTA

Indie Bio

En accelerator, der hjælper nystartede virksomheder i gang. Til gengæld får Indie Bio andel i dem.

Indie Bio blev grundlagt i 2015 af Ryan Bethencourt, Ron Shigeta og Arvind Gupta og er ejet af kapitalfondens SOS Ventures.

CRISPR

Forkortelse for Cluster of Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats.

Metoden blev opdaget hos bakterier, som bruger den til at beskytte sig mod virus. Bakterierne kan genkende virus og klippe det i stykker.

Den egenskab har forskere, der arbejder med syntesebiologi, nu taget til sig, og de bruger CRISPR til at redigere i gener.

Metoden har gjort det hurtigere og billigere at ændre i dna, og det har været med til at accelerere syntesebiologien.

Synthetic Biology Institute. Han kender både argumenterne for og imod syntesebiologi og mener, at teknologien skal udvikles i et samarbejde mellem myndigheder, videnskabs og industri. Ny teknologi kræver nye regler, der definerer rammerne.

»Vi har brug for flere risikoanalytikere,« siger Adam Arkin.

Men hans fokus er primært de mange muligheder. Ud over ny medicin, biologisk brændstof og kosmetik, kan syntesebiologi afhjælpe fødevarer, mener han.

Adam Arkin forklarer, at verdens befolkning vil overstige 9 mia. i 2050, og at vi er nødt til at fordoble produktionen af fødevarer, hvis alle skal have mad. Men pga. klimaforandringer ser det nærmere ud til, at produktionen vil falde med 20 pct. frem mod 2050.

»Vi står i løbet af de næste 30 år over for en seriøs, eksistentiel trussel mod vores befolkninger. Biologi er en del af løsningen,« siger Adam Arkin.

En eksplosiv udvikling

Også i Danmark bliver der arbejdet intensivt med teknologien. Professor Birger Lindberg Møller er leder af Center for Syntesebiologi på Københavns Universitet, og han har oplevet en kraftig udvikling inden for sit felt de seneste år.

»Syntesebiologien er eksploderet. Du kan kalde det tredjegraders genteknologi, hvor man arbejder med moduler. I stedet for molekylærbiologi, hvor man sætter et gen ind i en plante og ser, hvad der så sker, har vi et mere holistisk syn på, hvordan mange gener skal spille sammen for at få dannet et ønsket produkt,« forklarer Birger Lindberg Møller.

Centeret på KU er i kontakt med institutter i hele verden. Heriblandt Adam Arkin fra UC Berkeley, som Birger Lindberg Møller arbejder sammen med om konferencer i København og Californien.

Videnskabsfolkene på KU laver kostbare stoffer fra sjældne planter. De finder de dna-koder, som producerer et sjældent stof, og derefter splejser de koden ind i f.eks. en alge. Birger Lindberg Møller forklarer, at

han og kollegerne udnytter solens lys som energikilde og CO₂ fra luften som kulstofkilde. Det gør de ved hjælp af den proces, som hedder fotosyntese og foregår i plantecellers grønkorn.

»På den måde får vi de fotosyntetiske celler til at danne de meget kostbare stoffer. Typisk er det medicinske stoffer, men centeret satser også på at kunne producere fødevaringredienser såsom naturlige smagsstoffer og farvestoffer,« forklarer Birger Lindberg Møller.

Desuden er der ansat neuroforskere på centeret, og de arbejder med at forstå sygdomme som skizofreni, mani-depressive lidelser, ADHD, Parkinsons sygdom og narkotikaafhængighed, så andre videnskabsfolk på centeret kan udvikle stoffer, der virker mod sygdommene.

Til fødevarerindustrien laver Center for Syntesebiologi stofferne forskolin, vanilin og karmin. Forskolin behandler grøn stær og virker som slankemiddel. Vanilin er det vigtigste smagsstof i vanilje og kommer normalt fra vaniljeorkideen. Men syntesebiologerne på KU har fundet ud af, hvordan de selv kan lave stoffet. Derfor samarbejder de nu med firmaet Evolva Biotech om at lave vanilin ved hjælp af gensplejede gærceller. På samme måde arbejder videnskabsfolkene sammen med firmaet Chr. Hansen om at lave stoffet karmin, som er det røde farvestof i bl.a. læbestift og krydderlikøren Campari.

Nogle af stofferne fra Center for Syntesebiologi koster over 600.000 kr. pr. kg, og derfor er der grundlag for gode indtægter på produktionen, forklarer Birger Lindberg Møller.

Center for Syntesebiologi på KU bruger bevidst ikke teknologien CRISPR, selvom den er meget effektiv. Der er nemlig alvorlige stridigheder mellem magtfulde forskningsinstitutter i USA om, hvem der har rettighederne til teknologien. Derfor vil Birger Lindberg Møller hellere undlade at bruge CRISPR og i stedet anvende andre teknologier inden for syntesebiologi. Dermed tager det længere tid at udvikle stofferne, men til gengæld er han sikker på at have patentrettighederne til dem efterfølgende.