

Günter Einbeck
Norikerstr. 19 B2 OG
90402 Nürnberg
015119139259
www.aionik.de

Alle Schriften auf der Webseite www.aionik.de
können kostenlos heruntergeladen werden.

CRISPR - neue Technologie und neuer Markt

2.3.2019

In USA, UK und China gibt es große Fortschritte u.a. auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie. Es ist nachzuprüfen, warum Deutschland in der internationalen Forschung immer weiter zurückfällt. Selbst die deutsche Regierung gibt zu, die Entwicklungen auf dem Gebiet der KI verschlafen zu haben. Die Bundesregierung gibt zwar über 700 Millionen Euro pro Jahr für externe Berater aus, aber die grandiosen Entdeckungen und Entwicklungen werden in USA, China und UK gemacht.

Forderung: Zumindest eine Universität in Deutschland sollte nach dem Muster der Harvard University mit ihren etlichen angegliederten „Schulen“ wie Harvard Medical School, Harvard Kennedy School, Harvard Law School und Harvard Business School strukturiert werden.

- Publikationsplattform der Harvard Medical School (HMS), Mass., USA, unter der Leitung von Dr. George Church, Gentechnik-Professor an HMS und MIT (googlen unter „News GCLab“,
- Nachrichtenmagazin „Harvard Medicine News“, herausgegeben von der Harvard Medical School (HMS), jeder Leser in Deutschland kann sich das per Email kostenlos zuschicken lassen, und
- NEO.LIFE, ein per Email zugeschicktes Journal wie die Harvard Medical News.
- Medium Daily Digest, GenomeWeb, Science Neuws, The Medical Futurist ...

In mehreren Artikeln wird hier die CRISPR-Technologie vorgestellt. Vorher wird die Frage diskutiert, warum die grandiosen, genial-schöpferischen Erfindungen und Entdeckungen seit 1945 zunehmend immer mehr von USA, UK und jetzt auch China gemacht werden.

Im Herbst 2018 gab es eine Delegation der BRD nach China, damit dieses dabei hilft, die Schlafmützigkeit in Deutschland in Sachen KI zu überwinden. Die Regierung gibt unumwunden zu, die KI-Entwicklung verschlafen zu haben.

Diese Schlafmützigkeit findet man auch auf dem Gebiet von Synthetischer Biologie, die sich eigentlich dazu eignet, neue Märkte zu erschließen.

Finanzminister und Vizekanzler Olaf Scholz (seit März 2018 im Amt): "Die Zeiten der Steuerüberschüsse sind vorbei."

Darauf ist zu sagen: Deutschland ist nicht darauf vorbereitet, daß der Markt der alten Technologien zusammenbricht. Der Grund dafür ist folgender: Schlafmützigkeit in DEutschland, aber gewaltiger Forschungswille in USA, UK und China.

In den letzten Jahren sind in den USA Dutzende von Start-ups entstanden, die auf den Gebieten Biotechnologie (Biotech) und Synthetische Biologie (Synbio) arbeiten.

Nur mal einige Namen von Start-ups der letzten Jahre mit „Therapeutics“ im Firmennamen:

United Therapeutics

Intellia Therapeutics

CRISPR Therapeutics

Sangamo Therapeutics

Juno Therapeutics

Beam Therapeutics

Genome Therapeutics Corp.

AgeX Therapeutics

United Therapeutics

Na, wie ist das in Deutschland ?

Deutschland geht nach Ansicht US-amerikanischer Forscher einen ganz falschen Weg, wenn es Genome Engineering außerhalb bestimmter Labors streng unter Strafe stellt, z.B. mit 3 Jahren Gefängnis. Man benötigt ein Regelwerk, aber es muß beim Genome Engineering unterschieden werden zwischen potentiell gefährlichen Experimenten und sicheren Experimenten. Man darf nicht potentiell interessierte Forscher außerhalb der Mainstream-Labors abschrecken, und man darf nicht Innovationen verhindern oder die Öffentlichkeit vor Synthetischer Biologie ängstigen, etwa indem man sie als obskure und gefährliche Forschungsrichtung hinstellt. Das ist die Meinung von George Church, einem der führenden Synbio-Forscher, und John Craig Venter halt auch nicht viel von der Forschung in Deutschland.

Es gibt sicher Leute, die fragen, wer die Forschung in Deutschland mehr behindert,

- die deutsche Bundesregierung oder
- die Max Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. (MPG).

In den USA wird sehr viel Wert darauf gelegt, daß fortgeschrittene Studenten und frisch gebackene Doktoren (Postdocs) ihre Entdeckungen möglichst schnell in kommerziell nutzbare Techniken umsetzen und dafür Start-ups gründen und zu Jungunternehmern werden. Das Einsteigen in das Jungunternehmertum (Entrepreneurship) ist sogar an etlichen Universitäten ein Unterrichtsfach. An der Harvard Medical School (HMS) wird Life Science Entrepreneurship gelehrt. Industrie und Privatleute spenden sehr viel Geld für Start-ups oder sie übergeben es an sie als Risikokapital, das man beim Scheitern des Start-ups nicht zurück erhält. Der geniale Synbio-Forscher John Craig Venter arbeitete in eigener Regie bei dem Projekt mit zur Sequenzierung des menschlichen Genoms von 1990 bis 2004. Dieses Projekt trägt heute den Namen HGP-read (Human Genome Project-read). Craig Venter machte sich 1998, im Alter von 52 Jahren, selbstständig und gründete Celera Genomics mit Risikokapital zur DNA-Sequenzierung des menschlichen Genoms. Dafür verwendete er die DNA-Sequenzierer für bakterielle Genome, die Perkin-Elmer in Kalifornien baute.

Wie ab 1970 bei Astrophysik und Kosmologie verschläft man gegenwärtig in Deutschland die Entwicklungen auf den Gebieten HGP-write und Human Enhancement, Synthetischer Biologie und Human Eugenics, also auf dem Gebiet der Industriellen Revolution 5.0, und das sind ganz grandiose Entwicklungen, denn man kann von ihnen schon binnen weniger Jahrzehnte die Erfüllung uralter Menschheitsträume erhoffen, z.B. nicht nur bei Menschen

- den Altersverfall zu verhindern und sogar rückgängig zu machen,
- die Widerstandsfähigkeit gegen Viren, Prionen, Bakterien ... beliebig zu steigern,
- die Embryonen in vitro auf genetische Defekte zu überprüfen und gegebenenfalls gentechnisch sofort zu reparieren mit anschließender Implantation,
- die genetischen Anlagen sehr zu verbessern durch einen leistungsfähigeren Körper, bessere und auch neue Sinne, sehr viel höhere Intelligenz und höhere sittlich-ethische Verhaltensweisen ...

Deutschland hat im Bildungssystem und in der Wirtschaftsdynamik ganz erhebliche Mängel. An der Harvard University ist es ganz selbstverständlich, daß die fortgeschrittenen Studenten auch Kurse über Unternehmerschaft (entrepreneurship) besuchen, damit folgendes erreicht wird: Wenn Sie als Postdoc eine tolle Idee haben, sollen sie die Kenntnisse haben, um sich ein Start-Up aufzubauen. Dafür reicht die Idee aber nicht aus, und es muß Risikokapital verfügbar sein - in den USA ganz selbstverständlich. Zu dem Fehler im Ausbildungssystem kommt der Fehler im Wirtschaftssystem: Regierung der BRD reglementiert die Jungunternehmer zuviel und die Finanzämter machen viel zu schnell bei ihnen "Betriebsprüfungen", um bei ihnen Geld einzutreiben, ob gerechtfertigt oder nicht.

Ein ganz gewaltiger Motor in den USA ist die Spendenbereitschaft ihrer reichsten Bürger für die Forschung. Wie ist das in Deutschland ?

Die enorme Spendenbereitschaft für die Forschung in den USA

Die Spenden der Blavatnik Family Foundation an Harvard University und Harvard Medical School werfen ein charakteristisches Licht auf die Forschungsförderung in den USA, wo viele Ausbildungsstätten, Professuren und Forschungsprojekte nur durch Spenden von Privatleuten ermöglicht werden, und zwar Spenden im Einzelfall bis zur Höhe von etlichen

Hundert Millionen US\$. Wegen der Wichtigkeit dieses Phänomens werden diese Spenden von der Blavatnik Family Foundation, die schon seit 10 Jahren erfolgen, hier in mehreren Artikeln von verschiedenen Autoren beschrieben. Der Leser mag sich dann Gedanken darüber machen, warum das in Deutschland zumindest seit 1945 so anders ist.

Auffällig ist:

Es wiederholt sich seit etwa 2012 im Umfeld von HGP-write, Human Enhancement, Human Brain Upgrading und Germline Editing das, was ab 1970 bei Astrophysik und Kosmologie geschehen war, und zwar ein Nichtwollen von Politikern, Journalisten, Wissenschaftlern, Institutsleitern und Professoren in Deutschland, daß auch in Deutschland wieder echte Spitzenforschung geleistet wird wie von 1827 bis 1945 und in USA und UK nach 1945.

Man gibt sich erstaunlicherweise in Deutschland auf ganz breiter Front damit zufrieden, eben nicht genial-schöpferisch wie die großen angelsächsischen, russischen und jetzt auch chinesischen Forscher zu sein. Welche Absicht steht dahinter ? Warum ist das ganze Forschungsumfeld in USA, UK und jetzt auch in China soviel effektiver und genial-schöpferischer als in Deutschland ? Können die Regierenden in Deutschland das nicht auch hierzulande bewirken oder wollen die das garnicht, und wenn die das wirklich nicht wollen – ist das dann Landesverrat, und zwar Landesverrat von den verantwortlichen Politikern und den darum Wissenden in Forschungsinstituten, Universitäten und Medien ?

Richtungweisende Spende begünstigt Harvard Medical School

Entnommen dem Nachrichtenmagazin Harvard Medicine News (herausgegeben von der Harvard Medical School = HMS) vom 13.11.2018. Dieses Magazin der HMS kann sich jeder per Email zuschicken lassen: Homepage der HMS anklicken und dort bestellen (subscribe).

Bericht über das Symposium der Research HMS Community vom 8.11.2018 zu Ehren des Spenders Len Blavatnik

Zu den Life Sciences (Lebenswissenschaften) gehören klassische Biologie, Synthetische Biologie (Synbio), Genetik, Gentechnik, Human Enhancement, DNA-Sequenzierung, Genomik, Human Genome Engineering ...

Zu den Data Sciences (Datenwissenschaften) gehört vor allem die Verarbeitung der sehr großen Datenmengen, die bei der WGS (Whole Genome-Sequenzierung) und der Deutung dieser Daten durch den Genetic Counselor (Genetikberater) anfallen. Man kann sie als Teilbereich der Informatik und Computerwissenschaften auffassen.

In den USA wird sehr viel Wert darauf gelegt, daß fortgeschrittene Studenten und frisch gebackene Doktoren (Postdocs) ihre Entdeckungen möglichst schnell in kommerziell nutzbare Techniken umsetzen und dafür Start-ups gründen und zu Jungunternehmern werden. Das Einsteigen in das Jungunternehmertum (Entrepreneurship) ist sogar an etlichen Universitäten ein Unterrichtsfach. An der HMS wird Life Science Entrepreneurship gelehrt. Industrie und Privatleute spenden sehr viel Geld für Start-ups oder sie übergeben es an sie als Risikokapital, das man beim Scheitern des Start-ups nicht zurück erhält.

Die Blavatnik Family Foundation hat der HMS die größte Spende ihrer Geschichte übergeben, damit die Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren und die Erarbeitung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beschleunigt wird. Dafür fand im Gebäude "New Research Building" am 8.11.2018 ein spezielles Symposium statt unter dem Titel 'Transforming the Future of Human Health' (= die Gesundheit der Menschen in der Zukunft wesentlich verbessern). Die Harvard University hat am 8.11.2018 bekannt gegeben, daß die Blavatnik Family Foundation der HMS eine Spende von 200 Millionen US\$ gemacht hat, damit die Entdeckung

- neuer therapeutischer Verfahren und
- neuer Wege zur Lösung von einigen der drängendsten biomedizinischen Probleme beschleunigt werden können. Der größte Wert wird dabei auf Innovationen gelegt, auf Ideen und neue Wege. Die bisherige Mission der HMS ist, die Gesundheit der Menschen durch von Neugier getriebene Forschung wesentlich zu verbessern, und genau dieses Ziel soll durch die Entwicklung neuer Therapien schneller erreicht werden und es sollen neue Verfahren für Diagnose von Krankheiten, ihre Verhinderung und Heilung gefunden werden.

Lawrence Bacow, Präsident der Harvard University: "Wir sind der Blavatnik Family Foundation zutiefst dankbar und besonders Len Blavatnik für diese wiederholten Spenden als Vertrauensbeweise in die schöpferische Arbeit der Harvard Medical School. Len ist einer der bedeutendsten Philanthropen seiner Generation. Er hat erkannt, daß große Fortschritte in der Gesundheitsfürsorge große Geldmittel erfordern und auch die Mitarbeit vieler Menschen über lange Zeiträume."

Auf einem speziellen Symposium im Martin Conference Center der HMS wurden Mitglieder von Harvard University und bedeutenderen Zivilgruppen für Lebenswissenschaften (Life Sciences) in Boston über die Spende und ihre Bedeutung für die Zukunft der HMS informiert. Die Honoratioren des Ereignisses waren Bacow und George Q. Daley, Dekan der HMS, und die anwesenden geehrten Gäste von der Blavatnick Foundation. Auf dem Symposium waren etwa 800 Besucher anwesend, die zusammen nicht in das Auditorium paßten und sich in diversen Räumen des Konferenzentrums auf Bildschirmen die Ehrung simultan ansehen konnten.

Auf dem Symposium umrissen Forscher und wichtige Persönlichkeiten von Harvard, HMS und anderen akademischen Institutionen sowie von Harvards angegliederten Hospitalen und der Biotech-Industrie ihre laufenden Forschungsarbeiten und diskutierten darüber, wie die Arbeiten und Fortschritte von heute die Grundlagen für besseres Gesundheitswesen und höhere Lebenszufriedenheit in der Zukunft ermöglichen.

Zu den Themen gehörten Verbesserung des zukünftigen Gesundheitswesens (Transforming the Future of Human Health) im neuen Blavatnik Institute und der Nutzen daraus für die ganze Welt. Man bezeichnete diese Spende als Transformational Gift: Eine Spende dafür, neue Wege dafür zu finden, medizinische Entdeckungen schneller zu machen und diese auch schneller in medizinische Heilverfahren umzusetzen.

Susan Hockfield, emeritierte Präsidentin und Professorin für Neuroscience am MIT, moderierte eine Podiumsdiskussion zwischen

- Laurie Glimcher, Präsidentin und CEO vom Dana-Farber Cancer Institute,
- Eric Lander, Präsident, Direktor und Gründungsmitglied vom Broad Institute von MIT und Harvard, und
- Vasant Narasimhan, Chief Executive Officer von der Firma Novartis.

Zu den diskutierten Themen gehörten die Verbesserung neuer therapeutischer Verfahren wie Gentherapie, Zelltherapie und Immunotherapie, was eine laufend zunehmende Bereitschaft zu einem interdisziplinären und kollaborativen Forschungsstil erfordert, der nur in einer so reichen Life Science-Community wie in Boston möglich ist.

Im Verlauf des Symposiums betonten Sprecher immer wieder, daß die Spende dabei helfen wird, neues erforderliches Wissen zu erwerben und neue Therapien auf vielerlei Wegen zu entwickeln.

Steven McCarroll, HMS Dorothy und Milton Flier Professor of Biomedical Science and Genetics und Direktor für Genetics am Stanley Center for Psychiatric Research von The Broad Institute von MIT und Harvard: "Nur durch laufende emsige Forschung können wir das notwendige Wissen erarbeiten. (There's no waiting for the science to get there)". Er wies darauf hin, daß ihn das auch persönlich betraf, z.B. weil seine Schwester von einer vorerst noch experimentellen Krebsbehandlung profitieren konnte. McCarroll: "Wir müssen die Wissenschaft vorwärts treiben und sie exorbitant nutzen, so daß diese Fortschritte den Menschen nützen, die wir lieben."

Leider konnte Len Blavatnik wegen eines medizinischen Notfalls an der Zeremonie nicht teilnehmen, weshalb die Blavatnik Family Foundation durch seinen Bruder Alex Blavatnik repräsentiert wurde, der ihr Vizepräsident (vice chairman) ist. Als ein Symbol der Bedeutung der Blavatnik Family Foundation für die biomedizinischen Forschungseinrichtungen und Life Sciences Communities von Harvard übergab ihr Dekan Daley einen weißen Institutsmantel, wie ihn jeder Student an der HMS zu Beginn seiner Studien erhält.

Diese Spende der Blavatnik Family Foundation an die HMS ist die größte in ihrer 236-jährigen Geschichte und soll etliche wichtige Forschungsziele der HMS unterstützen, zu denen gehören:

- Förderung der Grundlagenforschung (fundamental discovery),
- Beschleunigung der Entwicklung neuer Behandlungsverfahren,

- Förderung der Verwendung von Data Science für Verstehen, Diagnose, Behandlung und Heilung von Krankheiten,
- Zuhilfenahme von Data Scientists, Computational Biologists, Bioengineers und anderen Experten und
- Förderung der Zusammenarbeit für alle Entwicklungsarbeiten quer durch das Harvard-Ökosystem zur Förderung der Life Science.

Dadurch kann auch die Harvard Medical School Entwicklungsarbeiten durchführen auf Gebieten, die sie bisher aus Geldmangel nicht verfolgen konnte, und sie kann dadurch auch historisch gewachsene Barrieren auffinden, die bisher unbewußt die Umsetzung von Forschungsergebnissen in medizinische Behandlungs- und Heilungsverfahren verhindert haben.

Len Blavatnik, weltweit tätiger Industrieller und gleichzeitig Philanthrop (er erwarb seinen MBA bei der Harvard Business School 1989), ließ ausrichten: "Es ist seit langer Zeit mein Ziel gewesen, innovative wissenschaftliche Forschung von Breakthrough-Rang zu unterstützen und die Umsetzung von wissenschaftlicher Entdeckung in Behandlungs- und Heilungsverfahren zu beschleunigen. Die Harvard Medical School hat in ihrer ganzen Geschichte von wissenschaftlicher Leistung, Kreativität und auf Wissenschaft gestütztem Unternehmertum keine Parallele und ist darum der ideale Partner zur Förderung dieses Menschheitstraums. Ich vertraue voll darauf, daß die HMS das Beste aus dieser Spende machen wird, um ihre alte Tradition von wissenschaftlicher Grandiosität in der Zukunft fortzusetzen."

Die Blavatnik Family Foundation ist weithin bekannt für ihre Spendenbereitschaft für medizinische Forschung, die schon weltweit gute Innovationen auf dem Gebiet der Life Science gefördert hat, vor allem durch die Blavatnik Awards for Young Scientists.

George Q. Daley, Dekan der HMS: "Diese richtungweisende Spende (transformational gift) erleichtert uns die Lösung hartnäckigster Probleme unserer Zeit." Er drückte der Blavatnik Family Foundation seine tiefe Dankbarkeit für ihre Spende aus.

Die Spendenbereitschaft der Blavatnik Family Foundation gegenüber der Harvard-University hat eine 10-jährige Geschichte. Es begann mit einer Spende, mit Hilfe derer 2007 der Biomedical Accelerator Fund eingerichtet wurde, und es folgte eine Spende über 50 Millionen US\$ 2013 zur Einrichtung von Blavatnik Biomedical Accelerator an der Harvard University und der Blavatnik Fellowship in Life Science Entrepreneurship an der Harvard Business School.

Viele HMS-Wissenschaftler der Disziplinen Immunologie, Genetics, Neurobiologie, Stammzellenbiologie und anderer wurden vom Blavatnik Biomedical Accelerator unterstützt, so daß sie besser Forschungsergebnisse auf den Gebieten Krebsimmunologie, regenerative Medizin, Neuroscience, ansteckenden (infectious) Krankheiten und Reproduktionsmedizin in medizinische Behandlungs- und Heilungsverfahren umsetzen konnten.

Einer der ersten Empfänger vom Blavatnik Award for Young Scientists war Rachel Wilson, Martin Family Professor of Basic Research für Neurobiologie an der Harvard Medical School. Dean Daley: "Die Forschungsarbeit in allen Labors und Kliniken der Harvard Medical School verkörpert das Versprechen der Neugier-getriebenen Grundlagenforschung, um einige der verwirrendsten und drängendsten biomedizinischen Probleme zu lösen. Darum gilt diese Spende der Medizin allgemein und den Patienten überall auf der Welt."

Der eigentliche Zweck dieser Spende gilt der Beschleunigung der Entwicklung therapeutischer Verfahren durch Verbesserung der Umsetzung der Ergebnisse der Grundlagenforschung in praktisch anwendbare Therapien.

Lawrence Bacow, Präsident der Harvard University: "Dieser ergreifende Akt von Großzügigkeit wird den Fortschritt beschleunigen sowie tiefgründige und dauerhafte Beiträge zu Wissenschaft und Gesundheitswesen hervorbringen. Diese Spende beweist nicht nur die große Bereitschaft des Spenders zur Unterstützung der Forschung, sondern auch ein grundlegendes Verständnis für die Notwendigkeit und das Wesen naturwissenschaftlicher Forschung, verknüpft mit der Hoffnung, daß die Ergebnisse der ganzen Menschheit nützen werden."

Die Grundidee des Spenders ist, mit dieser Spende die Entwicklung praktisch anwendbarer klinisch nutzbarer therapeutischer Verfahren zu beschleunigen, wie das sowieso schon eine

bedeutende Mission der HMS ist, aber das muß sicher noch alles verbessert werden. Die HMS erzieht schon in der frühen Ausbildung die Wissenschaftler zur effektiveren Umsetzung ihrer Forschungsergebnisse in nutzbare Therapien. Nur durch gründliche Einsicht in die fundamentalen Vorgänge bei Krankheitserscheinungen, die sich durch Neugier-getriebene Grundlagenforschung ergibt, erwachsen effektive Behandlungsverfahren. Man muß vor allem alle Barrieren in der ganzen akademischen Forschung und Ausbildung abbauen, und die ergeben sich oft durch unzureichende Geldmittel für die Entwicklung therapeutischer Verfahren, mangelnde finanzielle Ausstattung für das technische Equipment und eine gewisse Verfremdung zwischen Wissenschaftlern, die an Universitäten bzw. in der Industrie arbeiten. Auflistung von einigen zu fördernden Projekten der HMS:

- Das Harvard Cryo-Electron Microscopy (Cryo-EM) Center for Structural Biology muß immer technisch auf den höchsten Stand gebracht werden. Cryo-EM ist eine revolutionäre Technologie, die den Wissenschaftlern viel mehr an Erkenntnis bringt als der Blick durch ein normales Mikroskop. Mit Cryo-EM erreicht man bisher unerreichbare Vergrößerungen und kann die molekularbiologische Basis des Lebens, die komplexen Biomoleküle, direkt sichtbar machen. Mit dieser neuen Möglichkeit, Lebensvorgänge auf atomarer Stufe direkt zu beobachten, können nun die Wissenschaftler auch die biomolekularen Grundlagen für Gesundheit und Krankheit aufdecken. Mit Cryo-EM kann man u.a. durch direkte Beobachtung von Proteinen Chemotherapien gegen Tumore wirksamer machen und herausfinden, warum Bakterien gegen Medikamente resistent werden. Auf der Cryo-EM ruht unsere große Hoffnung, daß wir neue Medikamente ausfindig machen und die Grundlagen zu den viel besseren Therapien der nächsten Generation legen, und das auch bei Krankheiten, die nur von winzigen Abweichungen auf molekularer Ebene herrühren.

- Die Wissenschaftler können nun einzelne Zellen in Echtzeit beobachten, und zwar das Verhalten der Zellen selber und auch ihre unmittelbare Umgebung in ihrer Mikrowelt. Bisher mußten die Wissenschaftler die Phänomene Gesundheit und Krankheit durch die Analyse von großen Zellmengen im Gewebeverbund untersuchen, aber dadurch blieben viele Feinheiten und kleinste Abweichungen einzelner Zellen im Gewebeverbund unerkannt. Die Beobachtung einzelner Zellen gestattet nun, mit viel größerer Genauigkeit zu arbeiten und man kann erkennen, wie auch kleinste Veränderungen im Verhalten von einzelnen Zellen auf den Gesamtorganismus einwirken und über seine Gesundheit oder Krankheit bestimmen.

- Durch die nun verbesserte Möglichkeit zu Hochdurchsatz-Screening (Screening mit hohem Durchsatz) kann nun die Harvard Medical School effektiver auf dem Gebiet der Neuentdeckung von Medikamenten arbeiten, wodurch die Präzisionstherapien beschleunigt werden können. Mit Hochdurchsatz-Screening für Medikamente können neue Behandlungsverfahren beschleunigt werden, indem Wissenschaftler viel schneller als früher sogar Millionen von chemischen Bestandteilen auf potentielle Nutzbarkeit untersuchen können. Auf diese Weise konnte man für eine besonders hartnäckige Form von Lungenkrebs ein genau abgestimmtes Medikament (precision-targeted drug) finden, das eine hoffnungsvolle Behandlung auf der Basis kleiner Moleküle ermöglicht, durch die ein das Tumorstadium förderndes Gen, das man bei einer bestimmten Gruppe von Patienten mit dieser Krankheit findet, abgeschaltet wird. Den Weg dahin hatten Forschungen an Harvard Medical School und Dana-Farber Cancer Institute gewiesen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß diese und andere neue technische Verfahren hochinnovativ wirksam sind sowohl für Grundlagenforschung als auch für ihre Umsetzung in neue praktische Anwendungen, und sie werden quer durch das Harvard-Ökosystem für Life Sciences Brücken bauen für die schnelle Übertragung der im Labor gemachten Erfindungen in Heilverfahren für den Patienten (bridge bench-to bedside applications across the Harvard life sciences ecosystem).

Es sind Zentren für intelligente und fruchtbare Forschungstätigkeit zu fördern (Spark fertile intellectual communities). Die Harvard Medical School z.B. ist stets darum bemüht, die talentiertesten Forscher zu bekommen, darunter in ihrer Erfahrung bestens ausgewiesene Bioingenieure (Bioengineers), Physiker, Spezialisten für quantitative Analyse und Biologen mit großer Programmiererfahrung. Das ist notwendig für

- Entwicklung neuer Verfahren zur Verarbeitung großer Datenmengen (data-rich technologies),
- sehr fortgeschrittene biologische Forschung,
- Entwicklung und optimalen Einsatz neuer wichtiger komplexer Geräte (new core technology facilities) und
- Ausbildung von Fellow-Wissenschaftlern.

Die HMS wird ihre Anstrengungen auf den Gebieten Biomedizinische Informatik und Verarbeitung großer Datenmengen verstärken, um auch Fortschritte in Künstlicher Intelligenz, Expertensystemen (machine learning) und virtueller Realität (augmented reality) zu erreichen, damit Wissenschaftler bessere Einsicht in beliebige biologische Phänomene erhalten können, etwa in das Verhalten von kranken Zellen beim Krebswachstum oder bei der Verbesserung der Diagnose bei verwirrenden Krankheitsbildern.

Erklärung zur Augmented Reality (AR): Zur Zukunftsvision von Facebook gehört auch die sogenannte erweiterte Realität, bei der virtuelle Objekte auf einem Bildschirm in reale Umgebungen eingeblendet werden. Als ersten Chef will Gründer und Chef Mark Zuckerberg für die Augmented Reality die allgegenwärtigen Smartphones nutzen. Mit den zusätzlichen visuellen Informationen werde zum Beispiel auch besser möglich sein, sich in einer 3D-Umgebung zu bewegen. In der Zukunft könnte es auch möglich sein, für Bewegungen innerhalb virtueller Umgebungen statt der heutigen Controller in der Hand direkt auf erkannte Gehirnwellen zurückzugreifen.

Die HMS will einen neuen Maschinentyp speziell für die Datenverarbeitungswissenschaften (new data science core facility) für Konzipierung, Entwurf und Entwicklung von neuen Berechnungsverfahren, Werkzeugen für AI (= KI) und neuen Technologien entwickeln, der von allen Forschern quer durch die Harvard-Life-Sciences-Community verwendet werden kann.

Es ist viel Wert auf interdisziplinäre Zusammenarbeit zu legen und auf den Austausch von Ergebnissen in unterschiedlichen Forschungsgebieten. In der Harvard Medical School gibt es ein spezielles Trainingsprogramm für das Erlernen der Zusammenarbeit. Gerade für die Lösung der drängendsten biomedizinischen Probleme muß man viele Wissenschaftler zur Zusammenarbeit bringen. Mit dieser Spende sollen vielversprechende Partnerschaften unter Forschern

- mit Sitz auf dem Campus der Harvard Medical School und
 - ihren 15 beigeordneten Ausbildungs-Hospitälern und Forschungsinstitutionen
- finanziert werden. Damit bringt man Wissenschaftler zusammen, die mit ihrem Wissen und Können sehr viel Expertise in vielen Forschungsgebieten einbringen, um die drängendsten biomedizinischen Probleme schneller zu lösen. Damit wird auch die Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Fakultäten verbessert, bis hin zur Bildung von Partnerschaften zur wissenschaftlichen Forschung quer durch das breitere biomedizinische Ökosystem.

Es wird nun die Gründung eines neuen Forschungslabors bekannt gegeben mit dem Namen Blavatnik Harvard Life Lab Longwood. Aufbauend auf dem Erfolg des wegweisenden Forschungsinstituts Pagliuca Harvard Life Lab in Allston wird das Blavatnik Harvard Life Lab Longwood Arbeitsräume für hochinnovative Start-ups zur Verfügung stellen, gegründet von Harvard-Studenten, ehemaligen Studenten (alumni), Promovierten (postdoctorial scholars oder postdocs) und Angehörigen des Lehrkörpers, und die dort vom ersten Moment der Gründung des Start-ups auf den vielversprechendsten Gebieten von Biotechnologie und Lebenswissenschaften zusammenarbeiten. Das Forschungsinstitut Blavatnik Harvard Life Lab Longwood wird auf dem Campus der Harvard Medical School errichtet, mitten im Herzen von der Longwood Medical Area, wobei es eine Zusammenarbeit mit Experten der Biotechindustrie und der Universität sowie mit Investoren geben wird. Als neues Mitglied der Harvard Innovation Labs wird es viel bieten, auch Einführung in die Gründung von Start-ups, Industrie-spezifische Programmierung sowie Hilfen durch Experten und Mentoren.

In Anerkennung dieser Spende wird die HMS diesem neuen Forschungsinstitut den Namen Blavatnik Institute at Harvard Medical School geben. Es soll der Pionierarbeit an den 10 Fakultäten (departments) der HMS für Grundlagen- und Gesellschaftswissenschaften Richtung und eindeutige Identifizierung geben. Dieses Institut wird dafür sorgen, daß die einzigartige Leistungsfähigkeit vom HMS-Quadrangle (der viereckige Campus der Harvard

Medical School, HMS-Viereck) erhalten bleibt, indem es die Forschungsinfrastruktur so unterstützt, daß die HMS wie ein Magnet auf die Mitglieder der breiteren Life-Sciences-Community wirken wird, ebenso der 15 Harvard beigeordneten Ausbildungshospitale und Forschungsinstitutionen sowie auch anderen Harvard-Schulen und Eliteinstitutionen.

Die Harvard Medical School (HMS) erhält eine Spende über 200 Millionen US\$

By Felice J. Freyer Globe Staff, 8.11.2018

Rick Maiman/Bloomberg

Erklärung zu dem hier verwendeten Wort incubator:

Ein Incubator ist dem Sinne nach etwas, das Aktivitäten beschleunigt. Eine Übersetzung mit dem Wort Beschleuniger ist allerdings nicht sinnvoll, weil man im deutschen Sprachgebrauch darunter einen Teilchenbeschleuniger wie Zyklotron oder DESY versteht. In dem vorliegenden englischen Artikel wird mit dem Wort incubator ein neues Forschungsinstitut gemeint, mit dessen Hilfe die Forschung beschleunigt wird.

Len Blavatnik erwarb an der Harvard University 1989 den MBA und hat an sie seit 10 Jahren schon viele Millionen US\$ gespendet für die internationale Forschung für Life Sciences und Erziehung, genauer zur Klärung fundamentaler Fragen auf den Gebieten menschlicher Gesundheit und Krankheit, und jetzt kommt noch eine Spende von 200 Millionen US\$ dazu, die größte, die die HMS bisher erhalten hat.

Diese Spende von der Blavatnik Family Foundation ermöglicht HMS, Forscher einzustellen und fortgeschrittene Technologie zuzukaufen. Auf dem Longwood-Gebiet wird ein "Incubator" eingerichtet, mit dessen Hilfe Forschungsergebnisse auf den Markt gebracht werden sollen.

HMS läßt verlauten, daß diese Spende viel mehr ermöglicht als nur die Einstellung neuer Wissenschaftler und dringende Zukäufe für das ausgewiesene Ziel, und zwar können sich die Wissenschaftler dringenden Fragen der Grundlagenforschung zuwenden, auch wenn keine Aussicht auf unmittelbare Anwendung besteht. Das Incubator-Gebäude und andere Ressourcen sollen dabei helfen, wissenschaftliche Forschungsergebnisse in Therapien für Kranke umzusetzen.

Grandiose Spende zur Ermöglichung von Breakthroughs

Im folgenden Text wird ein Brief von Dean George Q. Daley (HMS) an die HMS-Community wiedergegeben, 8.11.2018

Liebe Mitglieder der Harvard Medical School-Community,

Die Blavatnik Family Foundation hat der Harvard University schon seit 10 Jahren Dutzende von Millionen US\$ gespendet, und jetzt darf ich Ihnen voller Freude mitteilen, daß die HMS nun eine Spende von sogar 200 Millionen US\$ erhalten hat. Diese Spende von der Blavatnik Family Foundation ist die größte bisher in der Geschichte der HMS. Sie wird uns dabei helfen, die nationalen Forschungen zur menschlichen Gesundheit in einen internationalen Dienst weltweit umzuwandeln.

An diesem Morgen werde ich Präsident Lawrence Bacow treffen und ihm meinen tiefen Dank für seine generöse Spende aussprechen, mit Hilfe derer wir auch eine ganze Reihe neuer Projekte zur Grundlagenforschung an der HMS starten können, mit denen wir die Grundlagen legen können für präzise Therapien und weitere Fortschritte in Data Science machen. Insbesondere wollen wir mit dieser Spende erreichen:

- Neue Verfahren entwickeln zu Konzeptualisierung, Entdeckung und Entwicklung neuer Therapien.
- Schaffung neuer intellektueller Zentren (communities) durch Versorgung der Schulen mit wissenschaftlichen Talenten sowie Förderung von Data Science, auch durch Ausstattung mit fortgeschrittenen Rechnersystemen und deren Anwendungen.
- Ein finanziell gut ausgestattetes Bezuschussungssystem der Community zur Förderung der Zusammenarbeit über wissenschaftliche Disziplinen und Forschungsgebiete hinweg soll zur Lösung dringlicher biomedizinischer Fragen beitragen.

Es wird nun die Gründung vom Blavatnik Harvard Life Lab Longwood bekannt gegeben, ein Incubator-Gebiet auf dem HMS campus, speziell zur Unterstützung von hochinnovativen Biotech-Start-ups schon von der ersten Stunde an.

In Anerkennung dieser bemerkenswerten Generösität wird nun an der HMS das Blavatnik Institute gegründet. Diese umfassende Forschungsorganisation (umbrella research organization) soll der schöpferischen Tätigkeit von unseren 10 Abteilungen für Grundlagenforschung (basic science) und Sozialwissenschaften die richtige Ausrichtung geben. Die Blavatnik Family Foundation unterstützt schon lange Institutionen in USA, UK und auf der ganzen Welt für Spitzenforschung, Erziehung, Kultur und öffentliche Wohlfahrt. Sie wird vom Geschäftsführer, Unternehmer und Philanthrop Len Blavatnik, MBA '89, geleitet und ist bekannt für ihre großzügigen Spenden zur weltweiten, innovativen Förderung für Life Sciences, wie z.B. durch die Blavatnik Awards für junge Wissenschaftler.

Die Foundation begann mit ihren Spenden für Harvard 2007 mit der Einrichtung vom Biomedical Accelerator Fund. 2013 wurde der Blavatnik Biomedical Accelerator an der Harvard University gegründet, zusammen mit der Blavatnik Fellowship in Life Science Entrepreneurship an der Harvard Business School.

Viele Mitglieder der HMS-Fakultät – wie z.B. Ulrich von Andrian, Christophe Enoist, Ying Kai Chan, George Church, David Ginty, Diane Mathis, Lee Rubin und Priscilla Yang – sind von dem Blavatnik Biomedical Accelerator unterstützt worden zur Förderung der interdisziplinären Zusammenarbeit auf den Gebieten

- Erreichen von Immunität gegen Krebs (cancer immunology),
- regenerative Medizin,
- Neurowissenschaften,
- infektiöse Krankheiten und
- reproduktive Medizin.

Wir sind zutiefst dankbar über diese außerordentliche Spende und wissen um die damit verbundene Verantwortung. Damit wird in der Tat in der Geschichte der Harvard Medical School ein neues Kapitel aufgeschlagen. Wir werden nun noch intensiv daran arbeiten, größere Einsichten in die fundamentalen Mechanismen von lebendigen Organismen (living things) zu gewinnen, lebensverändernde Therapien zu entwickeln und den Ablauf des Lebens der Menschen durch Stärkung seiner Gesundheit neu zu gestalten.

Sincerely,

George Q. Daley Dean of the Faculty of Medicine, Harvard University

Medium Daily Digest 27.1.2019

UC San Francisco (UCSF), By Ariel Bleicher, 23.10.2018

Die ersten genomischen Chirurgen (The First Genome Surgeons)

Wissenschaftler haben Werkzeuge dafür entwickelt, billig und leicht DNA zu editieren. Jetzt bereiten sie diese dafür auf, in der Klinik zur Heilung von Krankheiten eingesetzt zu werden.

An einem Nachmittag im Juli 2018 gab es tief mitten in den labyrinthischen Hallen vom Medical Sciences Building am Hilltop-Campus der UCSF an der Parnassus Avenue ein sehr geschäftiges Treiben im Labor von Alex Marson, MD und PhD. Türen schlagen, Handschuhe werden geräuschvoll angezogen, die Tastaturen klackern, in Nährbädern leben Zellen ...

In Zentrifugen, Maschinen im Aussehen von Reiskochern, werden Mixturen von Molekülen herumgewirbelt, wobei sie nach ihrer Schwere getrennt werden (separating large from small). Immer wieder hört man den Drucker arbeiten, der Anweisungen für ein neues Experiment beschreibt, ähnlich dem Vorgang in der Küche eines Restaurants, wo die neuen Essenbestellungen ankommen.

Theo Roth, MD-PhD-Student, öffnet ein Tiefkühlfach (deep freezer), wodurch eine Wolke von Eiskristallen aufsteigt. Genau hier, inmitten von tiefgefrorenen gestapelten Behältern auf tiefgefrorenen Podesten, liegt die Ursache für die aktuelle Hektik, der Grund dafür, daß Roth, Marson und ihre Kollegen an der UCSF und anderswo mit größter Begeisterung darauf hoffen, daß sie am Anfang einer neuen Ära in der Medizin stehen.

Roth zieht einen Behälter heraus und entnimmt ihm ein durchsichtiges Fläschchen in der Größe des Schraubverschlusses einer Zahnpastatube. Er erklärt, daß sich darin Milliarden von eng gefalteten fadenförmigen Molekülen befinden: Proteine, die unter dem Namen Cas9 bekannt sind. Wenn diese Proteine mit anderen Molekülen mit dem Namen Guide-RNAs verbunden werden, ergibt dies ...

Roth: "... das magische CRISPR system." Bei diesen Worten hält Roth das kleine Fläschchen hoch ans Licht. Roth: „Es sieht nicht besonders aus, wie irgendeine andere klare Flüssigkeit.“ Diese Worte sind scherzhaft gemeint, denn er weiß genau, daß trotz dieser unauffälligen Erscheinung sie über eine einzigartige und außergewöhnliche Fähigkeit verfügen.

Auf CRISPR gestützte Heilverfahren sind im Kommen

Wenn Sie bereits gehört haben, daß CRISPR (ausgesprochen: "crisper") heute zu den Themen in der wissenschaftlichen Kreisen zählt, haben Sie vermutlich schon eine schwindelerregende große Anzahl von Definitionen und Verherrlichungen erfahren.

Ist CRISPR eine Therapie, eine Revolution, ein Paar von genetischen Scheren, ein Texteditor, eine Schöpfungsmaschine (genesis engine), Tor zu Designer Babies?

Und was bedeutet dieses schwierige Akronym, abgeleitet von den Anfangsbuchstaben der Worte „clustered regularly interspaced short palindromic repeats“, und was bedeutet das ?

Dr. Jennifer Doudna (PhD): "Gezielte Eingriffe am Genome (genome surgery) sind nicht länger SF. Sie ist nicht länger eine unerreichbare Technologie, sondern wird nun real.

CRISPR wird als Werkzeug verwendet. Eigentlich besteht es aus mehreren Werkzeugen, weshalb genauer vom CRISPR-System gesprochen wird. Es wurde exquisit dafür entwickelt, Operationen an den kleinsten Bausteinen des Lebens durchzuführen, und zwar der DNA, die Grundsubstanz der Gene. Diese Werkzeuge sind nicht die ersten auf diesem Gebiet, aber sie arbeiten mit bisher nicht erreichbarer Genauigkeit, wobei sie billig und leicht zu handhaben sind. Werden sie in lebende Zellen eingeführt, können sie so programmiert werden, daß sie jedes gewünschte Gen verändern, in jedem Gewebe eines jeden Organismus, ob Mikrobe, Maus oder Affe.

Oder auch von Menschen. Gerade mal 6 Jahre nach Entwicklung der CRISPR-Technologie arbeiten weltweit Hunderte von Labors daran, sie für Studien an den Zellen von Patienten einzusetzen und um Tiermodelle (animal models) für Krankheiten der Menschen zu erschaffen, wobei das gewöhnliche Krankheiten sein können oder solche, die durch seltene ererbte genetische Defekte bewirkt werden, die auf wenige Familien beschränkt sind.

Dieser schnell wachsende Forschungszweig hat sich für die medizinische Wissenschaft als Wohltat erwiesen. Er zeigt, wie die DNA (eine spiralförmig gefaltete doppelte Kette von chemischen Basen, die wie die Sprossen einer Leiter zusammengehalten werden – das ist die Doppelhelix) uns lebendig und gesund erhält, und wie nur ganz winzige Änderungen in diesem Code uns krank machen können.

Aber Wissenschaftler und Ärzte wie Marson und junge Doktoranden wie Theo Roth, MD-PhD-Student (trainees) sind durch den Aufstieg des CRISPR-Systems von viel größerer Hoffnung erfüllt: Wenn diese Werkzeuge im Labor die Ursachen für Krankheiten erhellen können, warum sollte man sie nicht in die Kliniken zur Behandlung von Patienten bringen ?

Die Vision der mit CRISPR arbeitenden Wissenschaftler, und das ist die zukünftige Technologie, die sie entwickeln, ist ein ganz neues Gebiet der Medizin. Es gibt für dieses entstehende Gebiet schon einen Namen: Eingriffe am Genom oder Genomoperationen (genome surgery). Gerade wie heutige Chirurgen stählerne Instrumente benutzen, um Tumore herauszuschneiden, Blutgefäße (blood vessels) zu operieren oder Nieren (kidneys) zu transplantieren, verwenden die genomischen Chirurgen von morgen das CRISPR-System zur Wegnahme von einem fehlerhaften Gen, Korrektur eines zweiten Gens, Ersetzung eines dritten Gens ..., und dabei heilen sie genetisch bedingte Krankheiten direkt an deren Ursprung.

Dr. Jennifer Doudna (PhD), die 2012 zu den inzwischen berühmten Pionieren der ersten CRISPR-Anwendungen gehört: "Stellen Sie sich eine Welt vor, in der Menschen zum Arzt gehen, eine WGS durchführen lassen und dadurch erfahren, daß sie eine genetisch bedingte Krankheit haben. Und dann wird diesen Leuten nicht erzählt, daß sie ihr ganzes weitere

Leben mit dieser Krankheit führen müssen, sondern dann verfügen wir über die Technologie, mit der man sie behandeln und möglicherweise heilen kann.“

Ist dies heute noch eine nicht realisierbare Idee ? Keineswegs, das wird schon bald zur medizinischen Praxis gehören. Jennifer Doudna ist Professorin für Chemie und Molekular- und Zellbiologie an der UC Berkeley und Senior Investigator an den Gladstone Instituten (unabhängige Forschungsinstitute, die mit der UCSF verbunden sind). □2014 half sie bei der Gründung vom Innovative Genomics Institute (IGI) mit, eine Partnerschaft zwischen UCSF und UC Berkeley, die eingegangen wurde mit dem Ziel, das CRISPR-System zur Verbesserung der Gesundheit der Menschen einzusetzen. (Später wurde sein Aufgabenbereich erweitert auf Erhöhung der Lebensmittelsicherheit (food security) und Erhaltung der Umwelt (environmental sustainability)). Seitdem arbeiten vor allem in der Bay Area viele, auch von IGI finanzierte □Teams von Forschern und klinischen Medizinerinnen daran, neue, auf CRISPR basierende Genom-Eingriffstechniken zu entwickeln, die eine ganze Reihe von Krankheiten heilen können, einschließlich genetisch bedingte Krankheiten an Augen, Nerven, Nieren, Blut und Immunsystem.

Marson, Associate Professor für Mikrobiologie und Immunologie und der wissenschaftliche Direktor für Biomedizin an der IGI: “Die Möglichkeiten sind sinnverwirrend.“

Mit Roth und anderen Forschern entwickelt er neue, auf CRISPR basierende Technologien zur Reprogrammierung der Zellen des Immunsystems eines Patienten zur Abtötung von Krebs und Abwendung von HIV. Der Tag, an dem diese Technologien in Kliniken eingesetzt werden, mag nicht mehr fern sein.

Neue Hoffnungen für die Heilung seltener Krankheiten

Während das Team von Marson sich mit der Remodellierung von Immunzellen beschäftigt, wird ein paar Kilometer entfernt an den Gladstone Institutes auf dem Mission Bay Campus der UCSF eine spezielle Form von Eingriffen am Genom (genome surgery) entwickelt. Im Labor von Senior Investigator Bruce Conklin, MD, Professor für Medizin an der UCSF und Deputy Director bei IGI, werden Zellen der 19-jährigen Delaney Van Riper experimentellen Prozeduren – CRISPR-Genomeditierungen – unterzogen, die sie eines Tages von einer sich verschlimmernden Krankheit heilen könnten.

Bruce Conklin, MD: “Es ist fast immer so, daß vorläufig nur Genomeditierungen im Fall von sonst unheilbaren Krankheiten durchgeführt werden. Es darf da also keine andere Option für eine Heilung geben.“

Die Patientin Delaney van Riper wurde mit dem seltenen genetischen Defekt Charcot-Marie-Tooth (CMT) geboren. Es gibt etwa 6000 bekannte, genetisch bedingte Krankheiten, die durch bestimmte genetische Defekte (oft vererbte Variationen am Genom) bewirkt werden. Solche Variationen werden bei ihrem ersten Auftreten als Mutationen bezeichnet und werden über die Generationen weiter gereicht. Diese bewirken Fehler in der Proteinproduktionskette der Zelle und erzeugen abweichend oder gar nicht funktionierende Moleküle. ganz ähnlich wie Fehler in den Produktionsanleitungen einer Möbelfabrik zur Herstellung fehlerhafter Möbel führen. In einigen Fällen kann eine Single Point-Mutation, eine Mutation gerade mal bei einer DNA-Base von 3 Milliarden Basenpaaren im menschlichen haploiden Genom □ schwerwiegende Fehler am Organismus des Menschen bewirken.

Die Mutation bei Delaney van Riper erzeugt ein fehlerhaftes Protein, das die Fähigkeit ihrer Nervenzellen zur Übertragung von Signalen zwischen ihrem Gehirn und ihren Muskeln behindert, so daß sie allmählich die Kontrolle über ihre Beine verliert. Ihr Vater, ein Genetic Counselor, hatte bemerkt, daß sie nicht normal ging und im Alter von 7 Jahren ließ er sie untersuchen. Im Alter von 8 Jahren trug sie Hosenträger und lachte mit den Kindern, die sie Forrest Gump nannten, “so daß sie mich nicht als Krüppel sahen.“ Im Alter von 13 Jahren hatte sie Mühe, einen Bleistift zu halten.

Delaney van Riper macht öfter Visiten im Labor von Bruce Conklin und sitzt dann am Konferenztisch inmitten von etwa einem Dutzend Forscher aus Conklins Team, die speziell gekommen sind, um sie zu sehen und zu sprechen, und manche das erste Mal. Sie hoffen darauf, daß eines Tages ein Arzt mit einer Spritze ihr in das Rückenmark CRISPR-Moleküle injizieren kann, die ihre Nervenzellen heilen. Ein solcher Erfolg würde zu einer starken

Zunahme von CRISPR-Operationen für viele Krankheiten führen, und es würden viele Patienten aus aller Welt nach San Francisco kommen, um Heilung zu finden.

Dieser Idee folgend wurden Zellen und Genom von Delaney van Riper genau untersucht und folgender Prozedur unterworfen:

- Sie untersuchten ihre erkrankten Nervenzellen mittels Mikroskopen, studierten ihre fehlerhafte Mutation und versuchten mittels CRISPR-Technologie die Mutation zu beheben.
- Ihr wurde Blut entnommen und in Petrischalen (petri dishes) wurden die Blutzellen kultiviert.
- Diese Blutzellen wurden mit einem Cocktail von Genen versetzt, der sie in Stammzellen umwandelt. Das sind nichtdifferenzierte Zellen, die sich unendlich oft teilen können.
- Mit Hilfe eines weiteren Gencocktails wurden sie in Nervenzellen des Typs umprogrammiert, deren Erkrankung das Leiden Delaney van Riper bewirkt.

Delaney van Riper hat einen starken Willen und beteiligt sich aktiv an der psychischen Verarbeitung der medizinischen Forschung an ihr. Sie ist dunkelhaarig, trägt schwarze hautenge Jeans, konverse Sneakers und hat einen Lippenring. Sie hat Schwierigkeiten damit, ihre Hände zu benutzen und ihre Füße zu kontrollieren, und dennoch sitzt sie aufrecht am Tisch, redet eloquent und gut informiert über ihre Krankheit, die ihr Schicksal bestimmt hat und sie zu der Frage geführt hat, wer sie eigentlich ist, und sie dazu inspirierte, Schriftstellerin und medizinische Pionierin zu werden.

Es folgt ein kurzer Auszug aus der Unterhaltung der Forscher mit der 19-jährigen Patientin:

“Wie fühlt es sich an, Teil dieses Projekts zu sein ?“

“Ich bin sehr froh, daß es Menschen gibt, die selber gesund sind und sich um die erfolgreiche Behandlung meiner Krankheit kümmern, gegen die ich selber kein Heilmittel habe, und ich spüre Ihre Fürsorge.” Mit einem Lächeln fügt sie hinzu: “I like nerds.”

“Haben Sie Besorgnisse wegen der Risiken ?“

“Ich habe lange genug gelebt, um Erfahrungen mit einem Leben mit Behinderung zu haben. Wenn etwas schief läuft, wird das nicht so schrecklich sein, wie die manche Leute befürchten. Wir werden es nie erfahren, wenn wir es nicht versuchen, und ich bin froh, daß ich die Versuchsperson bin.”

“Sie sind sehr tapfer.”

“Ich weiß, daß das Experiment scheitern kann, aber ich hoffe insgeheim, daß es klappt.”

Diese mutige Haltung findet man bei vielen Patienten von Conklin, die allesamt Freiwillige sind. Einige von ihnen haben wie Delaney van Riper die Krankheit CMT, andere haben genetische Defekte, die BEST bewirken, eine Krankheit, die zur Blindheit führt.

Conklin's Team hat aus etlichen Gründen mit diesen beiden Krankheiten begonnen:

- Sie werden durch gut bekannte Mutationen in einem einzigen Gen bewirkt, was die CRISPR-Surgeries vereinfacht.
- Sie betreffen Gewebe, in dem CRISPR-Systems leicht gesteuert und die Effekte (Auswirkungen der Genom-Eingriffe) leicht gemessen werden können.
- Diese Krankheiten sind gegenwärtig sonst nicht heilbar, und das ist die eigentliche Voraussetzung bei diesen Genterapien mit Eingriffen am Genom (Genome Surgery); jede Erleichterung von ihrem Leiden ist für die Patienten es wert, die Risiken einzugehen.

Conklin: “Gegenwärtig experimentieren wir mit Genome Surgery fast nur bei Patienten mit anderweitig unheilbaren Krankheiten, wo es also keine andere Option gibt. Sind wir hier erfolgreich, öffnet das die Tür zu einer neuen Medizin.”

Ein unerwarteter Glücksfall (An unexpected windfall)

Es ist leicht nachzuempfinden, wie selbst die beteiligten Forscher von den magisch erscheinenden Verheißungen der Genom-Ein-Base-Editierung (genome surgery) sprechen. Natürlich hat das mit Magie nichts zu tun, denn er ist sehr real, aber es ist auch eine großartige (exceptional) molekulare Operation, deren historische Rückverfolgung zu einem unscheinbaren Ursprung führt.

In den 1980er Jahren begannen die Biologen mit Studien an Bakterien und anderen Mikroorganismen (Mikroben) und bemerkten befremdliche DNA-Abschnitte in ihrem Genom. Überraschenderweise enthielten diese Regionen im Genom palindromische Segmente (vorwärts und rückwärts gelesen sind sie gleich), und diese wiederholten sich in

regelmäßigen Abständen. Vergleichen Sie das bitte mit einem Buch, in dem jeder Paragraph mit dem palindromischen Wort "RACECAR" beginnt. Diese Eigentümlichkeit der Segmente brachte ihren Namen auf: clustered regularly interspaced short palindromic repeats, bald schon abgekürzt mit CRISPRs.

Die Forscher kamen zu der Meinung, daß die CRISPRs (Markierungen für Anfang und Ende bestimmter DNA-Stränge) eindringenden Viren entnommen worden sind und funktionieren wie Rahmen um eine kriminelle Einbruchsstelle. Diese gesamte DNA-Region dient als eine Art von Verteidigungssystem der Bakterienzelle gegen Angriffe von Viren: Gene nahe der CRISPRs-Region kodieren für Verteidigungsmoleküle (defender molecules), bezeichnet mit CRISPR-assoziierten (Cas) Proteine, deren Aufgabe ist, den DNA-Strang der eindringenden Viren aufzuspalten:

Die bei dem Überfall eines Virus auf ein Bakterium in das Genom des Bakteriums aufgenommene Virus-DNA-Sequenz wird in RNA-Moleküle kopiert, die an die Cas-Proteine gebunden sind, und das dient als Leitsystem für die Verteidigung des Bakteriums.

Genetisch, durch Single-site-Mutationen bedingte Krankheiten, können nun durch Genom-Ein-Base-Editierung (genome surgery) geheilt werden.

Für Jahrzehnte verblieb die CRISPR-Forschung eine obskure Nische der Biologie.

Dann haben

- Emmanuelle Charpentier, PhD, in Westeuropa und
 - Jennifer Doudna, PhD, von der UC Berkeley, USA,
- im August 2012 einen Artikel im Journal Science publiziert, der CRISPR zur wissenschaftlichen Berühmtheit brachte.

Sie beide erhielten dafür 2014 den Dr. Paul Janssen Award for Biomedical Research und gelten als hoffnungsvolle Anwärter auf Nobelpreise in der näheren Zukunft. Viele Wissenschaftler halten die Entdeckung der CRISPR-Technologie zumindest als eine der bedeutendsten des 21. Jahrhunderts.

Die Publikation beschrieb, wie ein besonderes Cas-Protein – Cas9 – nicht nur dazu gelehrt werden kann, Viren zu zerschneiden, die in ein Bakterium eindringen, sondern auch durch Auswechseln der RNA-Guide von Cas9 jeden beliebigen DNA-Strang. Diese Möglichkeit zur Herstellung eines jederzeit anpaßbaren DNA-Editors durch Einsetzung eines speziellen RNA-Moleküls war revolutionär. RNA kann zudem im Labor leicht hergestellt werden. Wissenschaftler konnten also ein ganzes Füllhorn von neuen Cas9-basierten Werkzeugen in einer viel kürzeren Zeit und viel billiger herstellen als mit den früheren Technologien.

Schon in den frühen 1970er Jahren haben Forscher damit begonnen, DNA-Stränge von lebenden Organismen gezielt zu zerschneiden und aneinanderzufügen und diesen Organismen dadurch neue genetisch bedingte Eigenschaften (genetic traits) zu geben.

Das führte zum Beginn einer der Disziplinen der Biotechnologie, die sehr viele Disziplinen umfaßt, auch z.B. die Entwicklung von Prothesen.

Emmanuelle Charpentier wurde 1968 in Paris geboren. Ihre Entwicklung als Teenie erinnert an die der Star-Genetikerin Luhan Yang, die im Labor der HMS zusammen mit George Church arbeitet. Luhan Yang fragte sich schon in ihrer Heimat in China, wie die Diversität der Lebensformen zustande kommt, und Emmanuelle Charpentier kam auf dieses Gebiet durch Neigungen zu Psychologie, Philosophie, Mathematik und Medizin. Wie Luhan Yang wollte sie etwas für das Wohlbefinden der Menschen beitragen.

Von 1986 bis 1992 studierte Charpentier Mikrobiologie, Genetik und Biochemie in Paris an der UPMC (Universität „Pierre und Marie Curie“). Als graduierte Studentin setzte sie ihr Studium fort, besonders galt ihr Interesse den molekularen Mechanismen, die die Resistenz von Bakterien gegen Antibiotika bewirken und wie Bakterien mit ihrer Umgebung wechselwirken, wenn sie einen Organismus infizieren (Institut Pasteur von 1992-1995, UPMC 1993-1995). Sie entwickelte Werkzeuge zur Verbesserung der genetischen Studien, sowohl an Bakterien als auch an Mäusen.

Als Postdoc (post-doctoral fellow) arbeitete sie am Institut Pasteur (1995-1996), Rockefeller University (1996-1997), New York University's Langone Medical Center (1997-1999), St. Jude Children's Research Hospital (1999) und Skirball Institute of Biomolecular Medicine (1999-2002). 2002 wechselte sie an die Max F. Perutz Laboratories der Universität Wien und Medizinischen Universität Wien, wo sie zunächst als Gastprofessorin, ab 2004 als Assistant

Professor und nach ihrer Habilitation in Mikrobiologie 2006 als Associate Professor angestellt war. 2009 ging Charpentier an die Universität Umeå in Schweden. Hier baute sie am Laboratory for Molecular Infection Medicine Sweden MIMS eine neue Arbeitsgruppe auf und erhielt eine Professur (Associate Professor). Von 2013 bis 2015 war Charpentier Professorin an der Medizinischen Hochschule Hannover und leitete die Abteilung Regulation in Infection Biology am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig. 2014 erhielt sie eine Alexander von Humboldt-Professur an der Medizinischen Hochschule Hannover. Die drei Institutionen in Umeå, Hannover und Braunschweig kooperieren. Bis Ende 2017 war sie an der Universität Umeå, Schweden weiter als Gastprofessorin tätig. Danach leitete sie das Labor im Institut für Mikrobiologie und Genetics der Vienna Universität.

Eine räumliche Zusammenarbeit mit Jennifer Doudna hat es für Emmanuelle Charpentier nicht gegeben. Die beiden Forscherinnen sind sogar 2010 erst sehr spät zusammengetroffen und haben dann ihre gleichartigen Interessen erkannt, jede gab ihre speziellen Ansichten und Vorschläge dazu und schon bis Mitte 2012 war ihre Publikation über CRISPR fertig.

Wie Jennifer Doudna interessierte sich Charpentier dafür, wie Bakterien manchmal kleine RNA-Stränge dazu verwenden, um die Expression ihrer Gene zu regulieren.

Genexpression = Praktische Durchführung von Transkription und Translation eines Gens zur Herstellung des betreffenden Proteins.

In Vienna richtete sie ihr Interesse auf jüngst entdeckte merkwürdige Eigenschaften der Genome von vielen Bakterien und anderen Uraltformen von Zellen, den Archäa: Seltsame Cluster von sich wiederholenden Nukleotidsequenzen, getrennt durch kurze Stücke von DNA (spacer of DNA), die anscheinend aus Viren stammten.

Genetiker nannten sie „clustered regularly interspaced short palindromic repeats“, bald mit CRISPRs abgekürzt.

Schon in den frühen 2000er Jahren vermuteten Mikrobiologen, daß CRISPR zu einer Art von Immunsystem der Bakterien gehört, als Verteidigung gegen Viren, die sie selber oder ihre Vorfahren „überfallen“ hatten. Als Charpentier damit begann, wurde vermutet, daß mit diesem Immunsystem eine Art von Visitenkarten für die „Gesichter“ der Feinde vorhanden waren, und die Gesichter entsprachen den RNA-Abschnitten, die den angreifenden Viren entnommen worden waren. Es war zu dieser Zeit noch ganz unbekannt, wie dieses Verteidigungssystem im Einzelnen funktioniert. Charpentier arbeitete in einem Team, welches das erforschen wollte.

Sie identifizierten bestimmte kleine, mit CRISPR verbundene RNA-Abschnitte, die mit dem für DNA-Stränge als Molekülschere (DNA-slicing enzyme) wirkenden Protein oder Enzym Cas9 kooperieren. Charpentier vermutete, daß diese kurzen RNA-Abschnitte (RNAs), die Teile des Genoms eines bestimmten Virus enthalten, das Cas9-Protein zur DNA des angreifenden Virus leitet und zerschneidet, falls dieser Virus der Visitenkarte in CRISPR entspricht. Bisher kannte man nur, daß Komplexe von Proteinen, geleitet von RNA, diese Art und Weise der Ansteuerung von DNA-Strängen in Zellen leisten können.

2009 ging Charpentier in ein Labor an der Umeå University, um ihre Vermutung zu beweisen. Sie konnte zeigen, daß für den Fall, daß CRISPR-RNA, die Viren-RNA-Sequenzen enthält, transkribiert wird, bildet sie mit einem anderen kurzen RNA-Strang mit dem Namen tracrRNA einen Verbund, und das bindet sich an Cas9. Dieser sich daraus ergebende Komplex schien alle die Teile zu haben, die notwendig sind, um Virenangriffe erfolgreich zu bekämpfen.

Emmanuelle Charpentier stellte ihre Entdeckung zuerst auf einer Konferenz 2010 und dann in einem Paper in Nature 2011 vor. Es war ihr schon folgendes klar: Wenn der CRISPR-Cas9-Komplex Ziele auf dem DNA-Strang so schnell und effizient ansteuern kann, besitzt er ein enormes Potential dafür, als Werkzeug für Genomeditierung (genetic engineering) zu dienen.

Leider konnte sie bis dahin nicht den ganzen Vorgang in allen Einzelheiten lückenlos und schlüssig verstehen, und da kommt Jennifer Doudna ins Spiel.

Wenige Monate später reiste Charpentier zu einem Meeting in Puerto Rico, wo sie auf Jennifer Doudna traf, die ebenfalls für einige Jahre RNAs aus dem CRISPR-System studiert hatte.

Jennifer Anne Doudna wurde 1964 in Washington, D.C, geboren. Ihre Familie zog mit ihr 1971 in die Stadt Hilo auf Hawaii, wo Jennifer Doudna ihre Kindheit verlebte und von der reichen Tier- und Pflanzenwelt dieser Insel fasziniert wurde. Wie das Teenie Luhan Yang fragte sie sich, wie diese Diversität der Lebensformen zustande kommen konnte, und damit richtete sich ihr Interesse auf die zu Grunde liegenden biologischen Mechanismen. Ihr Interesse für Wissenschaften erwachte. Ihre Eltern versorgten sie reichlich mit populärwissenschaftlichen Büchern. Von ihrem Vater erhielt sie das Buch *The Double Helix* von James Watson.

Doudna begann ihr Studium der Biochemie am Pomona College in Claremont, California. Ihre erste wissenschaftliche Forschung begann sie im Labor von Professor Sharon Panasenko. Sie erhielt ihren Bachelor of Arts in Biochemie 1985. Danach ging sie an die Harvard Medical School und promovierte bei Jack W. Szostak, der erdgeschichtlich frühe RNA-Abschnitte studierte mit den geeigneten Eigenschaften dafür, die Evolution der Lebensformen auf der frühen Erde vor etwa 4 Milliarden Jahren anzustoßen. In seinem Biochemie-Labor konnte Doudna sich der Entwicklung neuer Ribozyme widmen, das sind RNA-Abschnitte, die katalytische chemische Eigenschaften wie Proteine (Enzyme) haben.

1989 erhielt sie ihren Doktor-Titel oder PhD in Biochemie und molekularer Pharmacology. Ihre Dissertation erfolgte über ein System, das seine Effizienz von einer sich selbst reproduzierenden katalytischen RNA erhielt.

Als Postdoc arbeitete sie von 1989 bis 1991 im Angestelltenverhältnis „research fellowship“ auf dem Gebiet der Molekularbiologie am Massachusetts General Hospital und auf dem Gebiet der Genetik an der Harvard Medical School.

Von 1991 bis 1994 war sie Lucille P. Markey Postdoctoral Scholar in Biomedical Science an der University of Colorado at Boulder, wo sie mit Thomas Cech zusammen arbeitete, der kurz vorher den Nobelpreis für die Entdeckung der Ribozyme erhalten hatte.

In seinem Labor begann Doudna mit ihrer Arbeit über Kristallisierung und die 3D-Struktur von speziellen Ribozymen. Die 3D Konfiguration der meisten RNA-Moleküle war damals noch unbekannt..

1994 setzte sie ihre Arbeit an der Yale University fort und konzentrierte sich immer mehr auf RNA-Abschnitte, um ihre Funktion zu verstehen. Im Jahr 2000 ging sie an die University of California, Berkeley, wo sie als Howard Hughes Medical Institute-Investigator ein eigenes Labor erhielt. Dort hatte sie auch Zugriff auf das Elektronensynchrotron am Lawrence Berkeley National Laboratory, das die für ihre Studien an Kristallen die benötigten Röntgenstrahlen (X-rays) erzeugte. Sie wandte ihr Interesse dort auch den CRISPR-Cas-Systemen zu, wobei sie auf ähnliche Fragen stieß wie Charpentier.

Als Doudna und Charpentier 2011 auf dem Meeting in Puerto Rico erstmalig zusammentrafen, erkannten sie, daß sich ihre Interessen und Kenntnisse wunderbar ergänzten. Doudna war Spezialistin für die 3D Konfiguration der RNA-Moleküle (structural biologist) und konnte ihrer Kollegin Charpentier die letzten Fragen beantworten und deren Vermutung bestätigen, daß der fertige CRISPR-RNA-Cas9-Komplex genau die korrespondierende virale DNA findet und aufschneidet, wo und wann sie im Bakterium erscheint. Bereits im August 2012 erschien das entscheidende CRISPR-Technologie-Paper von Charpentier und Doudna im Journal Science.

Wohlgemerkt, ihr Paper beschrieb nicht nur das Verteidigungssystem CRISPR des Bakteriums gegen angreifende Viren, sondern auch die daraus ableitbare CRISPR-Genomeditierungstechnologie. Es wurde gezeigt, daß Forscher mit maßgeschneiderter RNA Komplexe von CRISPR-Cas9 herstellen können, die DNA-Doppelhelixstränge an jeder beliebigen gewünschten Stelle zerschneiden können. In Verbindung mit den natürlichen Zellreparaturmechanismen konnten die Forscher damit Gene herausnehmen oder einfügen. Ferner könnte die Nützlichkeit von CRISPR für die Genome Regulation mindestens so groß sein wie die für Genome Editing. Mittels der CRISPR-Technologie können Forscher in die DNA-Stränge der Zelle programmierbare Transkriptionsfaktoren einfügen. damit können sie reversibel bestimmte Gene deaktivieren, ohne sie zu ändern.

Jennifer Doudna während eines TED-Interviews 2015: „Wir erkannten, daß wir diese Funktion zu einer ausgezeichneten Genomeditierungstechnologie ausarbeiten können. Das wär für die Forscher ein Verfahren dafür, in einer Zelle mit ungeheurer Präzision bestimmte

Bits aus einem DNA-Strang zu entfernen oder einzufügen, und damit könnten wir Genomeditorierungen durchführen, die vorher nicht möglich gewesen wären.”

Andere Genomforscher und Biotechnologen wie

- Feng Zhang vom Broad Institute am Massachusetts Institute of Technology und
- George M. Church of Harvard

verwenden ihre Technologie. Diese beiden Forscher haben schon vorher unabhängig von Charpentier und Doudna an einer Verwendung von CRISPR für die Veränderung von Genomen gearbeitet.

Seitdem sind viele Biotech-Start-ups für die kommerzielle Anwendung der CRISPR-Technologie gegründet worden, darunter

- CRISPR Therapeutics (mitbegründet von Charpentier),
- Caribou Biosciences und Intellia Therapeutics (beide von Doudna mitbegründet) und
- Editas Medicine (mitbegründet von Doudna, Zhang und anderen).

Es läuft gegenwärtig noch der Patentstreit für die Rechte an der CRISPR-Technologie.

Ein U.S.-Patent dafür war zuerst Feng Zhang und dem Broad Institute zugesprochen worden, aber Doudna und Charpentier legten dagegen Beschwerde ein, weil sie vor Feng Zhang einen Patentanspruch angemeldet hatten. Das wird z.Z. noch untersucht vom U.S. Patent and Trademark Office. Die CRISPR-Technologie kann aber von akademischen Forschern weltweit frei verfügbar verwendet werden, und das geschieht auf vielen Gebieten:

- Für die Verbesserung von Feldfrüchten in der Landwirtschaft. Man will pest- und krankheitsresistente Versionen von Weizen, Reis, Orangen, Sojabohnen und anderen herstellen.
- Luhan Yang und ihr Team wollen transgene Schweine herstellen, in denen menschliche Organe für die Xenotransplantation auf den Menschen wachsen.
- Man studierte an gentechnisch veränderten Mäusen u.a. Krankheiten, die Duchenne Muskeldystrophie ähneln.
- Entomologen wollen wilde Mosquito-Populationen herstellen, die nicht mehr Malaria und Zikavirus verbreiten können.
- Mediziner wollen Krankheiten der Menschen wie Cystic Fibrosis und Sichelzellenanämie heilen, ebenso DNA-infiltrierende Viren wie HIV.
- Die Meinung ist weit verbreitet, daß bis 2030 CRISPR-basierte Gentherapien gegen Krankheiten der Menschen ausgetestet zur Verfügung stehen (vielleicht gegen Bluterkrankheit, weil Blutzelllinien leichter zu handhaben sind als die Zellen aus Körpergewebe, und nichtvererbare genetische Veränderungen an Erwachsenen sind ethisch nicht so vorbelastet).

Preise und Belobigungen für Charpentier und Doudna

- Janssen Award,
- 2015 Breakthrough Prize in Life Sciences,
- 2015 Gruber Prize in Genetics,
- 2016 Canada Gairdner International Award (zusammen mit Feng Zhang).

Charpentier erhielt den Leibniz Prize of the German Research Foundation in 2016, wurde zum Mitglied der Royal Swedish Academy of Sciences gewählt.

Doudna war seit 2002 Mitglied der National Academy of Sciences wegen ihrer Arbeiten zur 3D Konfiguration der Ribozyme.

Charpentier and Doudna sind gute Kandidaten für einen Nobel Prize in der nahen Zukunft.

Seit 2015 arbeitet Charpentier in ihrem Labor in Berlin und ist Direktorin vom Max Planck Institute for Infection Biology. Seit 2018 ist sie Gründungsdirektorin der unabhängigen Max-Planck-Forschungsstelle für die Wissenschaft der Pathogene. Sie ist Honorarprofessorin an der Humboldt-Universität zu Berlin.

Doudna in einem Artikel Nature in Dezember 2015: “Ich bin sehr erfreut über das hohe Potential der CRISPR-Genomeditorierungstechnologie für die Erhöhung der menschlichen Gesundheit und unseres Verständnisses für biologische Systeme. Aber ich denke auch, daß die Wissenschaftler heute auf ihre Arbeit besser vorbereitet sind, wenn sie die gesellschaftlichen, ethischen und ökologischen Folgen ihrer Arbeit bedenken.”

Virginijus Šikšnys wurde 1956 geboren. Er studierte organische Chemie an der Universität Vilnius und schloss das Studium im Jahr 1978 ab. Im Anschluss studierte er bis 1981

Enzymkinetik an der Lomonossow Moscow State University. Im Jahr 1982 promovierte Šikšnys und arbeitete von 1982 bis 1993 am Institut für Angewandte Enzymologie in Vilnius. Er ist durch seine Arbeiten über die Restriktionsendonukleasen und CRISPR/Cas-Systeme bekannt geworden. Er leitet die Abteilung für Protein-DNA-Wechselwirkungen der Universität Vilnius. Šikšnys interessiert sich für Struktur-Funktionsbeziehungen von Enzymen, die mit der RNA in Beziehung stehen. In seinem Labor wird seit 20 Jahren an der 3D Struktur von Restriktionsendonukleasen gearbeitet.

Seit 2007 fing Šikšnys mit biochemischen Untersuchungen an den bakteriellen CRISPR-Cas-Systemen zur Verteidigung gegen angreifende Viren an. Er war unter den ersten Forschern, der nachweisen konnte, daß der Komplex aus RNA und Cas9-Protein auf exakte Schnitte an gewünschten Stellen am DNA-Strang programmierbar ist.

Die neue Technologie zum Gene Editing bei Cas9 wurde von DuPont lizenziert.

Im Jahr 1993 war er als Gastwissenschaftler im Prof.-Robert-Huber-Labor am Max-Planck-Institut für Biochemie tätig. Seit 1995 ist er Chefwissenschaftler und Leiter der Abteilung für Protein-DNA-Wechselwirkungen an der Universität Vilnius, seit 2006 Professor an der Universität Vilnius und Mitglied der Litauischen Akademie der Wissenschaften und seit 2007 Vorsitzender des Rats von Institut für Biotechnologie.

2016 erhielt er den Warren Alpert Foundation Prize und 2018 gemeinsam mit Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna den Kavli-Preis für Nanowissenschaften.

Šikšnys ist Co-Autor von mehr als 90 wissenschaftlichen Publikationen und hat fünf Patentanmeldungen eingereicht.

Die Entdeckung der CRISPR-Technologie 2012 (das Verteidigungssystem CRISPR oder CRISPR-Immunsystem der Bakterien gegen angreifende Viren war schon seit den frühen 1980er Jahren bekannt) entzündete geradezu ein wissenschaftliches CRISPR-Feuer weltweit, denn Forscher aller Nationen stürzten sich nun in ihren Labors auf die CRISPR-Technologie bzw. das CRISPR-Cas9-System und wandten es auf die Zellen von Bakterien, Pilzen, Pflanzen, Tieren und auch vom Menschen, um Gene im Genom herauszuschneiden oder einzufügen.

Jennifer Doudna: "Es war bemerkenswert, wie schnell sich diese CRISPR-Technologie verbreitete."

Schon bald versuchten viele Forscher, die CRISPR-Cas9-Technologie zu verbessern, um neue CRISPR-Werkzeuge mit mehr Fähigkeiten zu bekommen. Das Ergebnis war, daß bald ein Arsenal an Geneditierungstechnologien (surgical instruments) zur Herstellung von Punktmutationen (single point mutations) zur Verfügung stand.

Volume switch (Mengenkontrolle bei der Genexpression)

Jennifer Doudna stellte 2013 ein Team aus Forschern der UCSF (University of California San Francisco) um sich, dem u.a. angehörten:

- Stanley Qi, PhD (jetzt in Stanford),
- Luke Gilbert, PhD (the Goldberg-Benioff Professor),
- Jonathan Weissman, PhD und
- Wendell Lim, PhD.

Sie wollte den Effekt nutzen, daß eine veränderte Form von Cas9 (bezeichnet als "dead" Cas9 oder dCas9) sich an das gewünschte Ziel im DNA-Strang binden konnte, ohne ihn zu zerschneiden. Sie verbanden dCas9 nacheinander mit anderen Molekülen, bis sie einen Komplex aus dCas9 und einem geeigneten weiteren Molekül geschaffen hatten, der in der Lage war, das Ausmaß der Genexpression zu vergrößern oder zu mindern, ohne die zugehörige DNA ändern zu müssen.

Weissman, Professor of cellular and molecular pharmacology und Kodirektor von IGI: "Nun haben wir einen Schalter zur Regelung der Genexpression."

Andere Labors entwickelten weitere Neuerungen:

- molekulare Markierungen zur Beobachtung des Verhaltens von Genen,
- molekulare Korrektoren (proofreaders) zur Editierung einzelner Basen,
- molekulare Schilde (shields) zur Verhinderung von Schnitten,
- molekulare Schalter zur Ermöglichung von Fernsteuerung (remote control) ...

Weissmann: "Die Sache war faszinierend. Im Verlauf von nur 6 Jahren wollten wir ungeheuer viel machen und erschufen dabei noch mehr."

Die genomischen Chirurgen (genome surgeons) müssen nun herausfinden, welche Kombinationen von CRISPR-Systemen in welcher Reihenfolge und unter welchen Bedingungen dafür geeignet sind, bei Patienten mit einer bestimmten Krankheit sichere und effektive personalisierte Gentherapien anzuwenden.

An der medizinischen Front

Im Labor von Alex Marson, PhD und MD, mischt Theo Roth, MD-PhD-Student, seine Ingredienzen für sein „magisches“ CRISPR-System in einem Glaskolben (flask) und läßt die Substanzen darin unter Hitzeeinwirkung reagieren. Dann nimmt er eine Pipette, die einer Spritze ähnelt, und saugt die CRISPR-Moleküle ab und verteilt (divvies) sie in winzigen Portionen (squirt by tiny squirt) entlang den Graten einer Platte mit Waffelmuster auf der Oberfläche (the wells of a honeycombed plate). Dort will er sein „magisches“ CRISPR-System an menschlichen T-Zellen (sie gehören zum Immunsystem) testen und prüfen, wie gut seine Editierung (surgical procedure) arbeitet.

Theo Roth: „In der Klinik wäre das die Arbeit eines Roboters.“ Damit gibt er seiner Vision Ausdruck, daß eines Tages diese fieselige Arbeit mitsamt Pipettierung nicht nur die wissenschaftliche Neugier befriedigt, sondern auch Leben retten wird.

Theo Roth: „Mit unserer genomischen Operation (Genome surgery) wollen wir nicht nur DNA-Stränge reparieren, sondern auch neue DNA-Sequenzen in Zellen für neue therapeutische Funktionen einfügen.“

Als nächstes plaziert er auf den Wällen der „Waffelplatte“ eine andere Ingredienz, und zwar spezielle Gene, die für ein Protein kodieren, das die Bezeichnung TCR (synthetic T-cell receptor = synthetischer T-Zell-Rezeptor) trägt. Wenn TCRs auf der Oberfläche von T-Zellen sitzen, Wachpersonal vergleichbar, erkennen die Rezeptoren den Eintritt toxischer Partikel oder von Pathogenen in den Körper und bewirken damit die Alarmierung des Immunsystems. Ein TCR wird im Labor synthetisch hergestellt und ist ein Rezeptor, der speziell zum Erkennen von Krebszellen (hier: Melanome) konstruiert worden ist. Es geschieht alles, wie Roth erwartet: das CRISPR-System fügt die TCR-Gene ganz präzise an den Stellen der DNA-Stränge der T-Zellen ein, wo er das wünscht. Damit wandeln sich diese Zellen in Krebs-tötende Agenten um.

2017 hat die FDA (U.S. Food and Drug Administration) zwei Gen-T-Zell-Therapien älteren Datums zugelassen, die noch keine CRISPR-Technologie verwenden, und zwar gegen etliche Formen von Blutkrebs wie

- akute lymphoblastische Leukämie (acute lymphoblastic leukemia) und
- fortgeschrittene Lymphomas (advanced lymphomas.)

Die gesunden Weißen Blutkörperchen als Teil der Immunabwehr werden auch als Leukozyten bezeichnet. Als lymphatische Blasten werden Leukämiezellen bezeichnet.

Die akute lymphatische oder lymphoblastische Leukämie (ALL) ist eine Erkrankung des Knochenmarks, und zwar eine akute Leukämie, die von bösartig entarteten Vorläuferzellen der Weißen Blutkörperchen (Lymphozyten) ausgeht, oft mit der Folge einer rasch fortschreitenden Verminderung der Knochenmarkfunktion.

Beim gesunden Menschen werden im Knochenmark hinreichend viele Rote Blutzellen (Erythrozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) gebildet.

Aufgrund des relativen Mangels an gesunden funktionsfähigen Leukozyten liegt auch ein Immundefekt mit oft schwer und u. U. lebensbedrohlich verlaufenden Infektionen vor.

Etwa eine Person unter 838 wird im Laufe ihres Lebens an ALL erkranken. Bei Erwachsenen macht die ALL weniger als 15 % aller akuten Leukämien aus (d. h. mehr als 85 % aller Erkrankung sind akute myeloische Leukämien). Bei Kindern ist dies umgekehrt. Die ALL ist die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter.

Ursache der Erkrankung sind genetische Veränderungen in einer lymphatischen Zelle, die zur malignen (bösartigen) Transformation dieser Zelle führen. Diese genetischen Veränderungen entstehen meistens im Laufe des Lebens. Sie werden nicht vererbt und sind nicht vererbbar. Die maligne transformierte Zelle vermehrt sich unkontrolliert und ungebremst und verdrängt die normale Blutbildung (Hämatopoese) im Knochenmark.

Die ALL ist also eine klonale Erkrankung, d. h. alle ALL-Zellen sind nahezu identische genetische Kopien voneinander. Die malignen Zellen sammeln sich vorwiegend in den

lymphatischen Organen (v. a. Lymphknoten, Milz, Thymus), jedoch auch anderen Organen wie z. B. dem Zentralnervensystem (ZNS), an.

Die Symptome bei der ALL ähneln denen der akuten myeloischen Leukämie.

- häufig Hepatosplenomegalie (Vergrößerung von Leber und Milz)
- häufig Schwellungen der Lymphknoten (allerdings nicht so ausgeprägt wie bei der chronischen lymphatischen Leukämie)
- Thymusschwellung (sogenannter Mediastinaltumor) häufig bei der T-ALL mit u. U. oberer Einflußstauung

Für die Diagnose muß das Knochenmark untersucht werden, weil zu Beginn der Krankheit die Leukämiezellen noch nicht aus dem Knochenmark ausgetreten sein mögen.

Das Expressionsmuster verschiedener lymphatischer, myeloischer und Vorläuferzell-Antigene ermöglicht die Zuordnung zu B- oder T-Zellreihe und die Festlegung des Differenzierungsstadiums.

Unter Lymphoma faßt man Dutzende Typen von Blutkrebs zusammen, der sich in den weißen Blutkörperchen entwickelt, den Lymphozyten. Anzeichen von Blutkrebs können sein: Vergrößerte Lymphknoten, Fieber, nächtliche Schweißausbrüche, Gewichtsverlust, starke Jucken und dauerhafte Müdigkeit. Die wichtigsten Kategorien von Lymphomas sind

- Hodgkin's lymphomas (HL) und
- non-Hodgkin lymphomas (NHL) (umfassen 90% aller Lymphomas).

Es gibt noch weitere Kategorien wie

- Multiple Myeloma (eine Art von Blutkrebs) und
- immunoproliferative Krankheiten.

Lymphomas und Leukämien sind Teile einer größeren Gruppe von Tumoren.

Lymphoma breitet sich meistens aus auf Lungen, Leber und Gehirn.

In den USA überleben 85% der Leute mit gerade diagnostizierter Hodgkin Lymphomas die nächsten 5 Jahres, und für die Leute mit non-Hodgkin Lymphomas sind das 69%.

Roth verteilt nun mit der Pipette die menschlichen T-Zellen auf der Testplatte (mit Waffelmuster auf ihrer Oberfläche, „Waffelplatte“), um sie mit CRISPR-Molekülen und TCR-Genen zu mischen. Dann schiebt er die ganze Testplatte mit den darauf sitzenden Reagenzien in einen Elektroporator, der wie eine Brotbox aussieht. Der Elektroporator macht „Click, click, click“ und setzt der Testplatte eine Anzahl von milden Elektroschocks aus. Diese Elektroschocks machen die netzartigen Membrane der T-Zellen durchlässig, so daß die CRISPR-Moleküle und die TCR-Gene durchschlüpfen können. Nachdem der Elektroporator die T-Zellen ausgeworfen hat, setzt sie Roth in einen wärmenden Inkubator.

Einige Tage später schaut Roth nach, inwieweit das CRISPR-System seine Aufgabe erledigt hat und analysiert die Daten. Zu seiner Genugtuung sieht er, daß genau das geschehen ist, was er erwartet hat. Dann beginnt er mit der Vorbereitung des nächsten Experiments. Im letzten Jahr hat er Hunderte von Experimenten gemacht und das wird auch in den nächsten Monaten fortgesetzt immer in der Hoffnung, daß der Vorgang immer ein bißchen leichter, sicherer und effektiver vonstatten geht.

Roth ist wie die meisten Pioniere für genomische Operationen (genome surgery pioneers) vorsichtig optimistisch, daß sich die Entwicklungsarbeit letztlich auszahlen wird. Der schnelle Fortschritt in der CRISPR-Technologie, gefolgt von frühem therapeutischen Fortschritt, hat den Wissenschaftlern und Ärzten den Mut zur Hoffnung gegeben.

Jennifer Doudna: „Wir fühlen uns in unserer Arbeit ermutigt. Schon in den nächsten Jahren werden die neuen Gentherapien zunehmend für Patienten anwendbar.“

Jedoch müssen wir uns heute auch etliche Fragen stellen:

- Wie wollen Ärzte CRISPR-Systeme zu Körpergewebe bringen, das schwer zu erreichen ist, wie z.B. das Herz ?
- Wie wollen sie Krankheiten heilen, denen etliche Genmutationen zu Grunde liegen, und die noch miteinander wechselwirken ?
- Wie sehen die Risiken und Vorteile dieser neuen Gentherapien aus ?
- Wie genau will man die Patienten über Risiken und Wohltaten aufklären ?
- Wie groß muß eine verabreichte Dosis sein ?
- Wie will man diese Genomoperationen regulieren ?
- Wer soll sie durchführen und wer hat für sie zu zahlen ?

- Wer wird Zugriff auf sie haben ?

Roth: "In dieser Sache ist noch sehr viel zu tun." Damit meint er: für ihn selbst und das ganze Forschungsgebiet. Roth und die bedeutendsten Forscher (peers) kommen einem wie die Apollo-Ingenieure bei deren Arbeit vor: Hier an einer Stelle einen weiteren Sensor anbauen, dann einen weiteren Simulationslauf durchführen ..., bevor das Raumschiff tatsächlich startet, mit Astronauten Bord, in das große Unbekannte.

Sogar noch kurz vor dem Beginn der Anwendung der CRISPR-Therapien sind sie schon sehr widerspenstig (ein pièce de résistance), ein Zeugnis dafür, wie weit uns die Wissenschaft gebracht hat und wohin sie uns noch führen mag.

Genome Editing vor der Zeit der CRISPR-Technologie: Schon in den 1960er Jahren haben Wissenschaftler der UCSF nach Verfahren für die Editierung von Genomen gesucht.

News GCLab, auch: Medium Dailey Digest, NEO.LIFE, Science News, GenomeWeb

Was ist CRISPR?

7.2.2019

Pathogene dazu gehören Bakterien, Viren, Pilze (wie Schimmel) ...

FDA Food & Drug Administration in den USA

Es ist wichtige eine Wortklärung voranzustellen, um Verwirrungen nicht aufkommen zu lassen:

Das Immunsystem CRISPR der Bakterien ist schon seit den 1980er Jahren bekannt, aber man verstand nicht voll seine Arbeitsweise in den einzelnen Schritten.

Die CRISPR-Cas-Technologie ist 2012 von Charpentier, Doudna und Šikšnys als Editierungssystem für DNA-Stränge als Ergebnis intensiver eigener Forschung vorgeschlagen worden.

In vielen Publikationen wird der Kürze wegen mit CRISPR die neue CRISPR-Cas9-Technologie gemeint, was zwar im Prinzip unkorrekt ist, aber doch übernommen werden kann, wenn man im Kopf behält, daß CRISPR allein nur zum Verteidigungssystem der Bakterien und Archäa gegen Virenangriffe gehört, während die CRISPR-Cas9-Technologie eine Erfindung ist, die dieses Verteidigungssystems CRSPR benutzt.

Stellen Sie sich eine Zukunft vor, in der Eltern die Eigenschaften ihrer Kinder wie

- Körpergröße im Erwachsenenalter und
- Harr- und Augenfarbe

vor der Geburt der Kinder durch Genomeditierung von Eizellen, Spermien und Embryos (Germline-Editierung, Eingriff in die Keimbahn) vorbestellen können. Stellen Sie sich vor, daß alle Eigenschaften von Menschen, Tieren und Pflanzen nach freiem Belieben ihrer Eltern bzw. ihrer Besitzer durch Germline-Editierung vorherbestimmt werden können, auch die Größe von Haustieren, die Größe der Lebensspanne und mehr. Das klingt wie dystopische SF, aber etliches davon geschieht bereits. Das wurde dadurch möglich, daß im Jahre 2012 die Forscher Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna und Virginijus Šikšnys entdeckten, daß das Verteidigungssystem CRISPR der Bakterien gegen angreifende Viren (seit den 1980er Jahren bekannt), als Geneditierungstechnologie leichter Handhabung und höchster Präzision verwendet werden kann.

Heute spricht man von der CRISPR-Technologie. Den Namen spezifiziert man oft noch mehr zu CRISPR-Cas9-Technologie, benannt nach dem Enzym Cas9, das den Schnitt an der gewünschten Stelle im DNA-Strang durchführt. Diese Technologie hat das Potential, einige der größten Probleme unserer Zeit zu lösen wie z.B. Krebs, Nahrungsmittelknappheit und Anlieferung von Organen für die Organtransplantation. Neuliche Berichte sprechen dieser Technologie auch die Fähigkeit zu, als sehr effektives Diagnosesystem für Krankheiten eingesetzt werden zu können. Es ist natürlich klar, daß mit dieser neuen Technologie auch viele neue Probleme auftreten werden, wie wir das von anderen Technologien her ja auch kennen. Die Fähigkeit zur gezielten Veränderung des Genoms von Säugetieren zieht viele Konsequenzen nach sich, die von Industrie und Gesellschaft wohl bedacht werden müssen, was aber nur dann funktioniert, wenn die Leute hinreichend viel über die CRISPR-Cas9-

Technologie wissen. In diesem Report wird die CRISPR-Technologie erklärt, was man sich von ihr erhofft und wo ihre Grenzen liegen.

Inhaltsverzeichnis

1. Erklärung der CRISPR-Cas9-Technologie
2. Bisherige Anwendungen der CRISPR-Cas9-Technologien
3. Mögliche Grenzen ihrer Anwendbarkeit
4. Ethische und gesellschaftliche Fragen - Kontroversen
5. Die Zukunft der CRISPR-Technologie
- 6.

1. Erklärung der CRISPR-Cas9-Technologie

Das Akronym "CRISPR" steht für „Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats“, die schon in den frühen 1980er Jahren entdeckt worden sind. Es sind Folgen von sich wiederholenden DNA-Sequenzen, die jeweils durch bestimmte DNA-Abschnitte (Spacer) getrennt sind. Schon bald wurde vermutet, daß CRISPR zum Verteidigungssystem der Bakterien gegen angreifende Viren gehört und daß die sich wiederholenden DNA-Sequenzen aus Viren „gestohlen“ worden sind und in das eigene Genom des Bakteriums eingefügt worden sind, um gewissermaßen das Gesicht des Angreifers abzuspeichern und damit erneute Angriffe von diesen Viren abzuwehren. Die virale DNA endet bei den Spacern in der DNA-Sequenz des Bakteriums. Diese Abspeicherung der Visitenkarten der Angreifer wird an die eigenen Nachkommen weiter gegeben. Wie aber das Bakterium diese Visitenkarten bei den nächsten Virenangriffen im Einzelnen nutzt, so daß eine wirkliche Immunabwehr zustande kommt, wußte man bis 2012 nicht. Dieses Verteidigungssystem wird bei älteren Bakterienarten – den Archäa – ebenfalls verwendet.

Dem Verteidigungssystem CRISPR sind Gene angegliedert, die man mit Cas (von **CRISPR-associated**) bezeichnet. Sie scheinen durch eine Art von Koevolution mit CRISPR verbunden zu sein. Bei Virenangriffen steuern die Cas-Gene die Produktion von bestimmten Enzymen (Proteinen), die wie Molekülscheren auf DNA-Stränge wirken, und die Verteidigung läuft dann so ab (erst 2012 erkannt): Das Bakterium stellt ein bestimmtes Stück RNA her und verbindet dies mit einem Cas-Enzym zu einem Komplex, der das eingedrungene Virus aufsucht und zerschneidet. Diese Abwehr funktioniert sehr effektiv.

Unter den etlichen verschiedenen Cas-Enzymen der Bakterien für ihre natürliche Virenabwehr findet sich auch Cas9, und das hat sich nach 2012 bei der Weiterentwicklung der CRISPR-Technologie bei den Zellen von Tieren (und Menschen) als sehr effektiv erwiesen, weshalb man von der CRISPR-Cas9-Technologie spricht. Schon die o.g. Entdecker Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna und Virginijus Šikšnys hatten sich in ihren Publikationen 2012 nicht darauf beschränkt, die lang gesuchten Erklärungen für die einzelnen Schritte bei der Virenabwehr genau nachzuvollziehen, sondern sie zeigten auch die Möglichkeiten dafür auf, wie das Verteidigungssystem CRISPR der Bakterien für eine hoch entwickelte Genomeditierungstechnologie verwendet werden kann, mit der man nicht nur DNA-Stränge zerschneiden und Gene ausschalten kann, sondern an den Schnittstellen auch neue DNA und ganze Gene einfügen kann. Bei der Reparatur der Schnitte und Einfügung von Genen verwendet man die natürlichen Reparatursmechanismen der Zellen. Genau das war die Ursache dafür, daß die Publikationen von Charpentier, Doudna und Šikšnys wie Bomben in der wissenschaftlichen Welt einschlugen und die CRISPR-Technologie als die gewaltigste Erfindung des 21. Jahrhunderts gehandelt wird. Alle 3 Forscher sind heiße Anwärter auf den Nobelpreis.

Zum Begriff der Geneditierung:

Um diese neue CRISPR-Cas9-Technologie in ihrer Leistungsfähigkeit kürzer und griffiger zu beschreiben, ging man zum Vergleich zu den Editierungsfunktionen in gut bekannten Textverarbeitungssystemen wie WORD über:

- Man klickt im Menue die Funktion „Suchen“ an und dann gibt man nach Aufforderung durch WORD das Wort ein, das man suchen will, z.B. „Technologie“.
- Word positioniert dann den Cursor bei dem ersten gefundenen Wort „Technologie“.
- Man klickt dann im Menue die Funktion „Ersetzen“ an und gibt nach Aufforderung durch WORD den Text ein, durch den „Technologie“ ersetzt werden soll, z.B. „CRISPR-Cas9-Technologie“.

- Die Ersetzung von „Technologie“ durch „CRISPR-Cas9-Technologie“ erfolgt sofort mit entsprechender Positionierung des Cursors direkt hinter dem Wort.

Die CRISPR-Cas9-Technologie-Pionierin Jennifer Doudna beschreibt in ihrem Buch „**A Crack In Creation: Gene Editing and the Unthinkable Power to Control Evolution**“ („Ein Bruch in der Schöpfung: Geneditierung und die früher nicht denkbare Fähigkeit zur Kontrolle der Evolution“) die weitläufige flexible Anwendungsmöglichkeit für diese neue Technologie folgendermaßen: „Die CRISPR-Cas9-Technologie ist wie ein Schweizer Armeemesser mit unterschiedlichen Funktionen, abhängig von dem, wofür wir es verwenden wollen.“

Dank der Hinweise der Pioniere Charpentier, Doudna und Šikšnys auf die Verwendbarkeit der neuen Technologie für die Editierung von beliebigen DNA-Strängen hat sich die CRISPR-Cas9-Technologie weltweit ungeheuer schnell verbreitet. In vielen Labors wurde sie weiter entwickelt und in zahlreichen Start-ups kommerziell vermarktet.

Im Dezember 2017 entwarf das Salk Institute eine zugeschnittene Version der CRISPR-Cas9-Technologie, die das Ein- und Ausschalten eines anvisierten Gens ohne Editierung des gesamten Genoms leistete. Diese Entwicklungen können in der Zukunft die Geneditierung immer leichter machen.

Man muß sich rein ingenieurtechnisch klar machen, was das Bakterium für eine Leistung erbringen muß, um den Angriff eines Virus abzuwehren:

- Das Virus setzt sich auf die Bakterienhülle und führt mittels eines Stachels seine eigene RNA ein, die sich auf Suche zu den Ribosomen begibt, um dort sich beliebig oft auf Kosten der Substanz des Bakteriums replizieren zu lassen.
- Das Bakterium muß den Angriff bemerken. Es muß sein Immunsystem in Gang setzen, das die fremde RNA aufspüren und zerschneiden können muß.

Dieser ganze Vorgang ist in seinen einzelnen Schritten so komplex, daß es seit 1987 um die 25 Jahre dauerte, bis Forscher das genau detailliert erfassen und zur besten Genom-Editierungstechnologie ausarbeiten konnten. Das zeigt auch, wie komplex diese „einfachen“ Organismen sind, von denen jeder Mensch um 10 Billionen Exemplare unterschiedlichster Arten in sich trägt (sein Mikrobiom). In diesem Zusammenhang kann man betonen: Es gibt viele verdiente Forscher, die als Hauptwerk von Charles Darwin dessen Buch über die Tätigkeit des Regenwurms im Ackerboden nennen. Das Wunder des Lebens zeigt sich schon im Kleinen, und vor 570 Millionen Jahren waren alle Metazoen noch klein – und was ist seitdem für ein Reichtum an Fauna und Flora daraus geworden !

Die Arbeitsweise der CRISPR-Cas9-Technologie

Die Grundfunktionen der CRISPR-Cas9-Technologie:

1. **Guide-RNA:** Ein kleines Stück RNA (ein genetischer Verwandter der DNA), welches dafür sorgt, daß das gewünschte Gen im vorgegebenen Genom angesteuert wird. Dieses wird im Labor hergestellt. Es wirkt wie der Cursor im Textverarbeitungssystem und positioniert auf die gewünschte Stelle.
2. **Das CRISPR-associated protein 9 (Cas9):** Dieses wirkt als Molekülschere, die den DNA-Doppelhelix-Strang ganz durchschneidet. Es bildet mit der Guide-RNA einen Komplex.
3. **Einzufügendes DNA-Stück:** Ein meistens ganz kurzer DNA-Strang, der an der Schnittstelle eingefügt werden soll, wobei man sich die zelleigenen Reparaturmechanismen für sich arbeiten läßt.

Die Folgen dieser neuen Technologie sind ganz gewaltig, und das haben auch die ersten Leser der Reports 2012 von Charpentier, Doudna und Šikšnys sofort erkannt – deshalb die explosionsartige Weiterentwicklung mit zahlreichsten Anwendungen und der massenhaften Gründung von Start-ups zur kommerziellen Nutzung.

Größten und richtungweisenden Einfluß wird diese neue Technologie besonders für Medizin, Nahrungsmittel- und Treibstoffherstellung haben.

Feng Zhang, PhD, vom Broad Institute of MIT and Harvard, beschrieb die CRISPR-Cas9-Technologie mittels Rückgriff auf einen Reim: Wir können uns vorstellen, daß eine gewisse DNA-Sequenz in folgender Weise eingesetzt wird:

Twinkle Twinkle Big Star → Twinkle Twinkle Little Star

Damit ist gemeint: „*Twinkle Twinkle Big Star*“ spielt hier die Rolle des zu korrigierenden, vorgegebenen DNA-Strangs:

1. Die Guide-RNA positioniert das Enzym Cas9 im vorgegebenen DNA-Strang auf die Mutation: Das Wort "Big."
2. Das Cas9-Enzym schneidet den vorgegebenen DNA-Strang vor und hinter dem Wort "Big" auf.
3. An derselben Stelle wird das korrekte (kurze) DNA-Stück eingefügt, hier das Wort "Little."
- 4.

Die wichtigsten Forscher bei der Entdeckung von CRISPR

Um 1987 fand man die DNA-Sequenzen mit CRISPR-Eigenschaften im Genom von Bakterien. 2008 forschten die Mikrobiologen Luciano Marraffini und Erik Sontheimer von der Northwestern University an CRISPR, bei dem man zu dieser Zeit schon überzeugt war, daß es zu einem Verteidigungssystem der Bakterien gegen angreifende Viren gehört. Die beiden Forscher schrieben ein Paper über CRISPR und wollten ein Patent dafür haben, was aber abgelehnt wurde, weil sie nicht zeigen konnten, wie das nutzbringend verwendet werden konnte.

Das gelang 2012

- Emmanuelle Charpentier, PhD., in Paris geboren, mit Arbeitsschwerpunkten in Labors westeuropäischer Universitäten,
- Jennifer Doudna, PhD, an der University of California, Berkeley, und
- Virginijus Šikšnys an der Universität Vilnius, Litauen (Lituhania).

Charpentier und Doudna lösten das Problem in – räumlich durch den Atlantik getrennter – strategischer Zusammenarbeit. Šikšnys gelang dasselbe mit seinem Team in Vilnius.

Von da an erfolgte eine geradezu explosionsartige Entwicklung, zu der besonders die Star-Gentechniker

- Feng Zhang, PhD, am Broad Institute von Harvard und MIT, Boston, Mass., und
 - George Church, PhD, Professor für Gentechnik an Harvard und MIT
- gehörten. Church unterstützte in der Anfangszeit Feng Zhang, der für einige Zeit im Labor von Church an der Harvard Medical School (HMS) arbeitete. Er wandte 2013 als erster Forscher die CRISPR-Cas9-Technologie auf Zellen von Mäusen und Menschen an, um therapeutische Nutzenanwendungen dieser neuen Technologie herauszufinden.

Charpentier, Doudna, Zhang und Church waren die ersten Forscher, die finanziell meist gut ausgestattete Start-ups zur kommerziellen Anwendung der CRISPR-Cas9-Technologie für therapeutische Zwecke gründeten wie

- Editas Medicine,
- CRISPR Therapeutics und
- Intellia Therapeutics.

Diese 3 Firmen kamen 2016 auf den Markt und arbeiten an Entwicklung und vorklinisches Testen von Medikamenten zur Heilung etlicher Krankheiten der Menschen mittels CRISPR-basierter Therapien.

Geneditierung vor der Entdeckung der CRISPR-Cas9-Technologie

Vor ihrer Zeit gab es die Geneditierungstechnologien

- **Zinc Finger Nucleases (ZFNs)** und
- **Transcription Activator-Like Effector Nucleases (TALENs).**

Die Weiterentwicklung auch dieser Geneditierungstechnologien ist im Gange.

Wie mit der CRISPR-Cas9-Technologie kann man auch mit diesen Werkzeugen jeden DNA-Strang zerschneiden, aber ihre Herstellung und Handhabung ist bedeutend schwieriger, wenn sie auch jede für sich Vorteile aufweisen:

- ZFNs verfügen über einen leichteren Anlieferungsprozeß zu dem gewünschten Gen auf dem vorgegebenen DNA-Strang.
- TALENs scheint mit einer höheren Genauigkeit als die CRISPR-Cas9-Technologie zu arbeiten und könnte weniger Off-Target Effekte (off-target mutations) durch Geneditierung zur Folge haben.

Unter Off-Target Effekten versteht man unbeabsichtigte Nebenwirkungen einer versuchten Geneditierung. Diese Nebenwirkungen erfolgen meistens an völlig anderen Positionen im avisierten Genom. Off-Target Effekte können auch in größerer Anzahl unbedeutende Folgen haben, aber sie können auch sehr schädliche Folgen haben, und wenn man Glück hat,

können diese Folgen sehr nützliche Mutationen hervorgerufen haben, und auf nützlichen Mutationen beruhte die Evolution der Organismen.

Auch ZFNs und TALENs werden intensiv für therapeutische Zwecke eingesetzt:

- Die Biotechfirma Cellectis verwendet TALENs als Geneditierungstechnologie für die Durchführung von CAR-T-Therapien gegen Leukämie.
- Die Firma Sangamo BioSciences verwendet ZFNs für das Abschalten eines Gens, das der HIV-Virus für sein Eindringen in eine Zelle benutzt.

Diese beiden Firmen halten internationale Patente (IP rights beim US Patentamt) für ihre jeweiligen Geneditierungsverfahren, was ihre Nutzung durch andere Biotechfirmen erschweren könnte.

Die CRISPR-Cas9-Technologie (im folgenden Text nur noch mit CRISPR bezeichnet) hat sich wegen Effizienz, Flexibilität und geringerer Kosten durchgesetzt und gab für sie auch Patentanmeldungen und es gibt auch Patentkontroversen. Allerdings ist diese Technologie so universell anwendbar, daß sie auf vielen Gebieten schnell weiter entwickelt wird. Für die Forschung sind auch alle patentierten CRISPR-Cas9-Technologien frei verfügbar.

2 Bisherige Anwendungen der CRISPR-Cas9-Technologien

Die CRISPR-Cas9-Technologie wird im folgenden Text dem üblichen, aber unkorrekten Sprachgebrauch nach nur noch mit CRISPR bezeichnet.

Jeder Industriezweig kann CRISPR zu einem guten Werkzeug weiterentwickeln: Man kann damit heute Medikamente zur Behandlung der Krankheiten von Menschen entwickeln, neue pathogen-resistente landwirtschaftliche Nutzpflanzen, neue Species von Pflanzen und Tieren, oder man kann auch ausgestorbene Species wieder zum Leben erwecken.

Tierbezogene Forschung

Seit der Entdeckung von CRISPR als gutes Werkzeug zur Geneditierung, ist die Liste der Anwendungen seit den wenigen Jahren ihrer Publikation 2012 laufend rapide angewachsen. Man konnte Tiermodelle ("animal models") oder Labortiere (lab animals) entwickeln, die sich schon kurz nach Entwicklung dieser Technologie als sehr nützlich dafür erwiesen haben, größere Einsicht darein zu erhalten, wie wir mit CRISPR möglichst produktiv arbeiten können.

Säugetiere und Menschen haben mehr als 90% der Gene gemeinsam, und besonders Mäuse haben in Experimenten gezeigt, daß sie für die Entwicklung von auf CRISPR gestützte Therapien sehr nützlich sind. Man konnte mit CRISPR

- ein defektes Gen ausschalten, welches die Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) bewirkt,
- die Bildung von tödlichen Proteinen verhindern, die bei Chorea Huntington auftreten,
- HIV-Infektion besiegen ...

2015 erschufen chinesische Forscher zwei überaus muskuläre Beagles, indem sie mit CRISPR das Myostatin-Gen ausschalteten, das die normale Muskelentwicklung steuert. In Abwesenheit von diesem Gen wiesen die Beagles "muskuläre Hypertrophie" auf, die bedeutend muskulöser waren als die normalen Beagles.

Es hat zahlreiche andere Tierversuche mit CRISPR gegeben, wozu auch die Herstellung von sehr langhaarigen transgenen Ziegen zur Erhöhung der Kaschmir-Produktion gehört und die Zucht von hornlosen Kühen, um den Tieren den schmerzhaften Prozeß der Hornentfernung zu ersparen.

Menschenbezogene Forschung

Aus ethischen und gesetzlichen Gründen hat man die Forschung zur Geneditierung menschlicher DNA sehr viel langsamer als die bei Tieren vorangetrieben. Besonders die FDA ist bei ihren Vorgaben zu Experimenten am Menschen sehr restriktiv, weil sie die verhindern will, daß sich durch diese Experimente ein Formwandel der Menschen einstellt. Einige Wissenschaftler haben sogar ein Moratorium für CRISPR-Versuche am Menschen vorgeschlagen, bis wir mehr Informationen über den möglichen Einfluß auf die menschliche Form haben.

USA und Europa

Im Mai 2018 ordnete die FDA an, daß die Firma CRISPR Therapeutics solange ihre Pläne für erste menschenversuche mit CRISPR zurückstellt, bis die Firma etliche Fragen zur Arbeitsweise der angestrebten Therapien beantwortete. Im Oktober 2018 gab dann die FDA ihre Zustimmung zu klinischen Tests und akzeptierte das Vorhaben der Firma CRISPR Therapeutics, neue CRISPR-gestützte Medikamente für die Behandlung der Krankheit Sichelzellenanämie zu erforschen.

Etwa zur selben Zeit begannen Forscher an der University of Pennsylvania eine Studie zur Ermittlung der Sicherheit bei der Nutzung von CRISPR für Patienten mit multipler Myeloma, Melanoma (bösartiger oder maligner Hautkrebs) und Sarcoma (Krebs von beliebigem Gewebe, Knochenkrebs wird auch als Sarkom bezeichnet).

In Europa hat eine andere Studie der Firma CRISPR Therapeutics die Blutkrankheit Beta-Thalassemia zum Ziel gehabt, die durch abnormal hohe Produktionsrate von roten Blutkörperchen bewirkt wird. Die Firma Vertex Pharmaceuticals mit Sitz in Boston begann im Auftrag von CRISPR Therapeutics erste klinische Versuche zu Therapien gegen Beta-Thalassemia im spät im Jahr 2018.

Obwohl diese Studien Neuland waren, gab es zuvor noch andere CRISPR-Experimente zur Veränderung menschlichen genetischen Materials. Im August 2017 hatte ein Forscherteam unter der Leitung des Reproduktionsbiologen Shoukhrat Mitalipov von der Oregon Health and Science University die Finanzierung eines Projektes zugesprochen bekommen, im Verlauf dessen CRISPR auf eine Mutation in lebenden menschlichen Embryos angesetzt wurde, die eine Verdickung des Herzmuskels bewirkt. Die gentechnisch veränderten Embryos hatten zu 72% diese Mutation nicht mehr (das ist mehr als bei der Vererbung mit gewöhnlich 50% Wahrscheinlichkeit). Obwohl sie nicht zur Implantation vorgesehen waren, gab es Kritik an diesem Experiment, weil etliche Leute meinten, daß Genomeditierung an menschlichen Embryos auch dann unethisch ist, wenn die editierten Embryos nicht implantiert werden. Solche Experimente erhalten prinzipiell keine staatliche Förderung, sondern werden privat gesponsert.

China

China – auf der anderen Seite der Erde – besitzt ein anderes gesetzliches Regelwerk für solche Versuche. Einige Hospital-Ethik-Komitees können Studien, die sich auf einen Tag beschränken, ohne Zustimmung der staatlichen Stellen befürworten.

In China ist das ganze Zusammenspiel von den unterschiedlichen Regelsystemen in der Art einzigartig, daß medizinische Richtlinien für klinische Versuche dieselbe Wichtung haben wie die offiziellen staatlichen Gesetze, und das betrifft auch die Strafverfolgung.

Seit 2015 sind in China etliche auf CRISPR basierte Versuche am Menschen gelaufen zur Bekämpfung von etlichen Krebsarten, HIV (AIDS) und HPV (humane Papillomviren, können Hautkrebs erzeugen).

In den letzten Jahren haben in China etliche klinische Versuche zu CRISPR-gestützten Therapien stattgefunden, und zwar gegen fortgeschrittenen Krebs (stage 4) am Magen (gastric) und Nasenrachenkrebs (nasopharyngeal carcinomas). Leider liegen darüber keine offiziellen Dokumentationen vor, man erfährt darüber nur sehr lückenhaft, allerdings sollen die Tumore mancher Patienten zumindest kleiner geworden sein.

Obwohl man mögliche Nebeneffekte bei Langzeitversuchen noch nicht ganz versteht, ist in China CRISPR bereits eine Option für solche Patienten, bei denen jede konventionelle Methode versagt hat.

Im November 2018 kam dann die Meldung über den angeblichen Alleingang von Dr. He Jiankui und seinem Team nach IVF zur in-vitro-Editierung der Genome menschlicher Embryos mit anschließender Implantation. Im Oktober waren die weiblichen Zwillingssbabies "Lulu" und "Nana" geboren worden. Jiankui berichtete, daß er mit seiner Editierung das Gen CCR5 habe ausschalten wollen, um die Resistenz der Babies gegen HIV-Infektion zu erhöhen. Es gab für sein Experiment keine wissenschaftlich haltbare Dokumentation in einem Peer-Journal wie Nature oder Science, sondern er berichtete AP und lud Videos in Youtube hoch. Er stellte seine Daten am 28.11.2018 auf dem Second International Summit on Human Genome Editing in Hong Kong vor und man schien ihm zu glauben.

Schon bald nach dieser Ankündigung von Dr. Jiankui kam das Gerücht auf, daß er unter Hausarrest gestellt worden sei. Im Dezember meldete The New York Times, daß er unter bewaffneter Überwachung in einem Apartment auf dem Campus an der Southern University of Science and Technology in Shenzhen stehen würde, wo sich sein Gentech-Labor befindet. Erst im Januar 2019 bestätigten chinesische Wissenschaftler die von Jiankui gelieferten Daten und es wurden auch mögliche Sanktionen deswegen gegen ihn genannt. Chinesische staatlich kontrollierte Medien wie die Xinhua News Agency berichteten, daß gegen ihn ermittelt werde, sein Forschungsprojekt an staatliche Stellen übergeben werde und Jiankui und alle anderen Beteiligten der schweren Übertretung chinesischer Gesetze angeklagt würden. Die Southern University of Science and Technology, die schon vorher jedes Wissen um dessen Experiment abgestritten hatte, bestätigte die Beendigung seiner Anstellung an der Universität auf Grund dieser Ermittlungen gegen ihn.

Industriezweige, die von CRISPR profitieren können

Zu diesen gehören auf jeden Fall schon mal Medizin, Nahrungsmittelproduktion, Landwirtschaft und die industrielle Biotech-Weltraumforschung.

Das Genomeditierungssystem CRISPR-Cas9 ist leicht herzustellen und zu verwenden, und hochqualifizierte Forscher können auf diese Technologie frei zugreifen und beliebige Organismen nach Wunsch gentechnisch zurechtschneiden.

Pharmazie und Biotechnologie

Hier kann zuerst festgestellt werden: Die Zukunft der Medizin wird von CRISPR geformt werden, denn es gilt:

Bisher ist der Prozeß der Medikamentenentwicklung wegen der zur Verfügung stehenden Werkzeuge ziemlich lang, wobei man dem Bedürfnis des Patienten nach Sicherheit und dem Wunsch der Wissenschaftler auf Verstehen unbeabsichtigter Effekte Rechnung trägt. Darüber hinaus verlangen die gesetzlichen Vorschriften in den USA, daß der Entwicklungsprozeß für Medikamente über Jahrzehnte geht.

Aber durch Verwendung von CRISPR können Forscherteams ausgetestete Therapien viel schneller auf den Markt bringen, als das früher möglich gewesen ist, und das wird den Prozeß der Entwicklung neuer Medikamente beschleunigen.

Flexibilität bei der Verwendung von CRISPR und die Billigkeit dieser Technologie gestatten genaue und schnelle Identifikation von möglichen anzuvisierenden Genen für effiziente prä-klinische Tests. Weil man mit CRISPR beliebige Gene nach Wunsch ausschalten kann (knock out genes), können Forscher auf viel schnellerem und billigerem Wege viele Tausend Gene erforschen, um zu ermitteln, welches Gen in Zusammenhang mit einer bestimmten Krankheit steht.

Es ist völlig klar, daß mittels CRISPR man Medikamente viel besser zurechtschneiden kann, was die Möglichkeit zu ganz neuen Behandlungsverfahren von Patienten aufzeigt.

Am besten beginnt man die klinischen CRISPR-Tests bei Krankheiten, die nur durch die Mutation eines einzigen Gens bewirkt werden (**monogenic diseases**, single-gene diseases), denn dieses eine mutierte Gen stellt dann ein genaues Behandlungsziel dar.

Besonders geeignet sind dafür Blutkrankheiten, weil man dem Patienten Blut entnehmen, mit CRISPR ex Vivo behandeln und dann wieder zuführen kann. Zu diesen, auf dem Defekt eines einzigen Gens beruhenden, Blutkrankheiten gehören

- Bluterkrankheit (beta-thalassemia) und
- Sichelzellenanämie (sickle cell anemia).

CRISPR kann auch zur Entwicklung besserer Versionen bisheriger Medikamente verwendet werden, einschließlich der Antibiotika. Trotz bedeutender Fortschritte in den letzten Jahren bei der Entwicklung von Antibiotika sind viele Bakterienstämme resistent gegen konventionelle Antibiotika geworden. Der CDC weist aus, daß jedes Jahr sich mehr als 2 Millionen Menschen mit Antibiotika-resistenten Bakterien anstecken und jährlich um 23000 Menschen töten.

Jason Peters, Professor of pharmaceutical sciences at University of Wisconsin-Madison, hat eine Methode zur Analyse der antibakteriellen Wirkung von Antibiotika bei einer Anzahl von pathogenen Bakterien entwickelt. Diese Technik hat den Namen Mobile-CRISPRi erhalten.

Damit wird die Anzahl der Proteine vermindert, die von speziellen Genen produziert werden, wodurch Wissenschaftler genauer erforschen können, auf welche Weise die Antibiotika die Ausbreitung von pathogenen Bakterien hemmen.

Anders als bei den meisten CRISPR-Anwendungen, wo man DNA-Stränge herausschneidet, hält Mobile-CRISPRi kaum Proteine vom Zugriff auf und Aktivieren spezieller Gene ab. Die neue Technik Mobile-CRISPRi von Peters hat man bereits auf eine Anzahl häufiger bakterieller Infektionen angewendet, darunter

- Listerien (listeria, Bakterienart)
- Salmonellen (salmonella) und
- Staphylococcus.

Man hofft darauf, daß Forscher besser verstehen lernen, wie man die Resistenz pathogener Bakterien gegen Antibiotika überwinden kann.

Nahrungsmittel und Landwirtschaft (Food & agriculture)

Eine frühe Anwendung des Verteidigungssystems CRISPR von Bakterien erfolgte in den 2000er Jahren von der Yoghurt-Firma Danisco, als Wissenschaftler mit dessen Hilfe ein wichtiges Bakterium (streptococcus thermophilus) in Milch und Yoghurt-Kulturen bekämpfen wollten, das von Viren infiziert wurde. Zu dieser Zeit wußte man aber noch nicht genau, wie dieses Verteidigungssystem der Bakterien im Einzelnen funktioniert.

In der Zukunft kann zu den Folgen des Klimawandels gehören, daß neue Arten von Bakterien entstehen, die Nahrungsmittel und Feldfrüchte befallen, und das erhöht die Notwendigkeit, mittels CRISPR sie dagegen zu schützen.

Ein Beispiel sei dafür angeführt: Von der Kakao-Pflanze weiß man, daß sie Probleme bekommt, wenn das Klima heißer und trockener wird, und dann wird sie für den Infekt durch Pathogene (darunter Bakterien, Viren, Pilze) anfälliger.

Rodolphe Barrangou, früher Wissenschaftler bei der Firma Danisco und Herausgeber (Editor-in-Chief) von The CRISPR Journal: "Es wird bald möglich werden, daß Sie beim Verzehr von Yoghurt oder Käse mit CRISPR behandelte Zellen (CRISPR-ized cells) zu sich nehmen."

Das will man verhindern, und darum will das Innovative Genomics Institute (IGI) an der UC Berkeley lieber CRISPR dafür verwenden, um Kakao-Pflanzen herzustellen, die resistent gegen Pathogene sind. Dieses Vorhaben wird von führenden Schokolade-Herstellern wie MARS Inc. unterstützt.

Die Genomeditierung kann die Landwirtschaft effizienter machen, indem dadurch gegen Trockenheit und andere Umwelteinflüsse widerstandsfähige Pflanzen geschaffen werden, und es können dadurch z.B. Kartoffeln und Tomaten so verändert werden, daß der laufende Verlust infolge der Lagerhaltung vermindert wird.

In den USA hat der Gesetzgeber wenig Interesse daran gezeigt, für die Geneditierung von Feldfrüchten Vorschriften zu erlassen. Das USDA (United States Department of Agriculture) hat auch kein Interesse daran. Das hat seine Ursache darin: Wenn man CRISPR bei Feldfrüchten anwendet, fügt man keine fremde DNA hinzu: Man verwendet CRISPR nur dafür, um das Genom der Pflanze so zu editieren, wie man das zur Auswahl bestimmter Eigenschaften (traits) wünscht.

2016 wurde der weißhütige Champignon gegen das unerwünschte Braunwerden (Browning) resistent gemacht, das seinen Wert mindert. Das wurde der erste CRISPR-editierte Organismus unter Umgehung des USDA.

Im September 2017 fand die Biotechfirma Yield10 Bioscience viel Beifall für ihre CRISPR-editierte Pflanze Camelina sativa (falscher Flachs), die nun als transgene Pflanze Omega-3-Öl herstellt und zur Produktion von pflanzlichem Öl und Tierfutter dient.

Im Oktober 2017 kam die Meldung, daß die Firma DuPont Pioneer und das Broad Institute unter Nutzung der CRISPR-Cas9-Technologie mit Schwerpunkt auf der Landwirtschaft zusammenarbeiten wollen. Das Broad Institute ist im Besitz zahlreicher Patente.

Jüngst haben brasilianische und irische Forscher in einem Paper berichtet, daß man mittels CRISPR Tomaten so genomeditieren kann, daß sie scharf wie Chilipfeffer werden. Das kann durch gentechnisch bewirkte Produktion von Capsaicinoids in anderen Pflanzen erfolgen, welches dem Chili seine einzigartige Schärfe gibt. Das ist ein Beispiel dafür, daß man

Eigenschaften bestimmter Pflanzen durch Geneditierung anderen Pflanzen wie z.B. Tomaten geben kann.

Die Capsaicinoids werden u.a. im Pfefferspray und bei manchen Anästhesieverfahren verwendet und sind damit ein sehr wertvoller Bestandteil der Chilipfefferpflanze, die aber wegen ihrer hohen Boden- und Klimaanforderungen nur sehr schwer zu kultivieren ist. Die Forscher hoffen nun, mittels CRISPR in Tomaten ein ganz spezielles Gen zu reaktivieren, das mit dem in Chilipfeffer einen gemeinsamen Vorfahren hat, weil Tomaten sehr viel geringere Ansprüche an Boden und Klima stellen.

Das sind Beispiele dafür, daß transgene Feldfrüchte viel eher auf den Markt kommen werden, als man früher geglaubt hat. Weil sich das USDA nicht darum kümmert, könnten transgene Feldfrüchte bald in die Massenproduktion kommen, und das hätte großen Einfluß auf unsere alltägliche Nahrung, z.B. dadurch, daß sie nahrhafter sind oder sich in den Regalen der Geschäfte länger halten.

Im Oktober 2017 haben Wissenschaftler der Chinese Academy of Sciences in Beijing berichtet, daß sie ein anderes wichtiges Forschungsgebiet beschritten haben, und zwar die Herstellung von transgenen Schweinen, die um 24% weniger Fett haben als normale Schweine. Das könnte dann auf jede andere Nutztierart wie Rinder übertragen werden.

Die Forscher leisteten das dadurch, indem sie ein Maus-Gen in das Schweinegenom hineineditierten. Dieses Mausgen regelt die Körpertemperatur besser. Mit diesem transgenen Tier kommt man auf das Gebiet der genetisch modifizierten Objekte (GMOs), die in den USA der Kontrolle der FDA unterliegen. Es mag nicht mehr so lange dauern, bis man Schweinegene auf ähnliche Weise transferiert in Genome anderer Tiere. Zukünftige Versionen dieser Technologie, angewandt auf die Ernährung des Menschen, könnten zu einem Schwerpunkt industrieller Biotechnologie führen.

Ein anderes kommendes wichtiges Anwendungsgebiet von CRISPR wird in der industriellen Biotech-Weltraumforschung liegen. Wenn Forscher das Genom beliebiger Mikroben mit CRISPR editieren, könnten sie neue Materialien entwickeln.

Wie wird das alles sich auf die Gesellschaft auswirken ?

Von einem industriellen Standpunkt her wird CRISPR sehr wichtig werden für Änderung und Herstellung neuer chemischer Substanzen. Wir können viele Formen von transgenen Mikroben herstellen, was ihre Diversität erhöht, neue biologisch basierte Materialien möglich macht und vor allem der effizienten Treibstoffherstellung dient. Wir können mit Hilfe von CRISPR neue Chemikalien und effizientere biologische Materialien herstellen, die wir z.B. zur Produktion neuer Düfte und industrieller Reinigungsmittel verwenden können.

Jennifer Doudna gründete das erste CRISPR-Startup Caribou Biosciences 2011 zwar für industrielle CRISPR-Anwendungen, aber zum Zweck nicht-therapeutische Forschung. Dieses Start-up ist eine der wichtigsten Firmen für die Versorgung von etlichen Industriezweigen mit Werkzeugen zur Verwendung von CRISPR für viele Zwecke.

3 Mögliche Grenzen ihrer Anwendbarkeit

Eine Liste über die möglichen lohnenden Vorteile durch Verwendung von CRISPR ist sehr lang, aber wie andere Technologien hat auch sie ihre Grenzen, die vor allem auf folgenden Gebieten zu finden sind:

- Unbeabsichtigte Nebenwirkungen an beliebigen Stellen des Genoms (Off-Target-Effekte) mit möglicher schädlicher Auswirkung auf den betreffenden Organismus.
- Im Zusammenhang mit den näher kommenden Menschenversuchen erwachsen neue ethische Fragen und Kontroversen.

Nebeneffekte (Off-Target Effekte - Side effect limitations)

Wenn man CRISPR für Therapien am Menschen einsetzt, steht die Sicherheit des Eingriffs an erster Stelle, und hier ist zu beachten: Wie bei jeder anderen neuen Technologie muß man mit schädlichen Nebeneffekten rechnen, und das grenzt vorläufig ihre Anwendbarkeit ein. Hier sind die **Off-target-Effekte besonders hervorzuheben**: Während man gewünscht mit CRISPR ein bestimmtes Gen editiert, können dadurch an ganz anderen Stellen des Genoms durch CRISPR bewirkte Mutationen eintreten. Eine mögliche Folge davon könnte abnormes Wachstum des Gewebes sein, das zu Krebs führt. Weitere Forschungen werden

hier Einzelheiten aufdecken und zu einer verbesserten, sicheren und genauen Geneditierung führen.

Eine weitere Gefahr besteht in der Erzeugung von **Mosaizismus, der so aussehen würde: Nach einer** CRISPR-Behandlung könnte der Patient eine Mischung von editierten und nichteditierten Zellen haben, also ein Mosaik. Weil Zellen damit fortfahren, sich zu teilen und zu replizieren, mögen einige Zellen repariert werden und andere nicht. Möglicherweise resultiert das in Komplikationen mit dem Immunsystem, das durch Eingriffe und Therapien unerwünschte Reaktionen zeigt.

Also sollte man vorher studieren, ob das Cas9-Protein trotz der Gegenreaktionen des Immunsystems seine vorgesehene Arbeit erledigen kann oder ob es zu Nebenreaktionen als Abstoßungsreaktionen wie z.B. Entzündungen führt.

1999 starb in den USA ein Patient infolge schwerer Abstoßungsreaktionen seines Immunsystems, was den Druck auf die Forscher erhöht, bei Menschenversuchen mit CRISPR noch viel vorsichtiger zu sein.

Für die hier aufgeführten 3 Beschränkungen für den Einsatz von CRISPR gibt es vermutlich brauchbare Lösungen.

Es gibt Enzyme (Molekülscheren) und präzisere Anlieferung an das zu bearbeitende Gen, so daß die Wahrscheinlichkeit zu Off-target Effekten verringert wird.

Stammzellen können sich in jede Zellform im Körper umwandeln. Führt man die Editierung an solchen Eizellen oder Spermien durch, kann Mosaizismus vermieden werden.

Forscher können zur Minderung heftiger Abwehrreaktionen des Immunsystems unterschiedliche Cas-Proteine von selteneren Bakterienstämmen übernehmen, für die der Patient noch keine adaptive Immunität erworben hat, um unerwünschte Abwehrreaktionen des Immunsystems zu umgehen. Inzwischen gibt es ex-vivo-Therapien, wo dem Patienten Blutzellen entnommen werden, die in vitro editiert und dann wieder zurück in dessen Körper injiziert werden. Damit umgeht man Probleme mit dem Immunsystem.

Biologische Alternativen

Eine mögliche bedeutende Begrenzung der Anwendbarkeit von CRISPR ist, daß das CRISPR-Cas9-System noch keine chirurgische **Präzision besitzt**. Das Cas-Enzym zerschneidet beide Stränge der DNA-Doppelhelix, und dieser Schnitt ("double-stranded break") schränkt die Operationsgenauigkeit ein.

Jennifer Doudna: "Man kann die Reparatur eines defekten Gens mit der Suche nach der Nadel im Heuhaufen vergleichen, wobei man dann nach Auffindung der Nadel diese aus dem Heuhaufen entfernen muß, ohne einen anderen Strohalm zu bewegen."

Gegenwärtig erhält das Cas9-Enzym die größte Aufmerksamkeit, weil es den Schnitt durchführt, aber Forscher sind auf der Suche nach einem anderen Protein als bessere Molekülschere.

Es wird daran gedacht, kleinere Versionen von Cas9 oder ganz andere Enzyme zu verwenden. Z.B. ist **Cpf1 in die engere Wahl gekommen, weil es sich leicht zur avisierten** DNA-Position bringen läßt.

Man sucht zwar nach anderen Cas-Enzymen, aber man denkt auch an **alternative Transportmittel für** therapeutische Gene, die durchaus vielversprechend sind:

- Harmlose transgene Viren können therapeutische Gene zu der mutierten Stelle bringen, und
- Fett-Nanopartikel können die Entdeckung durch das Immunsystem vermeiden.

4 Ethische und gesellschaftliche Fragen - Kontroversen

Wenn die Technologie zur gewünschten Änderung des Genoms gegeben ist, hat das große Auswirkungen, und so sind auch die Kontroversen, von denen die bedeutendsten um CRISPR hier vorgestellt werden.

Wollen Sie ein Designer Baby nach Ihren Wünschen ?

Wenn wir wissen, wo sich ein bestimmtes Gen im Genom befindet, können wir es mit CRISPR auf vielen Wegen manipulieren.

Gemäß dieser Logik könnten Besitzer von Haustieren wünschen, daß z.B. der Hund für sein Fell eine bestimmte Farbe und Länge bekommt.

Paare, die sich Kinder wünschen, könnten wünschen, daß ihre Kinder eine bestimmte Körpergröße oder Augenfarbe bekommen. Wenn wir die Gene herausfinden können, die mit der Entwicklung der Intelligenz in Zusammenhang stehen, könnten wir diese manipulieren.

Es fordern zwar viele Kritiker, daß die Anwendung von CRISPR auf therapeutische Zwecke beschränkt bleiben soll, aber die schnelle Entwicklung von CRISPR kann kaum bald gebremst werden, und geneditierte Organismen sind bereits für nichttherapeutische Zwecke erschaffen worden.

2015 hat das Beijing Genome Institute (BGI) in Peking, China, kleine Schweine erschaffen, indem man aus dem Genom ein Gen für die Größensteuerung entfernt hat. Diese Schweine wiegen gerade mal knapp 15 kg, während normale Schweine bis 50 kg schwer werden. Das BGI wollte ursprünglich jedes Klein-Schwein für 1600 US\$ verkaufen, wobei der Kunde sich eine spezielle Größe und Farbe des Schweins wünschen konnte, aber 2017 wurden diese Pläne verworfen.

Das BGI benutzte zwar TALENs und nicht CRISPR zur Editierung des Schweinegenoms, aber CRISPR bekommt für das genetische Zurechtschneiden zukünftiger Haustiere eine ähnliche Bedeutung. Diese Designer-Anwendung könnte einen permanenten, irreversiblen Wendepunkt in der Richtung der Evolution von Tieren und Menschen bedeuten.

Insbesondere hat die schon oben erwähnte unerlaubte Anwendung von CRISPR zur Erzeugung der ersten geneditierten Babies durch Dr. He Jiankui und sein Team die Debatte um die Anwendung von CRISPR auf das menschliche Genom angeheizt. Obwohl in den Medien weltweit die ethischen Fragen bei dem Experiment im Vordergrund standen, ist die von ihm verwendete wissenschaftliche Methode für viele Wissenschaftler von großer Bedeutung.

Der Chinese führte seine Geneditierung am Gen CCR5 durch, welches vom HIV-Virus (HIV = human immunodeficiency virus) benutzt wird, um sich im ganzen Körper über gesunde Zellen zu verbreiten. Obwohl der Vater der editierten Babies HIV-positiv war, hatte keines seiner bisherigen Kinder diese Infektion. Trotzdem führte Jiankui unter Verwendung von CRISPR die Geneditierung an den CCR5 Genen der Embryos durch für die weitere Implantation. Jiankui führte drei neue Genmutationen bei den CCR5-Genen ein. Mindestens bei zwei von den drei Mutationen (eingefügt in das Genom der Embryos) waren ihre genauen Effekte auf den Organismus unklar – so Atlantic.

Die Zukunft für Human Genome Engineering könnte zwar anders aussehen, aber gegenwärtig stehen die ethischen Fragen um Designer Babies an der Spitze der Kontroversen. Es gibt ohne Zweifel ernstliche ethische Bedenken und auch noch zuviele wissenschaftliche Unsicherheiten. Die kommerziell ausgerichtete Forschung an CRISPR-Gentherapien ist zudem noch im hochexperimentellen Stadium.

Wiederbelebung ausgestorbener Tierarten (De-extinction)

Wollhaarmammuts wurden anscheinend von Menschen vor 3600 Jahren zuletzt gesehen.

Wenn wir nun dazu in der Lage wären, diese ausgestorbenen Tiere wieder ins Leben zurückzubringen – sollten wir das tun? Was wäre der Zweck? Auch hier kommen wir auf ein Gebiet, wo es viele Kontroversen gibt, egal ob wir das aus reiner Neugier oder aus vernünftigem wissenschaftlichen Interesse her tun.

Bei der Wiedererweckung (De-extinction) verwendet man die bewährte Klontechnik: Man nimmt den Embryo der am nächsten stehenden noch lebenden Verwandten der ausgestorbenen Tiere und verwendet CRISPR-Cas9 zur Einführung der DNA der ausgestorbenen Tierart. Auf diese Weise könnten wiedererweckte ausgestorbene Tiere wieder über den Planeten ziehen.

Es werden bereits von etlichen wissenschaftlichen Teams und Organisationen Projekte auf diesem Gebiet für

- Wollhaarmammut (vermutlich vom Menschen ausgerottet) und
- Amerikanische Wandertaube (passenger pigeon, sicher vom Menschen ausgerottet).

Beim Projekt "Revive & Restore" der The Long Now Foundation werden ausgestorbene Tierarten wie das Wollhaarmammut wiedererweckt. Der Gentechniker George Church vom Broad Institute hat dieses Projekt mit großem Erfolg vorangetrieben.

Credit: Revive & Restore

Das Wollnashorn ist für viele Wissenschaftler sehr interessant. Wenn man die DNA aus hinreichend erhaltenem Gewebe von im Permafrost konservierten Mammuts in das Genom vom Asiatischen Elefanten einfügt, könnte man die Wiedererweckung des Mammuts erreichen oder doch zumindest eine hybride Version aus Mammut und Elefant herstellen.

Es spielen in diesem Fall auch klimatische Überlegungen eine Rolle: Einige Forscher vermuten, daß die wiedererweckten Mammuts in Nordostsibirien durch ihre Einwirkung auf Wald und Boden ideale Bedingungen zur Erhaltung des Permafrostbodens schaffen könnten, wodurch die Freisetzung von Kohlendioxid und Methan aus dem Boden vermindert wird. Auch hier gibt es wieder Kontroversen:

- Befürworter der Wiedererweckung sagen, daß es die Menschen gewesen sind, die oft direkt für das Aussterben von Tierarten verantwortlich waren, und deshalb haben die Menschen die Verpflichtung, ihre auch schon vor Jahrtausenden begangenen Fehler wieder zu korrigieren.
- Ihre Kritiker äußern Bedenken dazu, die Natur so zu manipulieren, weil es mehr Schaden als Nutzen bringen könnte, Species zu erschaffen, die in einer Welt, die vom Aufstieg des Menschen unwiederbringlich gewandelt worden ist, große Zerstörungen anrichten können.

Irreversible genetische Veränderungen für Generationen

Human Genome Editing läuft auf Human Germline Editing hinaus, was nun durch CRISPR viel leichter durchzuführen ist als mittels TALENs. Das bedrückt die Scientific Community.

Somatische Gentherapien wirken auf Körperzellen wie von Haut, Gehirn, Muskeln und Herz von meistens Erwachsenen, die nicht an zukünftige Generationen weiter gegeben werden.

Germline Editing erfolgt dagegen an reproduktiven Eizellen und Spermien sowie an Embryos im frühesten Stadium, und diese dadurch bewirkten Änderungen werden an zukünftige Generationen weiter gereicht, und das führt zu der Frage: Ist es ethisch vertretbar, künftigen Generationen die von uns gewünschten genetischen Änderungen zuzufügen ?

Die Bedenken vor den Folgen von Germline Editing waren die Ursache, daß noch bis vor kurzer Zeit die Forscher für CRISPR-Studien nur nichtlebensfähige menschliche Embryos verwendeten. Aber im März 2017 fand in China das erste CRISPR-Experiment an lebensfähigen menschlichen Embryos statt. Es ist zu beachten, daß dieses Experiment eine höhere Erfolgsrate aufwies als bei früheren Experimenten zur Geneditierung an nichtlebensfähigen Embryos.

Trotz der Kontroverse um dieses Experiment ist klar, daß der Nutzen der Genomeditierung an Germline-Zellen bei der Bekämpfung von genetisch bedingten Krankheiten offensichtlich gegeben ist. Man kann auf diese Weise den Ausbruch der Krankheit verhindern oder zumindest einschränken. Für Germline-Therapien gilt, daß sie sich auf jede Zelle des künftigen Organismus erstrecken.

Durch eine Germline-CRISPR-Geneditierung würde theoretisch ein Erwachsener niemals unter Krebs zu leiden haben, auch dann nicht, wenn seine Eltern eine genetisch bedingte Veranlagung zu Krebs haben.

Biohackers oder DIY-Biologen

Biohacker oder DIY-Biologen (DIY für „Do it Yourself“) sind CRISPR-Enthusiasten, die sich oftmals einen recht hohen Kenntnisstand angeeignet haben. Viele von ihnen haben sich in Vereinen zusammengeschlossen, die sich freiwillig der Kontrolle durch den FBI unterziehen. Das FBI hält für sie sogar Kurse ab, in denen sie im Biohacking geschult werden, in denen sie aber auch gründlich darin unterwiesen werden, was sie gemäß den Gesetzen der USA und den Regeln des FDA nicht tun dürfen. Wer dagegen verstößt, muß den Verein verlassen und muß mit staatlicher Überwachung rechnen.

Die Biohacker sagen von sich, daß sie die Anwendung von CRISPR „demokratisieren“ wollen und daß jedermann das Recht hat, damit zu arbeiten. Die US-Regierung verzichtet bewußt darauf, die Biohacker zu sehr zu reglementieren – solange sie sich an ein Mindestmaß an Regeln halten.

Verboten ist es den Biohackern strengstens, anderen Menschen irgendetwas von ihrem DNA-Gebräu zu injizieren. Was sie sich selber in eigener Verantwortung injizieren, wird bisher vom Gesetzes- und Regelwerk von USA und FDA nicht erfaßt.

In jüngster Zeit haben sich mittels Crowdfunding DIY-Biohacker-Start-ups gründen können, die Toolkits für Biohacker kommerziell vertreiben, und sie sind auch sehr bekannt geworden. Ein Beispiel für ein solches Toolkit ist das „DIY Bacterial Gene Engineering CRISPR Kit“ vom Start-up The Odin, das über eine Webseite dieser Firma für 159 US\$ vertrieben wird. Der CEO dieser Firma ist Josiah Zayner, der sich selber im Oktober 2017 während einer Konferenz zur Synthetischen Biologie in San Francisco ein mit CRISPR editiertes Muskelwachstumsgen injizierte.

Bis heute ist diese Art von Biohacking noch nicht verboten, weil es eine reine Selbstinjektion war und nicht mit anderen Menschen experimentiert wurde.

Das FDA untersagt die Werbung für Verkäufe von Kits für diese Art von DIY-Selbstinjektion für therapeutische Zwecke.

Unvorhersehbares Auftreten von Mutationen beim Arbeiten mit CRISPR

Auch in klinisch sorgfältig kontrollierten Umgebungen können genetische Mutationen unvorhersagbar sein. Im Juli 2018 beschrieb die Molekularbiologin Lydia Teboul, als sie mit CRISPR und bestimmten Typen von genetischen Materialien arbeitete, die möglichen unvorhersehbaren Nebenwirkungen: “Wir haben unsere neuesten Studien auf die Verwendung von langen doppelsträngigen DNA-Spendern konzentriert, aber wir und andere Forscher haben früher schon gezeigt, daß unvorhersagbare Effekte durch die CRISPR/Cas9-Reagenzien auftreten können, und zwar allein oder in Kombination mit Oligonukleotiden. Es wurde inzwischen eine große Menge an Material darüber zusammengetragen und es deutet sich an, daß die neueste Herausforderung für die Genome-editing Community die genaue Überprüfung der CRISPR-Methode und der Nebeneffekte ist.”

Die unerwarteten Nebeneffekte bei der Genomeditierung mit CRISPR bleiben für die Gentechniker ein ernstes Problem, und es ist sogar gezeigt worden, daß die potentiellen Risiken kaum beherrschbar sein mögen.

Im Mai 2017 haben Forscher am Columbia University Medical Center ein Paper veröffentlicht, in dem sie behaupteten, daß durch CRISPR Hunderte von genetischen Mutationen bei dem editierten Genom bewirkt werden können. Sie mußten allerdings dieses Paper im März 2018 wieder zurückziehen, weil sie keinen Nachweis für ihre Resultate geben konnten, wodurch viele Fragen über mögliche Nebeneffekte von CRISPR (CRISPR's potential side effects) unbeantwortet geblieben sind.

Ungleichheit beim Zugriff

CRISPR selber ist eine erschwingliche Technologie, aber Forschung und Entwicklung (R&D) von speziellen CRISPR-Anwendungen kann pharmazeutische Firmen und industrielle Labors Millionen von US\$ kosten, was die Finanzierbarkeit solcher Behandlungsverfahren in Frage stellt und damit ihre Anwendung bei den Menschen verhindert, die sie am meisten benötigen.

Diese Überlegungen sind durchaus richtig:

- Die ersten kommerziellen Genthapien im Rahmen einer personalisierten Medizin 2017 kosteten mehr als 500000 US\$.
- Die erste Genthapie, die von der FDA als kommerzielle Anwendung zur Luxturna-Behandlung einer seltenen genetisch bedingten Krankheit der Retina zugelassen worden war, kostete für eine einzige Behandlung 850000 US\$.

Es ist völlig klar, daß die meisten Patienten auch mit Hilfe der Beteiligung von Krankenkassen für CRISPR-Genomeditierungsbehandlung solche Beträge nicht aufbringen können. Das hat in den letzten Jahren viele Wissenschaftler dazu bewogen, gegen diese

Ungleichheit Stellung zu beziehen und sie gingen sogar so weit, daß sie Vergleiche mit Eugenik anführten.

The Guardian publizierte 2017 in einem Leitartikel (opinion editorial) die Meinung von Dr. David King dazu, Gründer von Human Genetics Alert, einer wissenschaftlichen Überwachungsorganisation: "Wenn wir uns damit abfinden, in einer Gesellschaft zu leben, in der die Kinder reicher Leute große biologische Vorteile gegenüber den anderen Kindern bekommen, verlassen wir den Boden grundlegender Forderungen an die Gleichheit der Menschen."

Derselben Meinung ist Microsoft-Gründer Bill Gates, der in seinem geposteten Blog zum Ende des Jahres 2018 zwar seine vorsichtige Zuversicht über das hohe Potential von CRISPR bei der Bekämpfung von Krankheiten ausdrückte, aber auch klar stellte, daß die hohen Kosten der CRISPR-Genomeditierung eine exorbitante Ungleichheit beim Zugriff auf medizinische Behandlung bewirken.

Trotz dieser deutlichen Warnungen ist allerdings auch klar, daß die finanziellen Barrieren für kommerzielle CRISPR-Gentherapien für viele Patienten weiterhin unerschwinglich bleiben werden. Das hat besonders in den USA große Auswirkung auf Gesundheitsfürsorge und Krankenkassen. Betrachten wir das Finanzierungsproblem aus Sicht der Krankenkassen und privaten Krankenversicherungen: Viele der sehr teuren CRISPR-Gentherapien erfolgen kurzzeitig und müßten also auch eher kurzfristig bezahlt werden, was das traditionelle Krankenversicherungsmodell zur Zahlung überschaubarer Beträge für sehr langfristige Behandlungen in Frage stellt.

Janet Lambert, CEO von Alliance for Regenerative Medicine erklärte im Verlauf einer Präsentation über personalisierte Medizin im Rahmen von Zell- und Gentherapien: "Diese medizinischen Produkte erfordern, daß wir bei den Entschädigungszahlungen die Art und Weise unserer bisherigen Geschäftsführung verlassen."

Ein Bericht im The Independent meldete, daß im April 2018 mindestens vier verschiedene Gentherapien wegen mangelnder Finanzierbarkeit unterbrochen werden mußten.

Dasselbe war bereits 2016 in Europa bei einer Gentherapie mit Namen Glybera geschehen, die 2012 gegen die sehr seltene vererbare Krankheit mit dem Namen Lipoprotein Lipase Deficiency eingesetzt wurde, denn nach der Behandlung von gerade mal einem Patienten konnte das Projekt aus Geldmangel 2016 nicht weiter geführt werden.

5 Die Zukunft der CRISPR-Technologie

Die Möglichkeiten für zukünftige Anwendungen der CRISPR-Technologie sind nach Bedeutung und Anzahl kaum überschaubar, ebenso wie das Leben mit seinen zahlreichen Lebensformen selber. Viele der gegenwärtigen CRISPR-Anwendungen betreffen therapeutische Projekte oder CRISPR-Genomeditierung für die Verbesserung bei der Lebensmittelproduktion (food tech), aber es gibt noch weniger bekannte und bereits durchgeführte Anwendungen des CRISPR-Cas9-Systems.

Das Salk Institute mit Sitz in Kalifornien (California-based Salk Institute) erhielt im Januar 2017 in der wissenschaftlichen Welt (scientific community) viel Beachtung, als es die Herstellung einer Chimäre aus Zellen von Schwein und Mensch meldete.

Xenotransplantation Tier-Mensch

Damit wird die Transplantation von Zellen, Gewebe oder Organen von Tieren in den Menschen bezeichnet. Der Wunsch nach erfolgreicher Xenotransplantation hat sehr große Bedeutung erlangt, weil für eine normale Transplantation Mensch zu Mensch ein exorbitanter Mangel an geeigneten Organen herrscht und es keinen Ausweg aus dieser Situation gibt, als auf Organe von Tieren zurückzugreifen. Damit könnte vielen kranken Menschen geholfen werden, die sonst vergeblich auf ein Organ warten und verfrüht sterben müßten. Die FDA hat bereits dafür Definition und Regelwerk erstellt. Ablauf der Xenotransplantation:

1. Menschliche Stammzellen werden in ein lebendes Schwein injiziert.
2. Diese wachsen und differenzieren sich in einen bestimmten Zelltyp innerhalb des Schweins.

3. Die Stammzellen werden mittels CRISPR in einen bestimmten Zelltyp umprogrammiert, z.B. Herz-, Leber-, Niere- oder Pankreas-Zelle.

Xenotransplantation, Credit: eGenesis

Xenotransplantation wurde schon früher an Mäusen mit Stammzellen von Ratten getestet: Es wurde CRISPR-Cas9 verwendet, um das Gen abzuschalten, das in Mäusen die Pankreasbildung bewirkt, und statt dessen wurden Ratten-Stammzellen in Mäuseembryos injiziert. Der betreffende Mäuseembryo entwickelte sich zu einer Maus mit der Pankreas einer Ratte.

Später injizierte man menschliche Stammzellen (vom Typ iPSC: inducible pluripotent stem cell) in Schweineembryos, brach dann aber nach 4 Wochen wegen Bedenken zu Sicherheit und Effektivität diese Studie ab. Die Forscher hatten bemerkt, daß sich diese menschlichen Stammzellen innerhalb des Schweineembryos spezialisierten, d.h. sie wandelten sich um in Richtung menschlichen Gewebes. Allerdings mußte man feststellen, daß die Erfolgsrate bei diesem Experiment niedriger lag als bei dem Experiment mit der Erzeugung von einer Ratten-Pankreas in einem Mäuseembryo, was als ein wissenschaftlicher Rückschlag galt.

George Church ist Professor of Genetics an der Harvard Medical School (HMS, zugehörig zur Harvard University) und Professor of Health Sciences and Technology bei Harvard and MIT in Boston, Massachusetts, USA. Er leitet das Labor für Synthetische Biologie (Synbio) an der HMS und ist Mitbegründer von eGenesis. Star-Gentechnikerin Luhan Yang (gebürtig in China wie Star-Gentechniker Feng-Zhang, der auch im HMS-Labor bei Church arbeitete und dann im Broad-Institute eine leitende Stellung übernahm) und George Church wollen Menschenorgane, tauglich für die Xenotransplantation auf den Menschen, in transgenen Schweinen heranwachsen lassen. Im August 2017 gelang es ihnen, das in Schweinen vorkommende PERV-Retrovirus durch die Editierung von über 60 Genen in Embryos von Schweinen auszuschalten. Das PERV ist für den Menschen so gefährlich wie HIV und würde eine Abstoßungsreaktion des Immunsystems des Menschen gegen das transplantierte Organ bewirken.

Die Forscher versuchen, menschliche Zellen in lebenden Tieren zu menschlichen Organen heranwachsen zu lassen, die auf den menschlichen Empfänger angepaßt sind, damit sein Immunsystem das transplantierte Organ nicht abstößt. Mit Hilfe der den Patienten entnommenen Stammzellen könnten im Rahmen der personalisierten Medizin in den transgenen Schweinen die jeweils für einen Patienten DNA-kompatiblen Organe heranwachsen, was die Abstoßung des Organs durch das Immunsystem und andere Vorgänge von Organversagen minimieren würde.

Ein Gene Drive könnte evolutionäres Chaos bewirken

Eine Zukunft ohne Mosquitos ist auch eine Zukunft ohne Malaria, Zika-Virus, Chikungunya-Virus, Dengi-Fieber, und diese Liste von Krankheiten kann man noch weiter verlängern. Wenn es diese Insekten nicht geben würde, die so viele Krankheiten verbreiten, würden rund um die Welt viele Leben gerettet werden.

CRISPR Könnte uns dabei helfen, das zu erreichen, aber was bei oberflächlicher Sicht als so eine gute Idee erscheint, könnte aus evolutionärer Sicht her gesehen katastrophale Konsequenzen nach sich ziehen.

Im Allgemeinen hat jedes Gen eine Wahrscheinlichkeit zu 50%, weiter vererbt zu werden, aber der Gene Drive bietet die Möglichkeit, diese Wahrscheinlichkeit zu erhöhen.

Wenn Wissenschaftler für einen Gene Drive Genomeditierungstechnologien einsetzen, könnten sie die Evolution in einer bestimmten Richtung beschleunigen.

George Church, der Robert Winthrop Professor of Genetics an der Harvard Medical School (HMS) und Gründungsmitglied von Harvard's Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering zur Xenotransplantation: "Xenotransplantation ist eines der hoffnungsvollsten Gebiete beim Bioengineering, zusammen mit Gene Drives und De-extinction. CRISPR ist wirklich eine großartige Sache."

Eine besondere Eigenart der CRISPR-Technologie begeistert bzw. ängstigt viele Menschen, und zwar werden die mit der CRISPR-Technologie am Genom vorgenommenen Änderungen über die Generationen hin vererbt – das ist ein Element des Gene Drives.

Das andere Element ist, daß man versucht, ganze Populationen mit bestimmten genetischen Änderungen zu versehen.

Es kann positive oder negative Folgen für Populationen haben, wenn ihr Genom gezielt in bestimmter Weise verändert wird, und das kann tatsächlich auch zum Erlöschen einer Abstammungslinie führen, und darum werden die Arbeiten zum Gene Drive sehr kritisch gesehen. Es wäre sicher sehr schön, wenn es keine Malaria-übertragenden Mosquitos und auch keine Zecken mehr gäbe, was was ist, wenn der Gene Drive auf andere Arten überspringt? Genau deswegen steht man Freilandversuchen zum Gene Drive sehr mißtrauisch gegenüber.

Man hatte lange vergeblich danach gesucht, eine Methode für das Bewirken eines Gene Drives zu entwickeln, z.B. indem man Moskitos gentechnisch so verändert, daß sie nicht mehr Malaria übertragen können – und dann kam die CRISPR-Technologie auf.

Brooke Borel berichtete in einigen Beiträgen 2016, daß einige Forscher mittels CRISPR in Tierstämme genetische Änderungen einfügen wollten zum Bewirken eines Gene Drives, aber sie waren erfolglos. Auf diese Weise konnten sie in die Evolution nicht eingreifen.

Science News 27.1.2019

Man ist einem mit der CRISPR-Technologie durchgeführten Gene Drive für Mäuse einen Schritt näher gekommen. Damit will man später überbordende Plagen durch Nagetiere wirksam bekämpfen.

ByTina Hesman Saey, 23.1.2019

Bisher ist der mit CRISPR-Technologie durchgeführte Gene Drive für Mäuse für den Einsatz in der Wildnis noch nicht einsatzfähig. Forscher arbeiten sich aber immer weiter vor, um die Ausbreitung von Pest durch Nagetiere zu verhindern (creating a genetic pest-control measure against rodents).

Forscher berichteten in einem Paper vom 23.1.2019 in Nature, daß sie transgene weibliche Mäuse hergestellt haben, deren Genom mittels der CRISPR-Technologie eine Besonderheit hat: Sie tragen zur Auslösung eines Gene Drives eine ganz spezielle Version von einem Gen (cut and paste machine), das sie zu mehr 80% an ihre Nachkommen weitergeben. Damit wird die gewöhnliche 50%-Chance für die Weitergabe eines Gens (zuerst von Gregor Mendel 1865 berichtet, aufbauend auf seinen Studien an Erbsen) überboten.

Kimberly Cooper, Gentechnikerin (developmental geneticist) an der UCSD (University of California, San Diego): "Wir haben damit folgendes erreicht: Ein gentechnisch verändertes Gen wird mit größerer Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weiter gegeben, als das den Mendelschen Gesetzen entspricht. Meine graduierten Studenten bezeichnen das als mit „Mendel betrügen“ ('cheating Mendel')."

Science News 12.12.2015, p. 16): Durch genau gezielte gentechnische Veränderungen an der Reproduktion dienenden Stellen im Genom von Schädlingen oder invasiven Spezies soll deren Fortpflanzung verhindert werden. Im Fall von Moskitos würde man damit die massenhafte Ansteckung der Menschen durch Malaria verhindern.

Science News: 26.12.2015, p. 6): Gen Drives können dazu dienen, Schädlinge wie Moskitos an der Ausbreitung von Krankheiten zu hindern. Forscher haben bereits im Labor mit Gene Drives bei Moskitos, Fruchtfliegen und Hefe große Erfolge verzeichnen können.

B.R. Conklin. On the road to a gene drive in mammals. Nature. Published online January 23, 2019. doi:10.1038/s41586-019-0875-2

T.H. Saey. Mosquitoes engineered to zap ability to carry malaria. Science News. Vol. 188, December 26, 2015, p. 6.

Jedoch hat man es bisher noch nicht geschafft, einen Gene Drive bei Säugetieren zu bewirken, und auch Cooper behauptet das nicht von sich.

Von einem Gene Drive spricht man, wenn die Wahrscheinlichkeit zur Vererbung bestimmter Eigenschaften die durch die Vererbungsgesetze von Gregor Mendel angegebene Wahrscheinlichkeit zur Vererbung über viele Generationen hinweg weit übertrifft und sich über die ganze Population ausbreitet. Das Team von Cooper hat es zwar geschafft, daß sich eine gentechnisch erzeugte Genomänderung auf die nächste Generation überträgt, aber eben nicht über mehrere Generationen hinweg.

Thomas Prowse, Ökologe für Bevölkerungsfragen (population ecologist) an der University of Adelaide in Australia, der an dieser Studie mitgearbeitet hat: "Das ist genau die Art von Experiment, die man für einen Gene Drive bei Nagetieren benötigt."

Zur Bewirkung von Gene Drives verändert man zielführend mit Hilfe von CRISPR/Cas9 das Genom eines Organismus, wobei das Protein (Enzym) Cas9 durch eine „guide RNA“ genau an die Stelle des Genoms gebracht wird, die gewünscht wird, und dann zerschneidet Cas9 den DNA-Strang an dieser Stelle.

Den Rest erledigen die zelleigenen Reparaturmechanismen: Hat Cas9 den DNA-Strang zerschnitten, repariert die Zelle diesen Bruch durch Einkopieren der Genversion, die den Gene Drive bewirkt, und die befindet sich auf dem Schwesterchromosom.

Dadurch wird sicher gestellt, daß der gesamte Nachwuchs die gentechnische Veränderung erbt, die den Gene Drive bewirken soll.

Cooper und ihre Kollegen leisteten den halben Weg zu einem Gene Drive: Sie fügten im Genom von Mäusen in das Gen mit dem Namen Tyr Instruktionen zur Herstellung einer guide-RNA ein. Das Tyr-Gen stellt das Enzym Tyrosinase her, das für die Herstellung von Pigmenten benötigt wird. Der Komplex aus guide-RNA und Cas9 gelangt dann zu jeder normalen Kopie von diesem Gen, so daß es aufgeschnitten und in die Genversion für den Gene Drive umgewandelt werden kann. Diese abgewandelte Version von einem Gene Drive bezeichnet man mit „CopyCat“, und damit kann gegenwärtig die DNA bei Mäusen nicht zerschnitten werden. Man muß das Protein Cas9 auf anderem Wege zuführen, aber das verhindert die Ausbreitung des Gene Drives.

Die Forscher benutzten Farbe, um verfolgen zu können, welche Maus den Gene Drive mit Namen CopyCat geerbt hat. Das genetische Werkzeug (genetic tool) arbeitet bei dem Gen mit dem Namen Tyr, welches ein Teil des Systems ist, welches Pigmente für die Fellfarbe liefert. Schwarze Mäuse erbten den Gene Drive nicht, graue Mäuse einen Teil davon und weiße Mäuse alles.

H.A. Grunwald et al. Super-Mendelian inheritance mediated by CRISPR–Cas9 in the female mouse germline. Nature. Published online January 23, 2019.

Es konnte im Labor gezeigt werden, daß nur die Mäuse, die sowohl CopyCat guide-RNA als auch Cas9 geerbt hatten, DNA zerschneiden konnten, und aus ihnen ging die erste nachfolgende Generation transgener Mäuse mit Gene Drive hervor.

Die Ausbreitung des Gene Drives im Freilandversuch wird aber dadurch unmöglich gemacht, daß wilde Mäuse auf natürlichem Wege kein Cas9 produzieren.

CopyCat funktionierte im Labor nur in weiblichen und nicht in männlichen Mäusen, was nach Meinung von Cooper möglicherweise nur an einem ungeeigneten Zeitmanagement gelegen hat, denn der Gene Drive war darauf ausgelegt worden, nur in dem geringen Zeitfenster zu wirken, bevor Eizellen und Spermien gebildet werden. Dieses Zeitfenster wird durch Vorgänge der Meiose bestimmt, wenn die Hälfte der Chromosomen eines Organismus in Eizellen und Spermien gepackt werden. Bei der Meiose gibt es die Reduktionsteilung, bei der die beiden diploiden Chromosomensätze (geerbt von den Eltern) auf einen haploiden Chromosomensatz reduziert werden (beim Menschen 23 Chromosomen). Vor der Aufteilung der Chromosomen werden mit Schwesterchromosomen Teile von DNA-Strängen ausgetauscht (Rekombination).

Cooper und ihre Kollegen ermittelten, daß dies der perfekte Zeitpunkt zum Zerschneiden der DNA und zur Kopierung des Gene Drives ist. CopyCat konnte dann sein Schwesterchromosom so umwandeln, daß es im Verlauf von bis zu 72% dieser Zeit den Gene Drive erhielt mit dem Ergebnis, daß 86% des Nachwuchses den Gene Drive geerbt hatten. Das reicht zwar aus, um die Wahrscheinlichkeit aus den Mendel-Gesetzen zu übertreffen, aber dieser kleine Erfolg ist entfernt von dem Erfolg bei transgenen Moskitos, bei denen bis mehr als 95% den Gene Drive erhielten, und bei manchen Experimenten ergab sich sogar eine Vererbung des Gene Drives von fast 100% (Science News: 27.10.2018, p. 6).

In weiblichen Säugetieren werden die Schwesterchromosomen während der Rekombination für eine längere Zeit gepaart als bei männlichen, was dem Gene Drive die Gelegenheit gibt, für eine längere Zeit zu wirken. Eine Zerschneidung der noch nicht gepaarten Chromosomen ergab Mutationen, die die Cas9-Aufschneidestelle (Cas9 cutting site) zerstörte, wodurch es in der weiteren Zukunft prinzipiell nicht mehr funktionierte. Sogar in weiblichen Mäusen konnte ein voreiliges Zerschneiden solche widerspenstigen Mutationen in bis zu 25% der Zeit bewirken.

Science News Online: 20.7.2017, Gentechniker Prowse: „Diese Rate ist zu hoch, was bei Freilandversuchen im Fall von Vererbung den Gene Drive mindern oder sogar stoppen könnte.“ Cooper und ihre Kollegen hoffen, das Timing für die Schnitte von Cas9 in männlichen Tieren noch zu verbessern, so daß beide Geschlechter bei der Vererbung den Gene Drive weitergeben können.

Ein Gene Drive gegen Nagetiere könnte einmal dazu verwendet werden, bei invasiven Nagetieren Bevölkerungsexplosionen zu verhindern, denn sie können die natürliche Lebenswelt einer Insel zerstören und Ernten vernichten

Bruce Conklin, der sich an der University of California, San Francisco, mit Genomeditierung an Menschen beschäftigt, schrieb in einem Kommentar in der Ausgabe von Nature vom 20.7.2017. „Gegenwärtig arbeitet der Gene Drive bei Säugetieren bei Freilandversuchen zwar noch nicht, aber wir haben einen wichtigen Schritt in die Richtung geleistet, einen Gene Drive bei Mäusen und später vielleicht bei allen Säugetieren zu erreichen.“

Kimberley Cooper sorgt sich nicht darum, daß in der näheren Zukunft ein Gene Drive außerhalb des Labors gemacht wird. Sie will Geneditierungstechnologien dafür entwickeln, transgene Mäuse für die Forschung maßgeschneidert herzustellen. Wissenschaftler könnten in das Genom von Nagetieren etliche Gene des Menschen einbringen, um bei ihnen den Verlauf von Krankheiten der Menschen besser studieren zu können.

doi:10.1038/s41586-019-0875-2.

Zur Genomeditierung an menschlichen Embryos mit anschließender Implantation

Auf dem 2. International Summit on Human Genome Editing am 28. und 29.11.2018 in Hong Kong, China, haben am Schluß die 14 Organisatoren (unter ihnen war auch Jennifer Doudna, Mitentdeckerin oder Miterfinderin von CRISPR) dieses Meetings ein Statement beschlossen und verlesen, das den Weg zur Genomeditierung an menschlichen Embryos weisen soll (Googeln unter „News GCLab“, Artikel von Dennis Normile vom 29.11.2018).

In Reaktion auf das Experiment von Dr. He Jiankui hat sich die Wissenschaftlergemeinschaft zu folgender Einstellung zur Genomeditierung an menschlichen Embryos mit anschließender Implantation (Eingriff in die Keimbahn) entschlossen:

Wir haben aber doch den Wunsch, den in den letzten 3 Jahren erreichten Fortschritt in der Genom-Editierung zu berücksichtigen und schlagen vor, daß die Zeit gekommen ist, für solche gentechnischen Eingriffe am menschlichen Genom einen unbedingt einzuhaltenden und verantwortlichen Überbrückungsfahrplan (translational pathway) zu erstellen.

Die Organisatoren des Gen-Editierungs-Meeting reißen die Arbeit des Chinesen He Jiankui, aber sie fordern einen Fahrplan zu Menschenversuchen (Human Germline Editing)

Hong Kong, China, der Autor dieses Reports ist Dennis Normile, 29.11.2018

He Jiankui ist Associate Professor an der Southern University of Science and Technology in Shenzhen in China.

Der CRISPR-Pionier Feng Zhang vom Broad Institute in Cambridge, Massachusetts, hatte in einem Statement am 26.11.2018 gefordert: "Mit Blick auf den gegenwärtigen Stand der Genomeditierungstechnologie befürworte ich ein Moratorium gegen die Implantierung geneditierter Embryos ..., bevor wir nicht einen sorgsam ausgedachten Satz von Anforderungen für solche Experimente ausgearbeitet haben."

Der weltweit bekannte und berühmte Gentechniker Professor George Church, Leiter des Labors an der Harvard Medical School von der Harvard University, meinte nach dem Bekanntwerden der Versuche von He Jiankui am 28.11.2018 zu *Science*, daß er sich verpflichtet fühlt, mehr Ausgewogenheit zwischen Befürwortung und Ablehnung solcher Experimente zu fordern.

Jennifer Doudna von der University of California, Berkeley (CRISPR-Pionierin von 2012 wie Emmanuelle Charpentier und Virginijus Šikšnys of Vilnius University in Lithuania), war Mitglied des Komitees zur Organisation dieser Tagung, des 2. International Summit on Human Genome Editing in Hong Kong mit Beginn am 28.11.2018.

Diese internationale Konferenz über Genomeditierung beim Menschen (human gene editing) wurde dominiert von der Neuigkeit, daß die weltweit ersten gentechnisch veränderten (genetically engineered) Babies vor kurzer Zeit geboren worden waren. Das wurde am

Abend des 28.11.2018 bekannt gegeben und die Diskussion wurde am 29.11.2018 fortgesetzt und schließlich mit einem Statement der Organisatoren des Meetings beendet, in dem sie die Arbeiten von He Jiankui scharf verurteilten.

Jedoch gab es keinen allgemeinen Ruf nach einem globalen Moratorium für ähnliche Experimente, wie das manche aber Wissenschaftler gehofft hatten und von Feng Zhang gefordert worden war. Statt dessen erklang der Ruf nach einem überbrückenden Fahrplan ("translational pathway") zu Menschenversuchen, wo versucht werden sollte, die ethisch zweifelhafte Technologie an Menschen in verantwortlicherer Weise durchzuführen.

In seiner sehr erregt diskutierten Studie hatte der chinesische Forscher He Jiankui von seinem Experiment berichtet, bei dem 2 Zwillingmädchen geboren worden waren, deren Genom so verändert worden war, daß das an deren Nachkommen weiter gegeben würde.

Nun war aber auf dem 1. International Summit on Human Genome Editing in Washington, D.C., im Dezember 2015, eigentlich verbindlich beschlossen worden: Solange nicht die Technologie hinreichend ausgereift ist und die Probleme um Wirksamkeit (efficacy), Ethik und gesetzlicher Regelung gelöst sind, ist es unverantwortlich, in irgendeiner Weise Germline-Editierung klinisch anzuwenden (clinical use of germline editing). Es dürfen also vorerst keine gentechnischen Veränderungen am Genom des Menschen gemacht werden, die an die nachfolgenden Generationen weitergegeben werden.

Der chinesische Forscher He Jiankui handelte genau gegen diese Übereinkunft von 2015 in Washington. Er veränderte ein Gen mit dem Namen CCR5 in der Hoffnung, daß die Babies und später deren Nachkommen resistent gegen HIV-Infektion sind. Nachdem die Neuigkeit heraus war, erschien gestern am 28.11.2018 He Jiankui bei einer speziellen Sitzung vom 2. International Summit on Human Genome Editing, um seine Arbeiten zu verteidigen und Fragen der bestürzten Kollegen zu beantworten. Er zog dann die Einladung zu einer 2. Sitzung (session) am nächsten Nachmittag über Embryo Editing zurück.

Zwar haben viele Wissenschaftler und Ethiker fast einhellig die Arbeiten von He Jiankui verdammt als voreilig, unverantwortlich und nicht zu rechtfertigen, weil er die beiden Mädchen durch seine Geneditierung Langzeit-Risiken ausgesetzt hat, obwohl der klinische Nutzen im Erfolgsfall nur gering war, aber der Gentechniker Professor George Church von der Harvard University meinte zu zu *Science*, daß er sich verpflichtet fühlt, mehr Ausgewogenheit zwischen Befürwortung und Ablehnung solcher Experimente zu fordern. Er bezeichnete die internationale Reaktion als extrem überzogen.

summit) waren die 14 Organisatoren noch unentschlossen gewesen, ob ein neues Statement nach dem vor 3 Jahren ausgearbeitet werden sollte, aber nachdem die Studie von He Jiankui bekannt geworden war, kam es zu einem internationalen Aufschrei und zur Forderung nach einem neuen Statement. Jennifer Doudna von der University of California, Berkeley, großartige CRISPR-Pionierin und Mitglied des Komitees zur Organisation der Tagung, forderte ein Statement als verbindliche Richtlinie ("We had to" issue). Der Leiter des Komitees David Baltimore vom California Institute of Technology in Pasadena las dem Auditorium am 29.11.2018 dieses Statement vor.

Die 14 Organisatoren dieses 2. International Summit on Human Genome Editing hatten aber doch den Wunsch, den in den letzten 3 Jahren erreichten Fortschritt in der Genom-Editierung zu berücksichtigen und schlugen vor, daß die Zeit gekommen war, für solche gentechnische Eingriffe am menschlichen Genom einen unbedingt einzuhaltenden und verantwortlichen Überbrückungsfahrplan (translational pathway) zu erstellen.

Zu dem Statement der 14 Organisatoren des 2. International Summit on Human Genome Editing – ein Memorandum wurde nicht von ihnen gefordert, wohl aber von vielen Forschern und Institutionen.

Der Leiter des Komitees David Baltimore vom California Institute of Technology in Pasadena trug das Statement vor, Er nannte He Jiankui nicht beim Namen, bezog sich aber auf diese Arbeit: "Ein unerwartetes und zutiefst verstörendes Ereignis ist eingetreten, und zwar sind menschliche Embryos editiert und danach implantiert worden, woraus eine Schwangerschaft folgte und dann die Geburt der Zwillinge. Dieses Vorgehen war unverantwortlich, widersprach internationalen Vereinbarungen und bedeutet einen großen Fehler, der beinhaltet:

- Fehlende medizinische Rechtfertigung,

- mager ausgelegtes Protokoll,
- Versagen beim Schutz des Wohlbefindens der Babies und
- fehlende Transparenz bei allen Stadien des Experiments."

Ferner wurde empfohlen, die Studie durch unabhängige Wissenschaftler auf Exaktheit zu überprüfen, um herauszufinden, ob die von He Jiankui behaupteten gentechnischen Eingriffe tatsächlich erfolgt seien. Das Komitee wiederholte dann seine Ansicht, daß es zu früh für irgendwelche klinische Anwendungen von Germline Editing am Menschen sei.

David Baltimore sagte dann aber: "Die Fortschritte in den letzten 3 Jahren und die Diskussionen auf unserem jetzigen Treffen ... machen erforderlich, daß es an der Zeit ist, für klinische Menschenversuche einen verpflichtenden und verantwortungsvollen Überbrückungsfahrplan (translational pathway) festzulegen. Damit würden Standards festgelegt für

- vorklinische Beweisaufnahme und Genauigkeit der Geneditierung,
- Nachweis der Kompetenz des Personals für diese klinischen Versuche,
- Garantieren von professionellem Verhalten und
- starke Partnerschaften mit Patienten und Gruppen von Anwälten der Patienten."

Der CRISPR-Pionier Feng Zhang vom Broad Institute in Cambridge, Massachusetts, hatte sich noch am 26.11.2018 für ein Memorandum für Menschenversuche ausgesprochen und auch andere Forscher hofften auf einen solchen Bann, aber das geschah nicht. Auch wurde schon am 28.11.2018 online per Email von Forschern eine Petition an das Komitee und an Journalisten geschickt mit der dringenden Bitte, Regierungen und die United Nations (UN) aufzufordern, verpflichtende Moratorien gegen gentechnische Veränderungen am menschlichen Genom (human genetic engineering) festzulegen. Die Petition wurde organisiert vom

- Center for Genetics and Society in Berkeley und
- Human Genetics Alert in London,

und sie hatten schon heute die Unterstützung von 11 Organisationen und mehr als 100 Personen.

Jaydee Hanson of the International Center for Technology Assessment in Washington, D.C.: "Wir sind nicht weiterhin der Meinung, daß die Gemeinde der Wissenschaftler sich selber auf dem richtigen Weg führen kann." Er warnte weiterhin, daß er und andere Gruppen so etwas veranlassen würden, wenn sich die Wissenschaftler nicht hinter einen Ruf nach den U.N.-Aktionen stellen würden. Diese Frage nach der Fähigkeit der Wissenschaftler, selber den richtigen Weg zu finden, wurde mehrmals auf dem Meeting heftig diskutiert.

Am Schluß der Sitzung betonte David Baltimore, wie schwer es für die Wissenschaftlergemeinschaft sei, oder auch sonst für jeden, vorwärtsstürmende Forscher zurückzuhalten. Das aktuelle Beispiel der Arbeit von He Jiankui habe gezeigt, daß man viel zu lange brauchen würde, um einen übereifrigen Forscher an der Verwendung dieser Technologie zu hindern.

Die Organisatoren verkündeten, daß das 3. International Summit on Human Genome Editing wahrscheinlich 2021 in London stattfinden werde.

Chinesischer Wissenschaftler verteidigt erste Geneditierung an menschlichen Embryonen, Implantation und Austragen zu fertigen Babies

Liang Chenyu, Nov 28, 2018

Am Mittwoch, den 28.11.2018, fand das 2. International Summit on Human Genome Editing in Honk Kong, China, statt. He Jiankui gab auf dieser internationalen Konferenz zur Geneditierung sein Experiment an menschlichen Embryonen mit anschließender Implantation und Austragen zu fertigen Babies bekannt, was von vielen Forschern sehr getadelt wurde, weil er damit ethische Grenzen überschritten hätte.

He Jiankui hatte berichtet, daß er der erste Forscher sei, der mittels der Geneditierungstechnologie CRISPR die weltweit ersten HIV-resistenten Babies geschaffen hat und meinte, daß er damit Millionen von Kindern helfen kann, die in der Gefahr sind, den HIV-Virus zu bekommen. Er beschrieb Theorie und Methode der Ausführung der Geneditierung an menschlichen Embryos, wobei er das Ziel verfolgte, Babies resistent gegenüber HIV-Infektion zu machen, indem er das CCR5-Gen abschaltete. Der HIV-Virus

benötigt dieses CCR5-Gen zum Andocken am Genom. He Jiankui sagte, daß er die Geneditierungstechnologie CRISPR mit Aufschneiden und Einsetzen von DNA-Strängen (cut-and-paste) verwendet hatte, um das CCR5-Gen abzuschalten.

He Jiankui: "Ich bin auf diese Leistung stolz, und ich bin noch stolzer, weil die Eltern der beiden Babies alle Hoffnung für die Lebensfähigkeit aufgegeben hatten. Nach Bekanntwerden des erfolgreichen Eingriffs sandte ihr Vater mir eine Message mit der Versicherung, daß er hart arbeiten, Geld verdienen und Sorge dafür tragen werde für seine 2 Töchter und seine Gattin." Diese Erläuterungen von He Jiankui kamen 2 Tage nach der entsprechenden Meldung in The Associated Press. Sein Experiment fand sowohl Unterstützung als auch extreme Ablehnung bei der Wissenschaftlergemeinschaft. He Jiankui arbeitete im Labor in Shenzhen, Guangdong province, schon seit einigen Jahren.

Im Urteil über dieses Experiment von He Jiankui überwogen die ethischen Bedenken.

David Baltimore, Leiter des Organisationskommittees dieses Meetings tadelte, daß sein Vorgehen nicht für die Wissenschaftlergemeinschaft transparent gewesen sei. Er habe nichts seinen Kollegen berichtet und erst die Meldung am Montag, den 26.11.2018 in The Associated Press hatte sie über sein Experiment informiert.

David Baltimore, Nobelpreisträger. "Ich persönlich denke nicht, daß der Eingriff medizinisch notwendig gewesen ist und bin der Meinung, daß hier ein Fehler in der Selbstkontrolle der Wissenschaftlergemeinschaft vorliegt, vor allem wegen des Fehlens der Transparenz."

He Jiankui widersprach dem aber und berichtete gegenteilig, daß er schon vor seinem Experiment und auch danach Kontakt mit der Wissenschaftlergemeinschaft aufgenommen und Experten um ihre Meinung gefragt hatte, auch Wissenschaftler und Ethiker von den Universitäten in Harvard und Stanford.

Er berichtete, daß er mit 7 Paaren zusammengearbeitet hatte, von denen jedes einen HIV-positiven Partner gehabt habe. Die Paare wurden übrigens nicht bezahlt, sondern erhielten dafür alle medizinische Fürsorge gratis. Sie haben Eizellen und Sperma für das Experiment gespendet und waren gründlich über den wissenschaftlichen Vorgang und die Risiken informiert worden. Der Embryo, der die Zwillingmädchen Lulu und Nana erzeugte, ist der einzige, der zu einer erfolgreichen Schwangerschaft geführt hat. He Jiankui teilte dann mit, daß alle anderen klinischen Versuche wegen der Welle der Entrüstung bei den Fachkollegen gestoppt worden sei.

Einige Wissenschaftler, darunter George Church von der Harvard Medical School der Harvard University, unterstützten He Jiankui's Experiment. Der berühmte Gentechniker Church sagte zu The Associated Press, daß das Experiment gerechtfertigt ("justifiable") sei. Ferner meinte er in einem extra-Interview mit STAT, eine USA-Nachrichtenplattform für Gesundheit und Wissenschaft, daß er nach Einsicht in die Daten von He Jiankui's Team sagen könne, daß ihre Behauptung, das erste HIV-resistente Baby durch Genome Engineering als wissenschaftlich korrekt ("pretty accurate") zu beurteilen ist.

"Ist der Geist tatsächlich aus der Flasche? Jawohl!" sagte Church zu STAT.

Genehmigung und Finanzierung (Approval and Funding) des Experiments

Am Mittwoch, den 28.11.2018, sagte He Jiankui bei der Podiumsdiskussion, daß die Southern University of Science and Technology in Shenzhen, wo er als Associate Professor für Biologie arbeitet, sein Gehalt seit der Zeit bezahlt hat, als er sein Experiment vor 3 Jahren vorstellte. Tatsächlich kann man in einem Report von 23 Seiten nachlesen (online zugänglich auf der Webseite von seinem Labor, finanziert von dieser Universität), daß ihm von ihr für jedes Paar, das verpflichtend an dem Experiment teilnehmen wollte, 280000 Yuan (40000 US\$) zur Verfügung gestellt wurden.

Nun hatte sich aber die Universität am Montag, 2 Tage vor dem Summit, von seiner Forschung distanziert in dem Sinne, daß man sein Projekt nicht gekannt hätte, was am Mittwoch von He Jiankui bestätigt wurde. Einen Tag vor Schließung seines Labors veranlaßte die Universität Shenzhen, Guangdong province, eine Prüfung des Falls. Leider antwortete die Universität nicht auf Anfragen von Sixth Tone, das für eine Publikation zu kommentieren.

He Jiankui: "Die Unkosten für medizinische Behandlung und Auslagen für die Patienten habe ich selber bezahlt." Er sagte nicht, was er alles für das Gesamtprojekt ausgegeben habe,

meinte aber, daß ein Teil mittels Start-up-Finanzierung ("startup funding") durch die Universität bezahlt worden sei.

Die Angst vor CRISPR und die Empörung über Designer Babies werden mit der Modernisierung der Ethik verschwinden

Es ist für die ganze Welt notwendig, daß die USA in Genetic Engineering führen

Noah Smith, James Greiff, Timothy L. O'Brien, 27.11.2018

Noah Smith ist ein Meinungskolumnist bei (Bloomberg Opinion columnist). Er war Assistant Professor für Finanzen an der Stony Brook University. Seine Blogs sind auf Noahpinion.

Jawohl, China hat einen größeren Durchbruch (breakthrough) gemeldet, aber katastrophale Folgen sind eher dann wahrscheinlich, wenn China die Technologie dominiert.

Genomeditierung am Menschen (Human Genom Engineering) ist von Science Fiction zur Tatsache geworden, zumindest wenn man das glaubt, was aus China gemeldet wird. Ein Forscherteam an der Southern University of Science and Technology in Shenzhen, geleitet von He Jiankui, meldete die Änderung von Genen von Embryos und ließ sie von der Mutter austragen. Es kamen weibliche Zwillingbabies zur Welt, die nach Plan HIV-resistent sein sollten. Wichtig ist, daß die Forscher behaupteten, die neue Geneditierungstechnologie CRISPR verwendet zu haben, von der man annimmt, daß sie billig ist und sich weit verbreiten wird.

Bevor man sich nun mit großartigen Erklärungen der Art beeilt, daß sich die Welt geändert hat, muß natürlich erst die Arbeit überprüft werden, denn Akademien in China sind bekannt für häufigen weitverbreiteten Betrug. Meldungen über große Biotech-Durchbrüche sind schon in Staaten mit weit größerer Reputation fehlerhaft gewesen.

Die chinesische Regierung untersucht, ob die Meldung von He Jiankui über dessen Innovation wahrheitsgemäß ist. Er hat sie auf Youtube gebracht anstatt in einem wissenschaftlichen Journal. Aber auch für den Fall, daß diese Meldung über geneditierte Superbabies ein Fake sein sollte, erscheint es doch eher als sicher, daß tatsächlich CRISPR-editierte Kinder nicht fern sind. Die tonangebenden Politiker müssen nun darüber nachdenken, was sie mit dieser revolutionary neuen Technologie anfangen sollen, und das betrifft nicht nur Ethik, sondern auch Wirtschaft.

Aus ethischen Gründen werden wahrscheinlich viele Leute vor der Vorstellung zurückschrecken, geneditierte Kinder herzustellen, um sie gesünder zu machen, ganz abgesehen davon, sie starker, klüger oder auf andere Weise fähiger zu machen. Selbst wenn Genomeditierung nur dafür eingesetzt wird, um Krankheiten zu verhindern, werden etliche Amerikaner sich dagegen wenden, und zwar vermutlich aus religiösen Gründen.

Wenn die Genomeditierung nicht erfolgt, um lebensbedrohende Krankheiten zu verhindern, sondern um klügere Menschen zu bekommen, wird eine große Mehrheit dagegen protestieren (Source: Pew Research Center):

- *Die Vorstellung geneditierter -Superbabies stößt die Menschen ab*

- Die meisten Amerikaner mißbilligen die Anwendung von Genom Engineering am Menschen. Solche Meinungen mögen sich mit der Zeit ändern. Wenn die Intelligenz der Menschen tatsächlich sicher und verlässlich verbessert werden könnte, ohne wesentliche negative Nebeneffekte, würde das den Menschen einen starken Zuwachs für ihre Leistungsfähigkeit geben. Wenn nun Forscher in China oder anderen Staaten die Leistungsfähigkeit der Bürger auf diese Weise stark erhöht wird (und es erscheint als sicher, daß das irgendwann geschehen wird), können die Amerikaner kaum darum herumkommen, mit ihnen auf diesem Gebiet zu wetteifern.

Allerdings sind solche Sorgen, entstanden aus diesem Experiment in China, noch verfrüht, weil es vorläufig nicht möglich sein wird, durch Geneditierung superintelligente Kinder zu erhalten, so daß sich die Aufregung über solche zukünftige Möglichkeiten legen sollte. Es gibt wahrscheinlich Tausende von Genen, die alle irgendeinen Einfluß auf unsere kognitiven Fähigkeiten haben. Es ist extrem unwahrscheinlich, daß Menschen so viele Gene ändern können, ohne daß ernsthafte und unerwünschte Nebeneffekte auftreten.

Mein Vorschlag ist, daß eine Vermeidung von Brandreden gegen Genengineering ein viel besseres Mittel gegen Ängstlichkeit und Depression ist und für eine starke Steigerung der Leistungsfähigkeit sorgen kann, zumal die Milderung von menschlichen Leiden durch Genome Engineering sicher ist. Auch wird es möglich werden, psychisch bedingte Krankheiten wie Schizophrenie zu mildern. Es sind gegenwärtig Medikamente gegen Depressionen, Überängstlichkeit und Psychosen weit verbreitet, so daß es als möglich erscheint, daß Genom Engineering eventuell als eine zusätzliche Behandlungsmethode anerkannt wird. Ist das Fall, werden nationale Leistungsfähigkeit als auch allgemeines Wohlbefinden erhöht werden.

Es gibt einen weiteren Grund für die USA, im Genome Engineering nicht zurückzufallen, denn es gibt hier das Potential für die Entwicklung eines riesigen Marktes. Neben der Heilung von Krankheiten und der Erhöhung geistiger Gesundheit und Leistungsfähigkeit kann Genome Engineering wahrscheinlich für kosmetische Zwecke eingesetzt werden. Ein Teil der Bevölkerung in allen Ländern der Erde wird wünschen, daß sie ihre Kinder größer, starker und mit einer geeigneteren Haarfarbe haben wollen, damit diese auf dem Arbeits- oder Heiratsmarkt mehr Erfolg haben oder einfach besser aussehen.

Die Firmen, die nicht mehr nur einfache Dienste anbieten werden wie Monitoring, Screening und Beratung (auf der Basis von MRI oder WGS), sondern bereit sind, in die neuen Technologien zu investieren, werden viel Geld machen. Die Patente für großartige neue Techniken werden Milliarden US\$ wert sein. Falls die USA vor der Entwicklung von Technologien zur Genomeditierung zurückschrecken, werden die Reichtümer nach China fließen oder in andere Länder, die in die neue Technologie investieren.

Trotz aller ethischer Bedenken ist es für die US-Regierung ganz wichtig, in die neuen Technologien für Genome Engineering am Menschen zu investieren. Die Regierung von China kümmert sich wenig um Sicherheit, Schutz der Privatsphäre und Ethik und darum wird man in China rasche Fortschritte machen. Dennoch könnten die USA das Rennen auf Dauer gewinnen, auch wenn sie bei den Forschungen zu Human Genome Engineering das notwendige Maß an Sicherheit und Schutz der Privatsphäre einhalten und auch wenn es in den USA eine nachdrückliche und offene Debatte über die ethischen Aspekte der verschiedenen gentechnischen Technologien geben wird. Die US-Firmen könnten es auch dann schaffen, sichere und verlässliche Produkte auf den Markt zu bringen.

Katastrophale Entwicklungen sind auch weniger wahrscheinlich, wenn die USA am Ruder sind. China ist bekannt für laufende Menschenrechtsverletzungen und seine allumfassende Überwachung seiner Bürger, und somit kann es leicht sein, daß China sich dazu entschließt, mittels Genomeditierung seine Bevölkerung sozial besser kontrollieren zu können. Das ist ein ganz erschreckender Aspekt, und es wird noch erschreckender, wenn andere Staaten glauben, diesem chinesischen Beispiel folgen zu müssen. Aber die USA können zeigen, daß man Genomeditierung am Menschen auf viel besserem Wege mit viel mehr Erfolg auf der Basis von Freiheit, Gerechtigkeit und verbesserter Gesundheit und mehr Glücklichkeit betreiben kann.

Was auch immer in der Genomeditierungstechnologie sich ergeben mag, so ist klar: Der Geist ist aus der Flasche. Die menschliche Species setzt zum Wandel des Menschen an, und es liegt nun an der freien Welt, ob die Entwicklungen in einer Glück bringenden oder erschreckenden Richtung verlaufen.

Ganz offensichtlich ist also:

Die Regierung von Deutschland verschläft mal wieder eine grandiose technische Entwicklung wie bei der KI. Die Märkte der Zukunft werden von KI, Synthetischer Biologie und Human Genome Engineering geprägt sein. Wer da nicht mitmacht, ist auf der Verliererstraße.

Frédéric Beigbeders

"Endlos leben": Die Unsterblichkeit und ihr Preis

Interview Stefan Brändle 14. Oktober 2018,

Der Franzose Frédéric Beigbeder, geboren 1965 in Neuilly-sur-Seine, hat das Buch „Endlos leben“ geschrieben (ins Deutsche übersetzt von Julia Schoch. 384 Seiten. Piper-Verlag,

2018, € 22,70). Sein Interview mit STANDARD ist in deutscher Sprache (eine sehr große Ausnahme) auch bei „News GCLab“ etwa vom 15.10.2018 zu finden und kann kostenlos dort heruntergeladen werden.

Er schreibt über Lebensverlängerung, Biogenetik, künstliche Intelligenz, Gentherapien, DNA-Mutation, Stammzellen, 3D-Organ, Bluteinspritzung, Hirn-Download ...:

- Wenn der Mensch länger leben will, muss er sich in ein Gemisch aus Mutant und Maschine verwandeln. Das heißt, wir entfernen uns vom Homo sapiens.
 - Die reichen Kalifornier werden bald doppelt so lange leben wie andere Erdenbürger.
 - Für eine Herztransplantation erstellt man auf der Speicherbasis des Bioprints und Ihres 3D-Organs ein neues Herz und setzt es Ihnen ein.
 - Eine Hirnanimation könnte einen sehr kürzlich Verstorbenen ins Leben zurückholen.
- Das alles wird möglich, aber nicht vor dem Jahr 2030 oder 2035.

Frédéric Beigbeder publiziert auf einem Gebiet, daß von kontinentalen Westeuropäern eher gemieden wird und er macht deutlich, daß die restriktive Forschungspolitik in Frankreich, Deutschland ... bald zu großen Problemen führen wird, weil die kontinentalen Westeuropäer vom biotechnologischen Markt der Zukunft total abgehängt werden.

Die Regierungen des kontinentalen Westeuropas haben Forschungsarbeiten zu Human Enhancement, Human Brain Upgrading, Human Eugenics und der Herstellung von Designer verboten, und dadurch schließen sie ihre Nationen nicht nur von dem größten Markt der Zukunft aus, sondern sie schaden auch ihren Nationen, weil die Menschen in USA, UK, China ... immer älter und intelligenter werden – durch Synthetische Biologie, Biotechnologie, Bio Engineering, Germline Editing ...

Auffällig ist:

Es wiederholt sich seit etwa 2012 im Umfeld von HGP-write, Human Enhancement, Human Brain Upgrading und Germline Editing das, was ab 1970 bei Astrophysik und Kosmologie geschehen war, und zwar ein Nichtwollen von Politikern, Journalisten, Wissenschaftlern, Institutsleitern und Professoren in Deutschland, daß auch in Deutschland wieder echte Spitzenforschung geleistet wird wie von 1827 bis 1945 und in USA und UK nach 1945.

Man gibt sich erstaunlicherweise in Deutschland auf ganz breiter Front damit zufrieden, eben nicht genial-schöpferisch wie die großen angelsächsischen, russischen und jetzt auch chinesischen Forscher zu sein.

Heute sind die Namen John Craig Venter, George Church, Luhan Yang, Jennifer Doudna, He Jiankui, Guoping Feng ... in Synthetischer Biologie das, was Jahrzehnte zuvor die Namen Fred Hoyle, Roger Penrose, Steven Weinberg, John A. Wheeler, Kip S. Thorne, Stephen W. Hawking, Yakow B. Zel'dovich und Andrei Linde (beide Russen), Martin Rees ... in Elementarteilchentheorie, Astrophysik und Kosmologie gewesen sind.

Emmanuelle Charpentier, die zusammen mit Jennifer Doudna die CRISPR-Technologie entwickelt und 2012 publiziert hat, ist wie der CRISPR-Pionier Feng Zhang gegen die Anwendung dieser neuen Technologie für Human Enhancement. eine scharfe Gegnerin von Human Enhancement. Allerdings ist diese Einstellung nicht mehr wie 2015 für die Allgemeinheit gültig. Nun wird nach einem Fahrplan gesucht, um verantwortlich das zu machen, was He Jiankui im Alleingang gemacht hat. Die internationale Einstellung zur gentechnischen Veränderung des Genoms des Menschen hat sich seit dem 29.11.2018 sehr geändert.

Virginijus Šikšnys von der Vilnius University in Lithuania hat gleichzeitig und unabhängig von Doudna und Charpentier die CRISPR-Technologie bis Mitte 2012 entdeckt.

Die Synthetische Biologie gibt es in Ansätzen zwar schon seit Jahrzehnten, aber als richtigen Wissenschaftszweig gibt es sie erst seit Ende des Projekts HUGO (1990-2004), das die vollständige DNA-Sequenzierung eines menschlichen Genoms mit seinen um 3 Milliarden Basenpaaren (Nukleotiden) zum Ziel hatte. Als dieses Projekt mit einem finanziellen Aufwand von 3 Milliarden US\$ erfolgreich beendet worden war, wurde klar, daß die Entschlüsselung des Genoms nicht viel an Erkenntnis darüber brachte, wie nun letztlich Genom, Chromosomen und DNA-Stränge die Entwicklung von Blastula, Fötus, Embryo, Kind ... und das ganze Verhalten des Metabolismus steuern.

John Craig Venter (geb. 1946) begann schon bald darauf, Genome von Bakterien und Hefen synthetisch herzustellen, und das war der eigentliche Beginn der Synthetischen Biologie.

George Church und Jef Boeke haben am 2.6.2016 in einer kurzen Publikation das Projekt HGP-write (Human Genome Project-write) ausgelobt und umrissen. Das Fernziel war nun, ein komplettes menschliches Genom synthetisch herzustellen. Das Project HUGO wurde in HGP-read unbenannt.

Francis Crick und James Watson haben 1953 die Struktur der DNA und damit den Mechanismus der Vererbung erkannt. Sie haben viele wissenschaftliche Artikel und Bücher und auch populärwissenschaftliche Bücher geschrieben. Zu empfehlen sind:

James Watson „Die Doppelhelix“,

Francis Crick „Ein irres Unternehmen“ Piper Verlag 1990 (1988) und auch die Bücher von Albert L. Lehninger und Manfred Eigen.

Francis Crick und James (Jim) Watson hatten überhaupt keinen Auftrag, das Rätsel der Erbinformationsträger zu entschlüsseln. Sie arbeiteten ganz aus eigenem Interesse heraus. Sie gründeten den DNA-Club mit dem Erkennungszeichen einer verzierten kleinen Nadel oder Brosche. Zu diesem Club gehörte auch Georgi Gamow, der geniale russische Astrophysiker und Kosmologe. Gamow und Alpher publizierten 1948 ihr Modell vom explodierenden Uratom (Georges Lemaitre 1931), und diese Publikation bewirkte, daß kurz darauf Fred Hoyle mit Bondi und Gold das Steady State-Modell noch 1948 publizierte.

Im Juli 2018 hat der deutsche Mathematikprofessor Peter Scholze (Jahrgang 1988) die Fields-Medaille erhalten – eine sehr große Ausnahme seit 1945 in der deutschen Forschung. Wenn man aber bedenkt, wie viele geniale Forscher in Deutschland gerade von 1900 bis 1933 gewirkt haben, muß man fragen: Wo waren ab 1970 Leute vom Schlage Fred Hoyle, Roger Penrose, Dennis Sciama, Stephen W. Hawking, Martin Rees ... in Deutschland ? Warum ist seit 1970 in Deutschland das Genie die große Ausnahme ?

In England und USA ist das Genie eine normale Entwicklung. Warum gab es in Deutschland nach 1970 keine Physiker im geistigen Range der russischen Spitzenforscher Yakow B. Zel'dovich und Andrei Linde ? Das wird auf den nachfolgenden Seiten beantwortet.

Im Deutschen Reich der 1920er Jahre gab es wissenschaftliche Schulen von internationalem Rang. Eine wurde von Arnold Sommerfeld geleitet und er bildete Werner Heisenberg und Wolfgang Pauli aus.

Um 1965 etablierten sich wissenschaftliche Schulen in UK, USA und Rußland.

Dennis Sciama in UK bildete Roger Penrose, Stephen W. Hawking, Martin Rees ... aus, Hawking promovierte bei dem brillanten Fred Hoyle

John Archibald Wheeler bildete z.B. Kip S. Thorne aus, der sich übrigens in der Literatur über die rückständige Forschung abfällig äußert, ebenso wie George Church.

Yakow. B. Zel'dovich bildete in Rußland Leute aus wie Andrei Linde und Alexander Starobinsky.

Es ist zum Kotzen, daß Deutschland in der genial-schöpferischen Forschung US-Amerikanern, Engländern und Chinesen so hinterher hinkt, in vielen Bereichen auch den Russen. Forscher anderer Länder machen sich darüber lustig. Bei einer Delegation deutscher Politiker und Industrieller Anfang Dezember 2018 nach China, um etwas über KI zu lernen, machten sich Chinesen über die Deutschen lustig: zu ängstlich vor Risiken und zu technikfeindlich !

Seit 2012 verschläft Deutschland wieder eine tolle Entwicklung, und zwar die Synthetische Biologie für HGP-write, eine ganz wichtige Zukunftstechnologie.

Die Bezeichnung „Die Industrielle Revolution 4.0“ für alle Arten von Entwicklungen und Diensten auf dem Gebiet der Intelligenten Technologie (IT) bis hin zu IT-Produkten der Künstlichen Intelligenz (KI) oder Artificial Intelligence (AI) mit dem vorläufigen Höhepunkt eines KI-Produkts mit Bewußtsein, als Singularität bezeichnet, ist fest vergeben.

Die Bezeichnung „Die Industrielle Revolution 5.0“ gilt nun für alle Arten von Entwicklungen und Diensten auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie mit GP-write, HGP-write, DNA-Engineering, CRISPR/Cas9-Technologien, Genomics, Genome Engineering, Human Enhancement, Bioengineering, Human Brain Upgrading bis hin zur Herstellung von Designer Babies in einer Biotechplazenta.

John Craig Venter (geb. 1946) und George Church (geb. 1954) haben bedeutende Arbeiten beim Projekt HUGO (später als HGP-read bezeichnet) von 1990 bis 2004 geleistet.

George Church war bei HUGO direkt involviert, das aus öffentlichen Geldern finanziert wurde, und Craig Venter arbeitete unabhängig davon und selbständig mit privatem Risikokapital für dasselbe Ziel.

Siehe hierzu „HGP-write – Neukonstruktion des Menschen – Konstruktion von Androiden“ von 2018, von der Webseite www.aionik.de kostenlos herunterzuladen.

2005 gründete Venter u.a. die Firma Synthetic Genomics Inc. zur gentechnischen Herstellung von Mikroorganismen, die Biokraftstoffe herstellen können. Das wird auch im Buch von George Church „RegenesiS“ von 2012 als ein Ziel genannt. Venter schrieb entsprechend das Buch „Leben aus dem Labor. Die neue Welt der Synthetischen Biologie“.

Venter zeigte sehr viel Interesse am Genom von Tang und Phytoplankton.

Warum bringt Deutschland seit 1970 nicht solche Spitzenforscher

wie George Church, Luhan Yang, Craig Venter und Feng Zhang hervor ?

Man kann bei so viel Technik- und Forschungsfeindlichkeit in Deutschland, verursacht und gesteuert durch die 1968er und ihre Programmierer, gar nicht genug auf Beispiele für genial-schöpferische Publikationen in USA und UK hinweisen:

- Die Bücher von Steven Weinberg, Julian Schwinger, John A. Wheeler, Fred Hoyle, Kip Thorne, Martin Rees, Paul C.W. Davies, Alan Guth, Stephen W. Hawking ... seit den 1980er Jahren bis heute
- Albert L. Lehninger „Biochemie“, Weinheim, New York, Verlag Chemie, 1977, 1998
- Lisa Randall: „Verborgene Dimensionen – eine Reise durch den extradimensionalen Raum“ 2006
- Publikationen von J. Craig Venter wie z.B.: Life at the Speed of Light: From the Double Helix to the Dawn of Digital Life
- George Church, Ed Regis: RegenesiS. How synthetic biology will reinvent nature and ourselves. 2012,
- Nick Bostrom: Superintelligence, 2014
-

In Deutschland nehmen Politiker, Wissenschaftler und Medienvertreter eine sehr restriktive Haltung gegenüber gentechnischen Veränderungen am menschlichen Genom ein, was von angelsächsischen Forschern sehr getadelt wird. Auch gegenüber Multiversum-Vorstellungen und Mondstationen verhielt man sich in Deutschland von offizieller Seite her sehr restriktiv.

Nach Immanuel Kant haben Leute wie Hegel (1770-1831), Fichte (1762-1814) und Schelling (1775-1854) in Deutschland ein Diktat der idealistischen Denkweise zementiert. Für Jahrhunderte galt in Deutschland, daß der Idealismus als bestimmende Philosophie und Denkrichtung verpflichtend sei. Alexander von Humboldt wohnte in Berlin neben dem Philosophen Fichte, aber zwischen ihnen gab es keine Diskussionen.

Ab 1827 konnte das zwar durch Leute wie Alexander von Humboldt überwunden werden, aber nach dem für das Deutsche Reich verlorenen 2. Weltkrieg gab es durch die Alliierten nach 1945 eine Restauration in die Richtung, im Zuge der Reeducation Naturwissenschaften in Deutschland zu verpönen. Leider mußten wegen der Nazi-Herrschaft von 1933 bis 1945 viele gute Leute Deutschland und Österreich verlassen, vor allem Leute, die zumindest einen jüdischen Elternteil hatten wie z.B. Karl Popper und Ludwig Wittgenstein, aber auch viele Naturforscher, und die fehlten dann ab 1945 für den Aufbau neuer Schulen.

Eine altertümliche Gesetzgebung für die Zulassung von Forschungsthemen und die Wissenschaftskultur sowie das Verkaufen der jungen Genies an Headhunter an UK und USA durch Professoren und Institutsleiter in Deutschland seit 1945 bewirkten den Verfall deutscher Spitzenforschung.

Ab den 1970er Jahren haben vor allem angelsächsische und russische Forscher (wie Andrei Linde) gute Bücher geschrieben (s.u.). Damit hat die politische Unreife Deutschlands seit 1900 ihre Entsprechung in der wissenschaftlichen Rückständigkeit Deutschlands seit 1945 im Vergleich mit UK, USA und jetzt auch China gefunden.

Nach dem 2. Weltkrieg wurden die genial-schöpferischen Entwicklungen und Entdeckungen in Naturwissenschaft und Technik vor allem in UK, USA und Rußland geleistet.

Stephen Weinberg, Stephen W. Hawking, Martin Rees, Paul Davies, Lisa Randall, James Watson, Francis Crick, John Craig Venter, George Church und Nick Bostrom sind nur einige der vielen angelsächsischen Forscher, die für ihre bewundernswerte kontinuierliche genial-schöpferische Lebensleistung bekannt sind.

In UK, Rußland und USA wurden die Multiversum-Modelle entwickelt und galten in Deutschland für Jahre als verrückt und wurden ignoriert.

In UK, USA und China werden die Grundlagen für Human HighTech Eugenics und Human Enhancement entwickelt, sind aber in Deutschland verboten. Es ist zu betonen, daß besonders chinesische Forscher in USA und China wie Luhan Yang, Feng Zhang und Guoping Feng sehr gute Fortschritte machen.

In USA, UK, Rußland und China ist man offen für Mondstationen (Obama konnte sie nur bis Ende 2016 verhindern) und Asteroidenmissionen, aber in Deutschland galten sie als SF-Spinnerei, auch bei Wissenschaftlern in einschlägigen Forschungsinstituten. Das hat sich erst 2017 geändert, als Johann Dietrich Börner die Leitung der ESA übernahm. Nun träumt man auch bei der ESA vom Monddorf.

Symptomatisch für die Einstellung zur Spitzenforschung in Deutschland: Als Steven Weinberg sein Buch „die ersten 3 Minuten“ 1973 publiziert hatte und es auch in Deutschland erschienen war, äußerte sich so mancher gestandener Physiker in Deutschland sehr mißmutig darüber und zeigte bei Vorträgen über dieses Buch deutlich seinen Widerwillen.

Das erinnerte irgendwie an die 1920er Jahre, als Niels Bohr und Albert Einstein ihre jeweiligen neuartigen, der Klassischen Physik völlig widersprechenden Vorstellungen publiziert hatten, Niels Bohr in der Atomphysik und Albert Einstein mit seinen beiden Relativitätstheorien.

Nun ja, bei Steven Weinberg (jüdischer Abstammung) warf man ihm nun nicht eine jüdische Physik vor, aber warum taten sich die deutschen Physiker so schwer mit der entstehenden Quantenkosmologie und mit Multiversum-Vorstellungen – obwohl deutsche SF-Autoren schon in den 1960er Jahren in diese Richtung weisende Vorstellungen in sehr guten SF-Romanen oft ausführlich und sehr ideenreich publiziert hatten ?

Schon 1960 hat Donald Wollheim in der Serie „TERRA ASTRA“ die Entstehung eines Universums in einem anderen Universum beschrieben, und in der Weltraumserie „Perry Rhodan – der Erbe des Universums“ wurden schon in den frühen 1960er Jahren wesentliche Züge der heutigen Multiversum-Vorstellungen vorweggenommen.

Die Neigung zur unkreativen und unflexiblen Feld-, Wald- und Wiesenphysik zeigte sich also kaum bei deutschen SF-Autoren, wohl aber bei den institutionalisierten Wissenschaftlern – ein Erbe des Idealismus in Deutschland oder bewußt gewollt von den Politikern als völlig falsch verstandene Entnazifizierung, z.B. im Gefolge von Reeducation und Democratic Education und der Aktionen der 1968er ?

Es gibt eine gewisse Parallele zu den öffentlich weit verbreiteten Raketenträumen in den 1920er Jahren nach dem 1. Weltkrieg, als der Student Johannes Winkler den „Verein für Luft- und Raumschiffahrt“ 1927 gründete, aber die Universitäten das Buch von Hermann Oberth „Mit der Rakete zu den Planetenräumen“ voll Entrüstung ablehnten.

Man kann an der Literatur über Jahrzehnte nach dem 2. Weltkrieg die Spuren von Headhunting und Wiedererwachen von Idealismus und Rosenkruzertum in Deutschland verfolgen. Es gab zwar schon in den 1960er Jahren sehr viele gute SF-Romane oder Zukunftsromane von deutschen SF-Autoren, in denen wirklich gute Gedanken diskutiert wurden, aber die Wissenschaftler und Universitäten schliefen.

Auch Ingenieure und Forscher der ersten Reihe wie Wernher von Braun und Fred Hoyle haben übrigens gute SF-Romane geschrieben.

Es sind immer die Schriften und Bücher der fortschrittlichsten Forscher und Wissenschaftler zu konsultieren: Stephen Weinberg, Stephen W. Hawking, Martin Rees, Paul Davies, Lisa Randall, George Church und Nick Bostrom sind nur einige der vielen angelsächsischen Forscher, die für ihre bewundernswerte kontinuierliche genial-schöpferische Lebensleistung bekannt sind. Von 1830 bis 1945 galt das auch für deutsche Forscher, nachdem es

Alexander von Humboldt um 1827 gelungen war, die Idealisten und Rosenkreuzer zu entmachten.

Werner Heisenberg „Der Teil und das Ganze“, „Schritte über Grenzen“, 1955

Manfred Eigen "Stufen zum Leben" Piper Verlag 1987

Francis Crick "Ein irres Unternehmen" 1988, Verlag R. Piper

Richard Leakey "Vom Ursprung des Lebens"

Charles Darwin "Über die Entstehung der Arten durch natürliche Selektion" 1859

Jane Goodall "The Chimpanzees of Gombe"

Donald Johanson/Maitland Eder "LUCY", 1988

Andrei Linde "Elementarteilchen und inflationärer Kosmos" 1993 (1990)

Paul Davies "Die Urkraft" Rasch und Röhring, 1987

Albert L. Lehninger "Biochemie", Walter de Gruyter 1987, 1994

P.C.W. Davies/J.R. Brown "Superstrings" Birkhäuser Verlag Basel 1989 (1988)

Heinz R. Pagels "Die Zeit vor der Zeit" Verlag Ullstein GmbH 1987 (1985)

Leon M. Lederman, David N. Schramm "Vom Quark zum Kosmos" Spektrum der Wissenschaften Verlagsgesell. 1990 (1989)

Michael White, John Gribbin "Stephen Hawking" (1992) Rowohlt GmbH 1994

Stephen W. Hawking "Eine kurze Geschichte der Zeit" (1988) (weltweit mehr als zehnmillionenmal verkauft)

Steven Weinberg "Die ersten drei Minuten" Deutscher Taschenbuch Verlag dtv 1986 (1977)

Andrei Linde „Elementarteilchentheorie und inflationärer Kosmos“ 1990

Steven Weinberg "Der Traum von der Einheit des Universums" (1992) Goldmann-Verlag 1993

John Archibald Wheeler "Gravitation und Raumzeit" Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft 1991 (1990)

John Gribbin, Martin Rees "Ein Universum nach Maß" Birkhäuser Verlag 1991 (1989)

Kip S. Thorne „Gekrümmter Raum und verbogene Zeit“ 1994 (1993)

Martin Rees „Vor dem Anfang“ (1997)

Alan Guth „Die Geburt des Kosmos aus dem Nichts“ (1997)

Stephen W. Hawking "Illustrierte kurze Geschichte der Zeit" (1996)

Stephen W. Hawking "Das Universum in der Nußschale" (2001)

Lisa Randall „Verborgene Dimensionen. Eine Reise durch den extradimensionalen Raum.“ 2006

George Church „Regenesis“, 2012

Nick Bostrom „Superintelligence“, 2014

Es gibt auch gute Bücher von Wissenschaftsjournalisten

F. David Peat "Superstrings" Hoffmann und Campe 1989 (1988)

Dennis Overbye "Das Echo des Urknalls" Droemersch Verlagsgesellschaft 1991

Ferner gibt es die guten SF-Romane oder Zukunftsromane, in denen oftmals wirklich gute Gedanken diskutiert werden. Auch Wernher von Braun und Fred Hoyle haben sich in diesem Genre sehr erfolgreich versucht.

Es gibt noch viele weitere gute Autoren wie Norbert Wiener und Julian Schwinger.

Es wiederholt sich seit etwa 2012 im Umfeld von HGP-write, Human Enhancement, Human Brain Upgrading und Germline Editing das, was ab 1970 bei Astrophysik und Kosmologie geschehen war, und zwar ein Nichtwollen von Politikern, Journalisten, Wissenschaftlern, Institutsleitern und Professoren in Deutschland, daß auch in Deutschland wieder echte Spitzenforschung geleistet wird wie von 1827 bis 1945 und in USA und UK nach 1945.

Man gibt sich erstaunlicherweise in Deutschland auf ganz breiter Front damit zufrieden, eben nicht genial-schöpferisch wie die großen angelsächsischen, russischen und jetzt auch chinesischen Forscher zu sein.

Wie ab 1970 bei Astrophysik und Kosmologie verschläft man gegenwärtig in Deutschland die Entwicklungen auf den Gebieten HGP-write und Human Enhancement, Synthetischer Biologie und Human Eugenics, also auf dem Gebiet der Industriellen Revolution 5.0, und das

sind ganz grandiose Entwicklungen, denn man kann von ihnen schon binnen weniger Jahrzehnte die Erfüllung uralter Menschheitsträume erhoffen, z.B. nicht nur bei Menschen

- den Altersverfall zu verhindern und sogar rückgängig zu machen,
- die Widerstandsfähigkeit gegen Viren, Prionen, Bakterien ... beliebig zu steigern,
- die Embryonen auf genetische Defekte zu überprüfen und gegebenenfalls gentechnisch sofort zu reparieren,
- die genetischen Anlagen sehr zu verbessern durch einen leistungsfähigeren Körper, bessere und auch neue Sinne, sehr viel höhere Intelligenz und höhere sittlich-ethische Verhaltensweisen ...

Es sind dumm-anthropozentrische und altmodisch-atavistische Menschen, die sich gegen diese wunderbare und hoffnungsvolle Entwicklung stellen, nämlich gegen die beschleunigte Evolution der Hominiden unter ihrer eigenen Regie auf künstlich-technischem Wege zu weit höher stehenden Formen, die nicht altern und nicht krank werden, nichts Böses tun und vor allem nicht töten und nicht morden ...

Es ist eine Abschätzung dafür interessant, wie sich die Populationen in den Nationen der Erde entwickeln werden, die fortschrittlich mit HGP-write, Human Enhancement, Human Brain Upgrading ... umgehen oder nicht. Weil die gentechnisch in das Genom des Menschen editierte

- Reduzierung der Anlagen zu Krankheiten, Krebs und Altersverfall und
- Verbesserung körperlicher, charakterlicher und geistiger Fähigkeiten

vererbbar sind und somit an die nächste Generation weitergegeben werden können, werden sich diese in das Erbgut eingebauten Verbesserungen allmählich in den Populationen der Staaten anreichern, die daran teilhaben, und das sind USA, England und vor allem China, das schon 2017 mit Reihenversuchen an menschlichen Embryos begonnen hat, die bald darauf in den USA mit verbesserten Ergebnissen wiederholt worden sind.

Genau diese Chance zum Teilhaben am Fortschritt veranlaßt die US-Regierung dazu, die Biohacker-Szene nicht zu sehr zu gängeln. Als Biohacker werden Leute ohne wissenschaftliche Ausbildung und Qualifikation bezeichnet, die vor allem an sich selber Experimente durchführen. Heutzutage können sich alle Leute, die gut bezahlen, von Firmen DNA-Stücke (Parts) bestimmter Funktion zuschicken lassen. Biohacker werden auch als DIY-Biologen bezeichnet (DIY = Do it yourself).

Die Regierung der USA will nun auf keinen Fall ein Regelwerk erlassen, das die Innovation intelligenter Leute behindert. Die Gesetze zur Steuerung biotechnologischer Experimente sind über Jahrzehnte nicht wesentlich geändert worden, so daß sich die Überwachung und Regulierung neuer Technologien auf ein veraltetes Regelwerk stützt.

Das FBI ist aber dazu übergegangen, mit den vielen Gruppen der Biohacker in Kontakt zu treten und diese zur Selbstkontrolle anzuhalten. Der Biohacker, der notwendige Vorschriften nicht befolgt, verliert in diesen Gruppen seine Mitgliedschaft.

Es gibt aber auch warnende Stimmen wie die von Professor George Church, der vor der Herstellung pathogener Viren durch Biohacker (DIY-Biologen) gewarnt hat: "Jeder der sich auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie betätigt, sollte unter Beobachtung bis Überwachung stehen und jeder, der dazu gar keine Lizenz hat, ist verdächtig".

Biohacker werden auch als DIY-Biologen bezeichnet (DIY = Do it yourself).

Die Gesetze in Europa, USA und anderen Staaten beziehen sich meistens auf genetisch modifizierte Objekte (GMOs). Die Regeln für das Arbeiten auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie sind also nicht speziell für Genom Engineering geschaffen worden und eher aus Gewohnheit von anderen Bereichen übernommen worden. Speziell ungeeignet sind sie für die Anwendung neuer Geneditierungstechnologien wie CRISPR/cas9.

Deutschland geht nach Ansicht US-amerikanischer Forscher einen ganz falschen Weg, wenn es Genom Engineering außerhalb bestimmter Labors streng unter Strafe stellt, z.B. mit 3 Jahren Gefängnis. Man benötigt ein Regelwerk, aber es muß beim Genom Engineering unterschieden werden zwischen potentiell gefährlichen Experimenten und sicheren Experimenten. Man darf nicht potentiell interessierte Forscher außerhalb der Mainstream-Labors abschrecken, und man darf nicht Innovationen verhindern oder die Öffentlichkeit vor

Synthetischer Biologie ängstigen, etwa indem man sie als obskure und gefährliche Forschungsrichtung hinstellt.

Auch in den USA wenden sich kirchliche Prediger heftig gegen alle Verfahren, mit denen man Babies mit Hilfe von Technologie macht, also auch gegen In Vitro Fertilization (IVF), die aber schon seit Jahren in den USA sehr verbreitet ist. Noch größer ist ihr Widerstand gegen die gentechnische Verbesserung des Menschen mit dem Vorwurf, daß diese neuen Technologien künftige Generationen beeinflussen werden. Das menschliche Erbgut sei aber heilig und seine Editierung verletze Gottes Plan vom Menschen.

Auch der Vatikan hat sich eingeschaltet und es finden gegenwärtig Diskussionen über die moralischen Aspekte dieser neuen Technologien in Rom statt, und dabei ist auch der Harvard-Gentechniker George Church, der wesentlich dabei mithalf, während des Projekts HUGO von 1990 bis 2004 das komplette menschliche Genom zu sequenzieren. Er will seit dem 2.6.2016 zusammen mit Kollegen das menschliche Genom mit Hilfe der CRISPR-Technologie synthetisch herstellen, um den medizinischen Fortschritt voranzubringen.

Gegenwärtig aber wendet sich die Katholische Kirche vehement gegen die Synbio-Techniken zur gentechnischen Verbesserung des Menschen. George Church behält die Ruhe und meint, daß die Kirche die neuen Gen-Editierungs-Technologien irgendwann genauso anerkennen wird wie damals bei Kopernikus, Galileo, Darwin ... deren Ideen.

Diese ganze Geschichte erinnert an die Audienz von Stephen W. Hawking beim Papst Jahrzehnte zuvor, als der Papst wissen wollte, wo in dessen Theorien noch Platz für Gott bei der Schöpfung des Universums geblieben sei. Die führenden Kosmologen waren zu der Meinung gekommen, daß die Feinabstimmung der Naturkonstanten auf 1 zu 1060 beim Urknall durch die Inflation geleistet worden sei (Martin Rees). Hawking formulierte klar: Gott war für die Erschaffung unseres Universums nicht notwendig gewesen.

Bei der gentechnischen Verbesserung des Menschen (Human Enhancement) sehen wir auch hier, daß für die Erschaffung des neuen Menschen Gott nicht notwendig sein wird.

Die Industrielle Revolution 5.0 führt im Sinne der Transhumanisten über den Menschen hinaus: John Craig Venter meint, daß mit HGP-write die Ablösung des Menschen durch höher entwickelte „Menschen“ zwangsläufig kommen wird wie auch das Verschwinden der natürlichen Menschen, also von uns.

Das mag in Jahrtausendfrist schon Geschichte sein, und wenn man vernünftig ist, sollte man das nicht nur akzeptieren, sondern auch aktiv herbeizuführen suchen.

Es gibt den Spruch: „Wenn man einen Teich trocken legen will, darf man nicht die Frösche fragen.“ Dieser Spruch gilt sinngemäß auch für die Menschen.

Wenn man die Menschen durch eine sittlich-ethisch höhere Species ersetzen will, so daß das Morden der Menschen untereinander und gegenüber der Tier- und Pflanzenwelt beendet wird, darf man nicht die Menschen fragen.

Im Verlauf der erhofften transhumanistischen Entwicklungen mögen die Forschungen bei HGP-write uns dazu befähigen, nicht nur beim Menschen den Altersverfall zu beenden, das Auftreten beliebiger Krankheiten zu verhindern, die Menschen körperlich und geistig leistungsfähiger zu machen, das Böse aus der Psyche des Menschen restlos zu entfernen ... Die restriktive und rückwärts gewandte Forschungspolitik in Deutschland ab 1945 im Rahmen von Reeducation und Entnazifizierung wurde durch die 1968er-Bewegung extrem verstärkt und im Laufe der Jahrzehnte zur herrschenden Doktrin in den deutschen Bundesregierungen. Das waren sehr schädliche Nachwirkungen aus der Herrschaftszeit der Nationalsozialisten unter Adolf Hitler von 1933 bis 1945 mit deren vielen Kapitalverbrechen.

Der Kampf gegen die deutsche Kleinfamilie als Nachschubsystem für die Nationalsozialisten wurde 1936 im Buch von Max Horkheimer „Autorität und Familie“ mit wesentlichen Beiträgen von Erich Fromm und Herbert Marcuse vorgegeben und die Deutschen- und Technikfeindlichkeit wurde im Buch „Dialektik der Aufklärung“ 1942 bis 1944 durch Max Horkheimer und Theodor Wiesengrund-Adorno im Exil formuliert (als Kritische Theorie der Frankfurter Schule), und diese wurde zum Programm der 1968er. Sie transportierten Nöte, Leiden, Schmerz und Irrtümer aus der Nazi-Zeit in die Nachkriegszeit, also in das nächste Zeitalter, und weiterhin werden Deutschen- und Technikfeindlichkeit im Sinne von „Autorität und Familie“, „Dialektik der Aufklärung“ und dem Buch von Herbert Marcuse von 1964 „Der

Eindimensionale Mensch“ nicht nur in deutschen Hörsälen und einschlägigen Parteiseminaren gelehrt. Mit der Industriellen Revolution 5.0 wird eine Lösung aller damit verbundener Probleme sichtbar und möglich.

Fortschritte in Synthetischer Biologie

Quellen:

Bitte googeln unter

- „news gclab“, „george church“, „craig venter“, „luhan yang“, „feng zhang“, „guoping feng“
- „news“ „synthetic biology“
- „news“ „bioengineering“
- „news“ „biotechnology“

Schlagworte:

human genome engineering, human brain upgrading, human DNA editing, human genome editing, genomics, human genome repair, Center of Excellence of Synthetic Biology

Terminologie bei Genome Engineering, Bioengineering ...:

Die Forscher auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie (Synbio) sind dazu übergegangen, sich in ihren Bezeichnungen für Synbioproducte an die Denkweise der Elektrotechniker beim Bau von Schaltkreisen und Geräten anzulehnen:

Part	Meist synthetisch erzeugter kurzer DNA-Strang
Device	Oft ein Genom, in das der Part eingefügt werden soll
Circuit	Oft eine Zelle, in die das Device eingefügt werden soll
Programmieren	Einen Genom gentechnisch verändern in Richtung einer bestimmten Funktion

Genomics Streng genommen eine Schöpfung von John Craig Venter 2007 mit seiner Herstellung eines synthetischen Bakteriengenoms *Mycoplasma genitalium* JCVI-1.0. 2010 hat sein Team die erste synthetische Lebensform erschaffen – eine synthetische Kopie von dem Rinder-Bakterium *Mycoplasma mycoides*, bezeichnet als JCVI-syn 1.0.

Literatur

Beim Googeln unter „news gclab“ erscheint eine Liste von auch für Laien verständlichen Publikationen über GP-write und HGP-write, wobei die neuesten Publikationen jeweils ganz oben stehen. Sie wird von Harvard Medical School, Mass., USA, unter Leitung von George Church alle paar Tage gewartet und öffentlich zur Verfügung gestellt.

In der Kopfzeile der Webseite von „news gclab“ findet man auch ein Feld für wissenschaftliche Publikationen, und die dort angegebenen Publikationen machen einem sofort klar, daß man die Synthetische Biologie in englischer Sprache studieren muß.

Jeder Leser in Deutschland kann sich das Nachrichtenmagazin “Harvard Medicine News” (herausgegeben von der Harvard Medical School) per Email kostenlos zuschicken lassen. Die Berichte darin sind sehr ausführlich.

Interessante Quellen in deutscher Sprache zur Synthetischen Biologie findet man bei „Spiegel online“ und „Focus online“.

Recodierung von Zellen mit CRISPR

Matthew Herper

Der Harvard-Gentechniker George Church war Pionier bei der Verwendung der CRISPR-Technologie zum Editieren der Gene menschlicher Zellen. Er will nun eine alternative ältere Methode verwenden zum Recodieren eines vollständigen menschlichen Genoms an etlichen hunderttausend Stellen, um sie immun gegen Virusbefall zu machen.

Diese Meldung kam von Collectis, einer Firma für Biotechnologie, die die Rechte am geistigen Eigentum um die ältere TALENs-Technologie hat.

Church, der auch leitendes Mitglied vom Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering ist, hat in einem Interview erklärt, daß ihm jede Technologie recht ist, die bei Arbeiten für GP-

write als geeignet erscheint, die Kosten für DNA-Editierung um den Faktor 1000 zu senken, ebenso wie das Projekt HUGO zum Lesen des menschlichen Genoms (HGP-read) die Kosten für das Lesen von menschlichen DNA-Sequenzen dramatisch abgesenkt hat.

George Church: Neben CRISPR gibt es noch andere Methoden zum Zerschneiden von DNA-Sequenzen, und hier erscheint TALENs als besonders geeignet. Man sollte keine Methode vorschnell ausschließen.

Die Firma eGenesis, bei deren Gründung Church beteiligt gewesen ist, verwendet CRISPR zum Editieren von Genomen von Schweinen mit dem Ziel, in ihren genetischen Code eingebettete Retroviren zu entfernen, weil sie gefährlich für menschliche Zellen sind.

Das Ziel dabei ist, in Schweinen menschliche Organe wachsen zu lassen, die in Menschen transplantiert werden können, was aber mit der CRISPR-Methode anscheinend nicht zu leisten ist, weil zum Entfernen der Retroviren aus dem Genom der Schweine 62 DNA-Editierungen benötigt werden, die man vielleicht bei Verwendung geeigneter Verfahren auch mit 25 Editierungen leisten kann.

Bei einem anderen Projekt will man das das Mammut wieder erstehen lassen durch 44 Änderungen am Genom asiatischer Elefanten.

Die geschätzte Anzahl von Änderungen am menschlichen Genom, um menschliche Zellen resistent gegen Virusbefall zu machen, beläuft sich auf 230000. Wenn das gelingt, können diese ultrasicheren menschlichen Zellen dazu verwendet werden, krebstötende weiße Blutkörperchen herzustellen von der Art, die Cellectis herstellt.

Voraussichtlich ist es so, daß die Schwierigkeiten bei der Bewältigung dieser Aufgaben noch viel größer sein werden, als die meisten Leute außer George Church heute annehmen.

Erstellung synthetischer Genome bei GP-write, Synthetic Biology, Synthetic Genomes

15.5.2018 von Aaron Dy

Im Verlauf des Projekts GP-write werden die Techniken für Lesen, Schreiben und Editieren von DNA an immer größeren Genom-Abschnitten laufend verbessert, alle neuen Erfindungen und Erkenntnisse beim Genome Engineering mit immer größeren DNA-Sequenzen gesammelt, koordiniert und zur Anwendung auf vielen Gebieten gebracht.

Das Erstellen und Testen von großen Genomen will man erheblich billiger machen, und zwar innerhalb von 10 Jahren um den Faktor 1000. Das ist besonders notwendig für den Übergang auf HGP-write, die synthetische Herstellung menschlicher Genome.

Auf die verschiedenen Arbeitsgruppen und der ganzen Gemeinde der Wissenschaftler kommen beim Projekt "UltraSafe Cell Line" (ultrasichere Zelllinie) im Rahmen von GP-write sehr hohe Anforderungen zu auf den Gebieten von technologischen Neuentwicklungen, Kommunalpolitik, wissenschaftlichen Möglichkeiten und geschickter Öffentlichkeitsarbeit.

Die auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie leitenden Gentechniker George Church, Jef Boeke, Pam Silver und Farren Isaacs stellten die Hauptziele von GP-write vor, die Roadmap für die wissenschaftlichen Arbeiten, und darin eingeschlossen das Projekt "ultra safe cell line" mit dem Ziel, daß menschliche Zellen nicht mehr von Viren infiziert werden können.

Die ursprüngliche Idee von HGP-write – die Synthese menschlicher Genome – wurde nicht diskutiert, aber es verbleibt als wichtiges Ziel vieler Forschungsgruppen weltweit.

Wenn es gelingt, die notwendigen Änderungen am gesamten menschlichen Genom durchzuführen, um menschliche Zellen vollständig resistent gegen Virusbefall zu machen, wäre das nützlich für bereits bestehende Zelllinien sowie für Grundlagenforschung und Therapeutische Neuentwicklungen.

Viele Forschergruppen wollen mit unterschiedlichen Zielen an menschlichen Genomen arbeiten, aber die Herstellung ultrasicherer Zelllinien hat nun Vorrang.

Zellen können virus-resistent gemacht werden durch "recoding", indem man bei ihnen alle redundanten Codons entfernt. 3 Buchstaben der DNA definieren, welche Aminosäure hergestellt werden soll, und es gibt 4 verschiedene DNA-Buchstaben, und somit gibt es 64 mögliche Buchstabenkombinationen oder Codons. Da es nur 20 Aminosäuren gibt, kommt es vor, daß verschiedene Codons für dieselbe Aminosäure kodieren, und weil diese die Einfallstore für die Virusreproduktion sind, sorgt man dafür, daß Mehrfachkodierungen nicht vorkommen. Nach dem entsprechenden Eingriff wird im Ribosom dieselbe

Polypeptidsequenz erzeugt und diese faltet sich identisch zum Protein, so daß die Zelle normal versorgt wird.

Diese Änderungen bedeuten, daß manches Codon nicht länger für seine originale Aminosäure kodieren kann. Wenn nun ein Virus versucht, die Zelle zu infizieren, kann er seine Gene nicht reproduzieren lassen, wenn er dieses Codon in seiner Codefolge hat.

Jeder Virus, der in die Zelle eindringt, wird an seiner Replikation gehemmt, wenn er versucht, die Reproduktion über die Ribosomen zu nutzen, da dieses Codon nicht länger für eine Aminosäure codiert.

Eine Zelllinie, die von einem Virus nicht infiziert werden kann, würde in der Forschung für therapeutische Anwendungen die Risiken von Komplikationen und Kontaminierung vermindern.

Zu Terminologie und Denkweise der Synbio-Forscher

Claudia Vickers, die ein Synbio-Labor an der University of Queensland leitet, scherzt: "Synbio-Forscher sind vor allem Biologen, die sich als Ingenieure verkleiden und umgekehrt. Während sie auf dem Gebiet der Biologie arbeiten – also mit Genomen (DNA-Strängen), Transkriptomen (Teilen der DNA-Stränge, die in RNA umgeschrieben werden) und Proteomen (die in den Ribosomen translatierten Peptidketten, im fertigen Zustand zu Proteinen aufgefaltet) –, übertragen sie ihre Arbeit in Konzepte und Sprache der Ingenieure. In der Sprache der Genetiker werden z.B. steuernde DNA-Abschnitte (regulatory stretches of DNA) als Promoter bezeichnet; sie werden abwechselnd gesteuert durch Repressor- oder Inducer-(Einschalt-)Moleküle. In der Synbio-Sprache werden Promoter als Schalter (switches) bezeichnet und die steuernden Moleküle für Aus- und Einschalten als Actuators. Arbeitsfähige Schaltkreise (circuits) von Switches und Actuators werden als logische Gatter (logic gates) bezeichnet."

Man könnte sich fragen, ob der Entwurf eines Organismus am Reißbrett nur so aussieht, daß man Circuit-Komponenten zusammenfügt, aber Vickers meint, daß das Leben sehr viel komplexer ist als das Zusammenfügen elektronischer Bauteile zu einer funktionsfähigen Einheit. Die Komplexität biologischer Organismen bietet immer wieder Überraschungen und ist ein Verwirrspiel.

Synbio-Forscher entwickeln ihre Projekte über wiederholte Abfolgen von Entwurf, Konstruktion und Test wie im normalen Ingenieurwesen. Die Entwurfsphase beinhaltet die Modellierung des Verhaltens der Komponenten am Computer. Die Konstruktionsphase umfaßt alle Arbeiten zum Genetic Engineering. In der Testphase wird ermittelt, ob das Ganze wie gewünscht funktioniert – und allzu oft treten unvorhergesehene DNA-Interaktionen und toxische Erscheinungen auf, was darauf hindeutet, daß die Sache nicht funktioniert wie erwartet.

Sogar die einfachsten biologischen Organismen haben DNA-Sequenzen, die keiner vollständig versteht. Betrachten wir Venter's kleinste Lebensform JCVI-syn 3.0 mit ihren 473 Genen. Obwohl alle diese Gene für das Bakterium lebenswichtig sind, konnte das Team, das Jahrzehnte damit verbracht hat, *M. mycoides* zu studieren, nicht ermitteln, was ein Drittel von ihnen tut - so Vickers.

Wenn schon die genetische Logik von einfachen Bakterien mysteriös ist, so können die Synbio-Forscher sicher sein, daß das beim Arbeiten mit komplexeren Organismen noch vielfach verstärkt wird.

Hier könnten Studien vom Synthetic Yeast Project 2.0 hilfreich sein, bei dem eine internationale Forschergruppe versucht, ein Hefe-Genom vollständig synthetisch herzustellen (rebuilding the yeast genome from scratch). Damit steigt man auf eine viel höhere Stufe der Forschung, und auf dem sehr schwierigen Wege könnten die Forscher irgendwann das verwirrende Vermächtnis von Millionen Jahren der Evolution verstehen und auch umsetzen in der Konstruktion eines wunderbar gestylten Genoms, bei dem sie genau wissen, was jedes Gen zum Leben des Organismus beiträgt – so hofft man.

Den Geheimnissen des Lebens ist vermutlich nur sehr viel schwerer beizukommen als die Synbio-Forscher zuerst gedacht haben, aber es ist doch wahr, daß sie schon gute Erfolge vorweisen können und sie mußten in ihren Hoffnungen nicht zurückstecken. Sie haben

bereits eine große Anzahl von großartigen, nützlichen bis phantastischen, Projekten am Reißbrett vorgezeichnet.

The Nuffield Council on Bioethics in UK: DNA-Upgrading bei menschlichen Embryos ist erlaubt ('morally permissible'), wenn das zum Besten des Kindes geschieht.

Ian Sample Science editor 21.7.2018

Kürzlich hat das Nuffield Council of Bioethics für UK empfohlen, die gentechnische Verbesserung des Embryos zu gestatten, wenn das wirklich zum Besten des Kindes geschieht und das soziale Gleichgewicht in der Gesellschaft nicht zu sehr gestört wird.

Der Harvard-Gentechniker George Church von Mass., USA, hat sich über diesen Nuffield-Beschluß sehr positiv geäußert und ihn noch spezifiziert: Human Enhancement kann um 5% der Babies vor schlimmen Krankheiten bewahren und viele Kosten sozialer Projekte wie bei Erziehung und Ausbildung senken. Durch Designer Babies dürfen aber persönliche Nachteile und Diskrimination von Menschen und Spaltung der Gesellschaft nicht vergrößert werden.

Dadurch ist klar geworden: Die Diskussion hat sich von der Machbarkeit von Human Enhancement auf ihre sozialen Folgen in der Gesellschaft verlagert.

Marcy Darnovsky vom Center for Genetics and Society in California: "Wenn Bioengineering bei menschlichen Embryos erlaubt wird, könnte es für Human Enhancement und kosmetische Zwecke eingesetzt werden, aber das sollte verhindert werden, denn die Herstellung von Designer Babies verstärkt die Ungleichheit der Menschen und die Spaltung der Gesellschaft. Der Beschluß des Nuffield Council öffnet die Tür für Human Enhancement und teilt damit die Geseellschaft in genetisch verbesserte (getunte) Menschen und genetische Habe-Nichtse."

Es ist hier darauf hinzuweisen, wie sehr sich die Diskussion auf dem ethischen Gebiet geändert hat: Noch vor wenigen Jahren meinten die Gegner von Human Enhancement, daß die technischen Unsicherheiten beim Bioengineering die Anwendung auf den Menschen verbieten. Heute diskutiert man das Problem, was mit den Menschen geschieht, die nicht gentechnisch verbessert worden sind und nun mit ehemaligen Designer Babies konkurrieren müssen.

Das erinnert wieder an die Vorhersage von John Craig Venter, daß mit HGP-write die Ablösung des Menschen durch höher entwickelte „Menschen“ zwangsläufig kommen wird wie auch das Verschwinden der natürlichen Menschen, also von uns. Offensichtlich haben wir gerade den Weg dahin eingeschlagen.

George Church, der andere große Synbio-Forscher, stützt diesen Prozeß durch den Hinweis auf die Vorteile von Human Enhancement: Krankheit und Altersverfall könnten verhindert werden und vielen Babies könnte durch Bioengineering viel Leid und Schmerz erspart bleiben. Das Nuffield Council überträgt mit seinem neuen Beschluß die eugenische Vorsorge auf die Eltern der zukünftigen Kinder, indem man auf gentechnischem Wege den Embryos die Eigenschaften gibt, von denen die Eltern glauben, daß diese zum Besten des Kindes sein werden, aber es macht die Einschränkung, daß die Embryos keine Eigenschaften bekommen, die die Gesellschaft noch weiter aufspalten werden.

Es ist noch nicht so weit, daß das Nuffield Council in seinem Bericht fordert, daß nun die Gesetze im UK entsprechend geändert werden sollen, aber er enthält die dringende Forderung, daß nun Sicherheit und Effektivität von Human Enhancement für die praktische Anwendung auf einen hinreichenden Standard gebracht werden und die sozialen Aspekte endlich gründlich diskutiert werden.

Karen Yeung, Leiter der Nuffield-Arbeitsgruppe und Professor für Jura, Ethik und Informatik an der University of Birmingham "Human Genome Editing ist an sich nicht moralisch verwerflich. Es gibt keinen Grund dafür, Human Enhancement durch Bioengineering von Eiern, Spermien und Embryos prinzipiell zu verbieten."

Man vergleiche das mit dem von Jennifer Doudna geforderten Memorandum, als 2012 sie und Emmanuelle Charpentier die CRISPR-Technologie der Natur abgelauscht und entwickelt hatten. Allerdings bekam das Nuffield Council wieder viele der früheren Einwände gegen Human Gen Engineering zu hören und auch die neuen wegen einer weiteren Spaltung der Gesellschaft in gentechnisch verbesserte Menschen und die anderen.

Es ist heute tatsächlich so, daß Forscher die DNA in lebenden Zellen umschreiben können, Buchstaben um Buchstaben. Im Prinzip können sie schon heute den genetischen Code (die Erbinformation) in Eiern, Spermien und Embryos so weit ändern, daß sie die zukünftige Entwicklung des Kindes im großen Ausmaß verändern.

Noch verbieten Gesetze in UK und anderen Staaten die Herstellung von Designer Babies, aber dafür haben Forscher in USA und China gezeigt, daß DNA-Editing prinzipiell Kinder vor gravierenden genetisch bedingten Krankheiten bewahren kann.

Die Diskussion um Für und Wider von Human Enhancement ist besonders seit Erfindung der CRISPR-Technologie durch Charpentier und Doudna sehr heftig geführt worden. Heute wird zwar von vielen Forschern das Gen Engineering als sicher eingestuft, aber britische Forscher haben gezeigt, daß Human DNA Editing mittels CRISPR-Cas9 unbeabsichtigte Schäden am Genom bewirken kann, indem es funktionsfähige Gene schädigt, während man aber defekte Gene heilen will.

Für die Änderungen in der Keimbahn (Germline Editing) gilt: Alle gentechnischen Änderungen an der DNA von Embryos werden von ihnen im Erwachsenenalter durch die nachfolgenden Generationen hindurchgereicht. Alle diese DNA-Änderungen betreffen alle seine Zellen, und im Erwachsenenalter auch seine Eier oder Spermien.

Bei der Präimplantation kann man testen, ob der Embryo genetische Defekte hat.

Bei der IVF kann man das Erbgut des Embryos so umschreiben, daß man seine genetischen Defekte repariert und der Embryo die von den Eltern gewünschten Eigenschaften hat.

Das Nuffield Council hat keine Regeln für Human Genome Editing aufgestellt, sondern es fordert nur, daß die gentechnischen Änderungen zum Besten des Kindes geschehen müssen und keine schlimmen Folgen für die Gesellschaft haben.

Jackie Leach Scully, Professor of social ethics and bioethics at Newcastle University, und Mitautor des Berichts des Nuffield Council: "Human Genome Editing gibt dem Embryo vererbare Eigenschaften mit und mag eines Tages eine Möglichkeit für Eltern sein, ihrem Kind für den Start ins Leben die besten Eigenschaften mitzugeben. Aber auch hier kommen wieder Fragen auf nach dem Einfluß der Designer Babies auf ihre nicht gentechnisch verbesserten Mitmenschen. Wenn man die Gesetze so ändert, daß Human Genome Editing erlaubt ist, wird sich die Anzahl der Menschen mit bestimmten genetischen Defekten vermindern. Dann könnten sich z.B. die mit diesen genetischen Defekten verbliebenen Menschen ausgegrenzt fühlen und die Gesellschaft könnte das Interesse daran verlieren, ihnen medizinisch zu helfen.

Das Nuffield Council fordert die Regierung auf, ein neues juristisches Regelwerk zu erstellen und so viele verschiedene Meinungen wie nur möglich zur Diskussion zu bringen über das, was gentechnisch erlaubt und verboten sein soll.

Leach Scully: "Wenn das Gesetz entsprechend geändert wird, sollte die Zulässigkeit von Genome Editing eines menschlichen Embryos von Fall zu Fall untersucht werden vom Fruchtbarkeitsregulator (fertility regulator) und der Human Fertilisation and Embryology Authority.

Der Gentechniker George Church macht Voraussagen über die Zukunft der Menschheit 4.7.2018

Der geniale Harvard-Gentechnikprofessor George Church sagt voraus, daß die Fortschritte in DNA-Technologie schon bald das Leben der Menschen verändern werden.

George Church und Luhan Yang arbeiten in ihrem Labor gegenwärtig daran,

- transgene Schweine zu erschaffen, in denen menschliche Organe für die Transplantation auf Menschen wachsen (für die Xenotransplantation), und
- Mini-Gehirne in Petrischalen heranwachsen zu lassen für die Transplantation auf den Menschen zur Heilung der Parkinsonschen Krankheit und von Alzheimer.

Professor George Church (geb. 1954) ist ein schöpferischer und berühmter Gentechniker und Synbio-Forscher an der Harvard University. Er war mit bei den ersten Forschern, die neue CRISPR-Cas9-Technologie auf eukaryotische Zellen (Tierzellen) anzuwenden.

Er arbeitet u.a. an vielen Projekten, um mit Hilfe der neuen Technologie immer bessere medizinische Behandlungsverfahren für Menschen zu erforschen. Dazu gehört, daß er für die Xenotransplantation zusammen mit Luhan Yang transgene Schweine erschaffen will, in

denen menschliche Organe wachsen. Kürzlich konnte er berichten, daß in seinem Team PERV-freie transgene Schweine erschaffen worden sind, was eine Vorbedingung für die Xenotransplantation ist, die nach Church's Meinung bis 2021 erfolgreich geleistet werden könnte, so daß Menschen nicht so lange auf eine Organverpflanzung warten müssen.

Professor Church bemüht sich auch, in seinem Labor Klumpen von Gehirngewebe (organoids) für die Transplantation in die Gehirne z.B. Alzheimer-kranker Menschen wachsen zu lassen. Im September 2017 entwickelte ein solcher Gehirn-Organoid seine eigenen Blutgefäße.

Seine vielen Neuentwicklungen (breakthroughs) haben kontroverse Diskussionen bewirkt, vor allem auf Grund von ethischer Fragen und Bedenken. Das bezieht sich u.a. auf seine Vorhaben, Mammute und Neandertaler wieder zu erschaffen ('Woolly Mammoth Revival project'). Church meint, bis 2020 den Mammuphanten erschaffen zu können durch Einfügung von Mammut-Genen in einen asiatischen Elefantenembryo.

Natürlich haben sich Leute kritisch dazu geäußert, in bezug auf ethische Fragen und die Überlebensfähigkeit einer ausgestorbenen Tierart in einem heutigen Ökosystem.

CRISPR-Cas9 ist eine Technologie, die 2012 von 3 Forschern (Charpentier, Doudna und Šikšņys) dem Immunsystem von Bakterien abgeschaut und zu einem Gen-Editierungs-Werkzeug ausgebaut worden ist.

CRISPR ist ein Akronym für 'Clustered Regularly Inter-Spaced Palindromic Repeats'.

Die Technik beinhaltet ein Enzym zum Zerschneiden von DNA-Strängen (funktioniert als Molekülschere) und ein RNA-Schnipsel, das das Enzym an die entsprechende Stelle im Genom führt, wo es den DNA-Strang zerschneidet, wodurch Teile von Genen entfernt oder eingefügt werden können.

Wenn das zelleigene Reparatursystem den DNA-Schnitt repariert, entfernt er ein DNA-Schnipsel, und durch dieses Entfernen von Teilen von Genen aus dem Genom kann man ein bestimmtes Gen abschalten (silent genes). Damit konnte man bereits das HBB-Gen editieren, das für die Bluterkrankheit (β -thalassaemia) verantwortlich ist.

Neulich sagte Church in einem interview, daß unter den vielen Gen-Editing-Projekten in seinem Labor auch solche laufen, die dabei helfen können, die Lebenszeit des Menschen zu verlängern und sogar den Altersprozeß umzukehren, wofür man unterschiedliche Forschungszweige verwenden kann. Z.B. kann man versuchen, die schon längst bekannte Telomerenverkürzung mit fortschreitendem Alter zu verhindern. Die Telomeren sind DNA-Schutzkappen an den Enden der Chromosomen, die mit dem Alter laufend verkürzt werden.

Die von Professor Church gegebenen Hinweise auf Verfahren zur Lebensverlängerung beim Menschen erschöpfen sich nicht darin, daß Menschen bestimmte Pillen oder Medikamente einnehmen. Bestimmte Techniken hat man übrigens schon bei Mäusen verwendet.

Wie John Craig Venter betont auch George Church, daß die Verlängerung des Lebens und die Alterungsumkehr ohne gentechnische Eingriffe am Genom des Menschen nicht zu erreichen sind. Eine hinreichende Genterapie am Menschen ist unbedingt notwendig.

Das von George Church und Luhan Yang geleitete Harvard-Team verwendet CRISPR-Gen-Editing-Technologie zur Herstellung von transgenen Schweinen, deren Organe ohne Schaden in Menschen transplantiert werden können – aber es gibt noch Probleme durch Retroviren. Dennoch hofft man, daß der Erfolg bis 2021 gegeben sein kann.

George George zu Medium: "Wir haben bereits mit der Transplantation von Organen von transgenen Schweinen auf nichtmenschliche Primaten begonnen. Das alles gehört bereits auf das Gebiet von Genetic Enhancement. Darunter fallen alle Arbeiten zur Altersumkehr, und wir verwenden sie auch für die Herstellung von Impfstoffen (Vaccines)."

Es wurden bereits in seinem Labor im September 2017 Fortschritte erzielt bei der Herstellung von Gehirn-Organoids (brain organoids) in Petrischalen. Das Gehirn-Organoid erzeugte bereits seine eigenen Blutgefäße.

Die größten Gehirn-Organoids aus menschlichen Zellen umfassen gegenwärtig um 500 Millionen Zellen, was mehr als das Gehirn einer Maus ist. Später sollen sie zur Behandlung von Alzheimer eingesetzt werden, zusammen mit Medikamenten und Therapien. Auch will man damit die Parkinson'sche Krankheit heilen und degenerative Zellbereiche durch Gehirn-Organoids ersetzen. Durch diese kann praktisch jeder Mensch sein eigenes Gehirn leistungsfähiger machen und seinen IQ erhöhen.

George Church bearbeitet gleichzeitig eine große Menge an Synbio-Projekten. Er war einer der ersten Forscher, die zur Veränderung von Tierzellen die Technologie CRISPR/Cas9 zur Gen-Editierung eingesetzt haben, und diese Methode verwendet er auch für genetische Modifikationen zur Entwicklung fortgeschrittener medizinischer Behandlungsverfahren für Menschen.

Die wissenschaftlichen Fortschritte von George Church haben nach Ansicht etlicher Leute ethische Fragen aufgeworfen. Z.B. will er mittels der Technologie CRISPR/Cas9 zur Gen-Editierung im Zuge vom 'Woolly Mammoth Revival Project' das Mammut wieder auferstehen lassen. Dafür fügt er Mammut-Gene in Embryos asiatischer Elefanten ein. Bis 2020 könnte ein Mammut-Elefant (Mammofant) erschaffen worden sein. Das haben nun Kritiker als ein sehr großes ethisches Problem bezeichnet und fragen danach, wie ein Mammofant in unser heutiges Ökosystem passen wird. Das ist ein Beispiel dafür, wie Church seit 40 Jahren die Kopfzeilen der Nachrichtenblätter füllt, wie übrigens auch Craig Venter.

Professor Church hat schon einmal vermutet, daß das Studium von Neandertaler-DNA, die man aus ihren Knochen extrahiert hat, dabei hilfreich sein könnte, die Psyche des Menschen besser zu verstehen. Er hat den Fall diskutiert, daß einer Menschenfrau eine entsprechend mit Neandertalergenen geneditierte Blastula eingesetzt wird, die sie dann zum Neandertalerbaby austrägt.

Auch hier entstehen wieder ethische Fragen: Sind synthetisch hergestellte Mammofanten und Neandertaler nur Forschungsobjekte oder sind sie Geschöpfe mit eigenen Rechten ?

Interessant ist, daß in dem Film "Jurassic-Park II" genau diese Frage diskutiert wird, dort nur bezogen auf einen Raubsaurier (Tyrannus Rex oder T-Rex).

CRISPR-Cas9 ist ein Werkzeug zur präzisen DNA-Editierung, die man in Bakterien entdeckt hat. CRISPR bedeutet 'Clustered Regularly Inter-Spaced Palindromic Repeats'.

Die Technologie beinhaltet ein kleines Stück RNA, das auf dem Genom genau die Stelle anzeigt, wo das zugehörige Enzym (meistens Cas9) die DNA zerschneiden soll.

Die CRISPR/Cas9 Technologie benutzt ein kleines RNA-Stück zur Identifizierung des Ortes auf dem Chromosom, wo es die DNA zerschneiden soll (der Wegweiser), und es benutzt ein Enzym (meistens Cas9), das die DNA exakt an der gewünschten Stelle zerschneidet und ermöglicht, daß kleine Teile eines Gens entfernt oder DNA-Stränge eingefügt werden.

Bevor aber mit klinischen Tests begonnen werden kann, muß zweifelsfrei ermittelt werden, ob das Enzym Cas9, das bei CRISPR als Molekülschere verwendet wird, auch tatsächlich genau die DNA an der gewünschten Stelle aufschneidet. Unter Forschern und Entwicklern von Medikamenten ist noch eine heftige Diskussion im Gange, ob es bei der gegenwärtigen CRISPR-Technologie schädliche Nebeneffekte an anderen Orten der DNA gibt (off-target activity), wodurch die DNA geschädigt anstatt repariert wird, und ob man das auch zuverlässig entdecken kann.

Die Wissenschaftler können dieses RNA-Stück (Wegweiser) so editieren, daß es eine beliebige Stelle auf dem DNA-Strang aufsucht, wo das Enzym Cas9 dann seinen genauen Schnitt macht. Die Technologie wurde auch dazu benutzt, Gene abzuschalten ('silence' genes).

Wenn die zelleigene Reparaturmaschine den DNA-Bruch reparieren will, entfernt sie ein kleines Stück von der DNA. Auf diese Weise können Forscher im Genom ganz präzise bestimmte Gene ausschalten. Damit hat man bereits das HBB-Gen repariert, das für die Bluterkrankheit β -thalassaemia kodiert.

Jennifer Doudna über Anwendungsmöglichkeiten von CRISPR

Matthew Hutson Jul 20

CRISPR ist sehr schnell in Umgangssprache und Allgemeinwissen eingegangen, und dasselbe gilt für die Erforschung der Gen-Editierungs-Mechanismen durch die führenden Gentechnologen. Jennifer Doudna, PhD, Biochemikerin an der University of California, Berkeley, war Mitautorin der entscheidenden Publikation über CRISPR, zusammen mit Emmanuelle Charpentier 2012, und Doudna fragt nun immer dringender nach dem Einfluß der CRISPR-Technologie auf den Menschen. Diese Technologie ist dabei, Landwirtschaft, Medizin und auch unser Selbstverständnis von der menschlichen Species zu verändern.

Die CRISPR-Technologie fordert zu kontroversen Ansichten heraus, denn wir haben mit ihr ein großartiges biotechnisches Werkzeug und durch seine Anwendung entstehen ethische Fragen wie "Wie sollte CRISPR verwendet werden, für was und von wem?".

Fragen dieser Art werden in Sitzungssälen und in den Gremien gestellt, die die Anträge führender Wissenschaftler auf Forschungsförderung von CRISPR-Projekten bearbeiten oder die anstehenden Patentfragen um die CRISPR-Technologie entscheiden müssen.

Jennifer Doudna hat schon kurz nach 2012 erkannt: "CRISPR ist ein großartiges Verfahren, das den Menschen schnell ermöglichen wird, den Code des Lebens zu verändern."

Zum Patentstreit Jennifer Doudna-Feng Zhang: Doudna's ursprüngliche Publikation diskutierte das CRISPR-Verfahren, mit dessen Hilfe sich Bakterien gegen Virenbefall schützen. Mit CRISPR-Cas9 können nun Forscher andere Formen von DNA gezielt verändern. Nur wenige Monate später haben 2 Forschergruppen ihre Anwendungsmöglichkeit auf eukaryotische Zellen gezeigt, aus deren Zusammenschlüssen die Metazoen (Tiere und Pflanzen) entstanden sind. Diese beiden Teams wurden angeführt von Feng Zhang, PhD, und George Church, PhD.

Sowohl Doudna als auch Zhang reichten Patentansprüche ein.

Zhang erhielt ein Patent für seine Arbeit 2014. Berkeley bezeichnete Zhangs Arbeit als Derivat von Doudna und focht das Patent von Zhang an.

2018 erhielten Doudna, Emmanuelle Charpentier und ihre Koautoren ein Patent zugesprochen. Über Berkeley's Einspruch wurde nicht entschieden.

Erstaunlich ist, daß der juristische Hickhack des Patentstreits die Arbeiten in den Labors nicht verlangsamt hat. Schon gegenwärtig werden in Labors und Kliniken CRISPR-Gen-Editierungstechnologien angewandt und getestet.

Nun hat Doudna für Medium ein Interview gegeben und sprach über Eugenics, Patente, Miesmachung und den Ursprung des Lebens.

Medium: Warum ist CRISPR so bedeutend ?

Jennifer Doudna: CRISPR ist eine Technologie zur gezielten Veränderung von Genomen mittels Rewriting DNA. Dadurch wird Forschern zum ersten Mal ermöglicht, auf relativ einfachem Wege den Code des Lebens zu verändern. Wir sind nun dazu in der Lage, krankmachende Mutationen rückgängig zu machen und DNA zu manipulieren in einem Ausmaß, wie das bisher nur schwer oder gar nicht zu erreichen war.

Medium: Sie interessieren sich seit langer Zeit für RNA, die zwar genetische Information trägt, aber manchmal als der weniger berühmte Verwandte der DNA bezeichnet wird – warum ?

Doudna: Ich bin über diese Frage erfreut, weil ich dadurch sehe, daß Sie meinen esoterischen Hintergrund anerkennen. Ich bin an RNA interessiert, seitdem ich eine graduierte Studentin gewesen bin. Ich studierte bei einem Wissenschaftler, der am Ursprung des Lebens interessiert war. Eine seiner Theorien besagte, daß es eher die RNA als die DNA gewesen ist, die die genetische Information hervorbrachte und die Biochemie für die Evolution des Lebens bis hin zu den heutigen Lebensformen. Von dieser Idee bin ich seitdem total fasziniert.

Medium: Sie haben von Ihren esoterischen Motiven gesprochen, die Sie letztlich zu CRISPR geführt haben. Sie erkannten das Verteidigungssystem von Bakterien gegen Virenbefall, das Ihnen zuerst als etwas obskur erschien. Wann erkannten Sie die so weite Anwendungsmöglichkeit für CRISPR ?

Doudna: Als wir (Doudna und Charpentier) erkannten, daß das ein Verfahren war, das sich in Bakterien für den örtlich genau definierten Zugriff auf das eingedrungene Virus entwickelt hatte, und als wir dann verstanden hatten, wie das funktionierte. Wir erkannten sofort, daß dies ein sehr wertvolles Verfahren zum Aufschneiden von DNA an genau definierten vorgegebenen Orten war, auch auf Genomen von Bakterien.

Medium: Erscheint es als abartig, daß Menschen von Bakterien lernen können ?

Doudna: Es amüsiert mich, aber wenn wir über die Jahrzehnte der biologischen Forschung zurückblicken, haben wir etliche Technologien von Bakterien übernommen. Alles was wir über das Klonen von DNA-Stücken und das DNA-Sequenzieren wissen, kommt von Bakterien, und das betrifft besonders die Moleküle, die wir in Bakterien gefunden haben.

Medium: CRISPR wird ausgelobt als zukünftiges Werkzeug zur Heilung von Krankheiten. Beteiligen Sie sich an solchen Forschungen ?

Doudna: Es herrscht eine sehr verbreitete Begeisterung vor über die klinischen Anwendungsmöglichkeiten für Gen-Editing-Technologien auf der Basis von CRISPR-Cas9. Als Beispiel kann man die Möglichkeiten zur Änderung von DNA anführen zur Korrektur von mutationsbedingten Krankheiten wie bei Chorea Huntington und Sichelzellenanämie. Gegenwärtig haben wir noch mit dem Problem zu kämpfen, diese im Labor sehr gut funktionierenden Technologien zur erfolgreichen klinischen Anwendung zu bringen. Ich bin der Meinung, daß die Probleme weniger an der Editierungstechnologie liegen, sondern eher mit der gezielten Behandlung bestimmter Körperpartien und der objektiven Messung der Ergebnisse.

Medium: Wann wird es zu erfolgreichen klinischen Anwendungen kommen ?

Doudna: Die Entwicklungen verlaufen sehr schnell, so daß vermutlich schon in den nächsten 3 Jahren klinische Versuche zur DNA-Editierung von Blut oder bei den Augen erfolgen werden, weil sie besser verlaufen als bei bisherigen konventionellen Methoden. Es mag sein, daß schon vor 2020 klinische DNA-Editierung erfolgreich angewendet wird.

Medium: Mit solchen Möglichkeiten kann Geld verdient werden. Es gibt bereits eine ganze Menge von Startups und Firmen, die mit diesen Technologien arbeiten. Was ist Ihre Sicht auf die kommerzielle Entwicklung ? Gibt es dafür zuwenig oder zuviel Geld ?

Doudna: Es gibt hier aus guten Gründen ein großes kommerzielles Interesse. Besonders die Technologie CRISPR-Cas9 wird immer mehr zur Arbeitsbasis von Firmen werden. Die Hindernisse kommen aus einer anderen Ecke, und zwar von Gesetzgebung und öffentlicher Akzeptanz von CRISPR her.

Medium: Es gab in diesem Jahr eine große Aufregung, als vermutet wurde, daß CRISPR das Krebsrisiko erhöht. Sind Sie deswegen besorgt ?

Doudna: Es ist schon lange bekannt, daß das Aufschneiden der DNA in einer Zelle Reparaturmechanismen der Zelle aktiviert, die zu DNA-Beschädigungen an anderen Genomstellen führen können. Was wir hieraus besonders zu lernen haben ist, bei unserer Forschung vorsichtiger zu sein.

Wir gehen unsere Forschung zum Erkennen der Naturzusammenhänge schon mit einer gewissen Ehrfurcht vor den Wundern dieser Welt an.

Medium: Haben Sie Ratschläge für unsere Leser dafür, nicht zu euphorisch oder nicht zu ängstlich zu sein ?

Doudna: Manchmal habe ich den Eindruck, daß alle paar Wochen eine Publikation erscheint, die auf neue Gefahren des Genom Editings und insbesondere von CRISPR hinweist, was in Forschung und Industrie ein großes Echo hat und kurzfristig die Börsenkurse von mit CRISPR arbeitenden Firmen drückt. Es ist darauf hinzuweisen, daß rund um den Globus Tausende von Forschern mit CRISPR arbeiten, so daß letztlich alles doch genau überprüft wird. Viele dieser negative Meldungen werden aufgepuscht.

Medium: Damit haben Sie die Notwendigkeit dafür betont, daß die Öffentlichkeit sowohl neugierig als auch skeptisch sein soll.

Doudna: Klar. Wenn wir als Wissenschaftler mit einer gewissen Ehrfurcht die Wunder dieser Welt erforschen, müssen wir immer ein gesundes Maß an Neugier und Skepsis aufbringen. Dafür sind wir wissenschaftlich ausgebildet worden und deshalb lieben wir die Wissenschaft. Wir müssen unsere eigenen Annahmen und die anderer Forscher immer wieder neu hinterfragen und überprüfen. Wir alle beginnen unsere Arbeit und auch unser Leben mit Vorurteilen und Annahmen und müssen darum stets fragen, ob wir bei unseren Arbeiten gegenwärtig irgendwie falsch laufen.

Medium: Anfänglich haben Sie sich sehr heftig gegen die Anwendung von CRISPR auf Embryos gewehrt, weil Sie Eugenik befürchteten (– sogar mit einem Aufruf zu einem Moratorium kurz nach der Entdeckung von CRISPR 2012 – Anmerkung des Übers.). Warum haben Sie Ihre Meinung geändert ?

Doudna: Als ich zuerst mit der Idee der Anwendung von CRISPR auf menschliche Embryos konfrontiert wurde, bekam ich einen Schauer, weil ich an das ganze Spektrum von eugenischen Handlungen denken mußte. Gerade weil die Technologie CRISPR-Cas9 so leicht anzuwenden ist, erfordert sie keine großen Forschungsgelder oder neuartige

langfristige Studien, und genau das machte mich besorgt, daß man leichtfertig CRISPR auf Embryos anwenden und das sogar Eltern zum Editieren des Genoms ihres zukünftigen Kindes in einer Klinik anbieten würde. Ich hielt das für sehr gefährlich, solange diese Technologie noch nicht genau überprüft war und lehnte ihre Anwendung ab, solange sie nicht in der Öffentlichkeit eine breite Zustimmung gefunden hatte. Zwischenzeitlich ist klar geworden, daß CRISPR für uns ein wertvolles Werkzeug dafür ist, den Lebensweg von Kindern erheblich zu erleichtern, wenn man in Eiern, Spermien und Embryos (germline oder Keimbahn) alle krank machenden Mutationen aus dem Genom entfernt.

Medium: Haben Sie schon von Eltern gehört, die bei ihrer Familienplanung diese Technologie einsetzen wollen ?

Doudna: Ja, und zwar ziemlich oft. Ich fühle mich immer sehr betroffen, wenn ich sehe, wie genetische Defekte das Leben von Kindern und Erwachsenen verdüstert.

Medium: Welche anderen Anwendungen von CRISPR haben Sie am meisten beeindruckt ?

Doudna: Die jetzt damit gewonnene Fähigkeit, in einem einzelnen Experiment zahlreiche gezielte Änderungen am Genom einer Pflanze anzubringen. Es ist für die akademische Forschung und kommerzielle Anwendung sehr wichtig, daß man jetzt relativ schnell Pflanzen neue Eigenschaften geben kann. Ich will auch noch ein weiteres Forschungsgebiet anführen, was aber jetzt die Zweibeinigkeit von höheren Tieren betrifft. Wir konnten sich die Zweibeinigkeit entwickeln ? Wissenschaftler untersuchen gerade in einer Reihe von Experimenten Nagetiere, die entweder zwei- oder vierbeinig sind, sich aber sonst ähneln. Z.B. überträgt man mittels CRISPR Gene von zweibeinigen Nagetieren in 4-beinige zur Lösung der Frage, was erforderlich ist, damit ein Tier zweibeinig ist. Das ist schon eine faszinierende Möglichkeit zur Gen-Editierung zur Erforschung einer sehr wesentlichen Eigenschaft des Menschen, die wir bisher von der genetischen Sicht her nicht verstehen.

Medium: Diese Sichtweise erscheint als etwas eingeschränkt, wenn wir bedenken, wie komplex die Vorgänge beim zweibeinigen Gehen sind, und das kann man kaum durch Änderung einiger weniger Gene erreichen.

Doudna: Wir stehen hier vor der Frage, was eine solche komplexe Fähigkeit ermöglicht. Es ist klar, daß es nicht nur ein Gen ist. Es können mehrere oder viele Gene sein, und es kann auch etwas sein, was gar nicht die DNA-Sequenz betrifft, sondern den Weg, wie die im Genom enthaltene genetische Information interpretiert wird (Epigenetik). Ich denke schon, daß diese Fragen sind, die mittels CRISPR-Technologie gelöst werden können.

Medium: Ich traue mich nicht, Sie über den gegenwärtigen Stand in Ihrem Patentstreit zu befragen, weil Sie darüber ungern sprechen. [Anmerk. des Editors: Doudna sollte auf Verlangen ihres PR-Handlers nicht darüber befragt werden.]

Doudna: Das ist mein bevorzugtes Thema.

Medium: Allgemein betrachtet, können Forscher von den Patentverleihungsinstitutionen zu leicht übervorteilt werden ? Und wie können Forscher besser darin unterstützt werden, sich im Dschungel der Patentrechte zurechtzufinden ?

Doudna: Das verläuft nicht immer gut, weil das Patentrecht und die zuständigen Institutionen sehr komplex sind. Ich wünschte, es gäbe eine einfache Beratung dafür. Ich blicke noch nicht durch, aber ich bin am Lernen und mache dabei Fortschritte. Die Forscher sollten auf jeden Fall mehr Hilfe von den Universitäten bekommen, etwa in der Art, daß sie Personal dafür ausbilden, uns Wissenschaftler in solchen Fragen besser zu beraten.

Medium: Mit wem würden Sie am liebsten arbeiten ?

Doudna: Ich hatte die Gelegenheit, Mitchel Berger zu treffen, einen der besten Neurochirurgen. Er operiert meistens Patienten mit Gehirntumoren, und er hat auch den Vizepräsidenten Joe Biden operiert. Wir begannen unsere Diskussionen über die Möglichkeit, Genom Editing auf das Gehirn anzuwenden und damit Gehirntumore zu behandeln. Das führte zu einer sehr produktiven Zusammenarbeit mit vielen Wissenschaftlern von der UC Berkeley und der UCSF. Es gibt jede Menge an Wissenschaftlern und auch an Ärzten in Kliniken, die täglich ihre Forschungen an vielen Patienten mit mehr Genom Editing oder mehr Engineering betreiben. Wie schaffen wir es, Moleküle in das Gehirn zu transportieren ? Sie arbeiten alle in einer produktiven Partnerschaft zusammen, was ich als unglaublich aufregend ansehe.

Medium: Sie begannen mit der Untersuchung von Molekülen und jetzt studieren Sie Gehirne, Gesellschaft und Gesetze. Was hat sie an den neuen Wegen am meisten fasziniert ?

Doudna: Ich liebe vor allem die wissenschaftliche Grundlagenforschung, und dazu gehört auch, daß ich mich für grundlegende Fragen der Biologie interessiere, für die noch niemand eine Antwort gefunden hat. Ich begeistere mich aber auch für die Zusammenarbeit mit Neurochirurgen und Kollegen, die Forschungen für die Landwirtschaft betreiben. Vermutlich bin ich an zu vielen Forschungsrichtungen interessiert.

Medium: Wie sehen Sie die Zukunft von CRISPR ? Was begeistert Sie da am meisten ?

Doudna: Vor allem die Art und Weise, wie das menschliche Genom die Entwicklung des Menschen von der Blastula über die Zustände Embryo, Fötus, Baby und Kleinkind zum Erwachsenen steuert und auch die ganze Verhaltensweise der Menschen, und was man alles mit Genom Editing erreichen kann. Wird es z.B. irgendwann möglich sein, daß man mit einem Kind mit genetisch bedingter Krankheit zum Arzt geht, seinen Genom sequenzieren läßt, daraus die Ursache für die Krankheit erkennen und sie auch heilen kann ? Diese Möglichkeit zur echten Hilfe beim Kind muß doch begeistern und dabei möchte ich gerne mithelfen.

Vorausschau für die Zeitschrift Future Human

Babies mit 3 Elternteilen (Three-person babies), extremes Biohacking, Außenstationen auf dem Mars, den Tod überwinden (Cheating death), die Wandlung der Lebensprinzipien durch unsere Forschung (The changing nature of life as we know it), die zukünftigen und nächsten faszinierenden oder erschreckenden Entwicklungen ...

Future Human erforscht die erstaunlichen Fortschritte in Wissenschaft, Technik, Gesellschaft und Medizin unserer Zeit, wie sie uns umgeben und wie wir mit ihnen leben.

Zu Zielen und Terminologie beim Bioengineering

Synbio-Forscher erschaffen Organismen zur Herstellung benötigter Materialien auf saubererem und grünerem Wege

James Mitchell Crow, Jeffrey Phillips.

In Zukunft könnten synthetische Quallen in Gewässern toxische Substanzen neutralisieren, Hefeklumpen könnten ökofreundliche Plastik und Treibstoffe aufnehmen, Viren könnten zu Krebskillern programmiert werden und elektronische Neuheiten (Gadgets) könnten sich selbst reparieren wie lebendige Organismen.

Willkommen in der Welt der synthetischen Biologie (Synbio), in der die Möglichkeiten nur durch die Vorstellungskraft begrenzt werden. Die Synbio-Forscher sehen das Leben nicht als Mysterium, sondern als Machine an, das bei entsprechender Ausstattung die globalen Probleme um Gesundheit, Energie und allgemeine Versorgung lösen kann.

Man verwendet das Baukastenverfahren. Forscher können online DNA-Stränge bestellen, so wie Bastler elektronische Bauteile bei eBay beziehen können. Arbeitsfähige Komponenten werden in Bestandslisten für standardisierte Biologische Parts geführt. Alle Beteiligten sind hochmotiviert und zur Zusammenarbeit und zum Datenaustausch bereit.

Biologie

John Craig Venter gehört zweifellos zu den erfolgreichsten Synbio-Forschern. 2010 hat sein Team die erste synthetische Lebensform erschaffen – eine synthetische Kopie von dem Rinder-Bakterium *Mycoplasma mycoides*, bezeichnet als JCVI-syn 1.0. Sein Genom wurde am Computer entworfen, zusammengebaut in einer Testeinheit und in ein entkerntes Bakterium eingesetzt. Seine Schöpfer kodierten ihre Namen in die DNA-Sequenzen zusammen mit dem Text von James Joyce: "To live, to err, to fall, to triumph, to recreate life out of life." Damit wollte man den Quantenphysiker Richard Feynman kopieren: "Was ich nicht erschaffen kann, verstehe ich auch nicht."

Venters Forschungen waren in vielerlei Weise wegweisend. Er hat schon 2001 das menschliche Genom vollständig entschlüsselt. 2007 hat er als erster Mensch seinen eigenen Genom vollständig sequenziert.

2016 gab er eine Antwort auf die Frage nach der Bedeutung von Leben. Das war 473 – zumindest für *Mycoplasma mycoides*. Das ist die Mindestanzahl für die Gene, die das Bakterium zum Überleben benötigt, und Venter's Team entdeckte diesen Sachverhalt, als es

JCVI-syn 1.0 zur Herstellung von JCVI-syn 3.0 verkleinerte. Die abgespeckte Lebensform hatte halb so viele Gene wie ihr Vorgänger.

Venter denkt ungeheuer praktisch und projektbezogen. Er denkt an eine abgespeckte Lebensform als Ausgangspunkt zur Herstellung sehr nützlicher Dinge. Sie muß nur die richtigen paar Gene haben und man kann mit ihr über eine ökologisch arbeitende mikrobielle Fabrik zur Herstellung von Medikamenten, Biotreibstoff oder künstliches Fleisch verfügen.

Solche schöne Versionen werden in einer Welt, in der sich Menschen schon durch leicht gentechnisch veränderte Feldfrüchte (GM crops) erschreckt fühlen, ungern gehört, aber Synbio-Forscher sind optimistisch, denn sie arbeiten emsig daran, die Öffentlichkeit für sich zu gewinnen mittels ihrer Vision, eine schönere, grünere und stabilere Welt zu erschaffen.

Claudia Vickers, die ein Synbio-Labor an der University of Queensland leitet und die CSIRO's-Plattform im Wert von 30 Millionen US\$ für Synthetic Biology Future Science verwaltet: "Die Synbio-Forschung legt viel Wert auf Solidität."

Ian Paulsen, dessen Labor an der Macquarie University in Sydney ist und am globalen Synthetic-Yeast-Projekt arbeitet: "Ich behaupte, daß die Gemeinschaft der Synbio-Forscher die ist, die ethisch am verantwortlichsten orientiert ist."

Auf dem Gebiet der Synbio erhält das Genetic Engineering die meiste Aufmerksamkeit, denn damit kann man Golden Rice synthetisch so konstruieren, daß man damit Vitamin A herstellen kann. Genetic Engineers haben historisch eine enge Verbindung mit Organismen.

Der polnische Genforscher Waclaw Szybalski auf einer Tagung 1973: "Wir sind bisher in der beschreibenden Phase der Mikrobiologie ... Aber die wirkliche Herausforderung beginnt, wenn wir in die synthetische Phase eintreten ... Wir werden dann neue Steuerungselemente entwickeln und diese neue Module in existierende Genome einfügen oder wir werden vollständig neue Genome entwickeln." Er sagte voraus, daß man einst neue Organismen erschaffen könne.

Kann George Church bis 2030 die Altersumkehr erreichen ?

2.7.2018 by Lindsey Jordahl

Der US-amerikanische Genetiker, Biotechnologe und Synbio-Spezialist George Church arbeitet als

- Professor of Genetics an der Harvard Medical School und
- Professor of Health Sciences and Technology an Harvard and MIT

und gehört seit einigen Jahren zur absoluten Spitzenklasse in der Forschung auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie (Synbio).

George Church ist Mitglied der National Academy of Sciences, fungiert als Berater für etliche Synbio-Start-ups und leitet die Synbio-Forschung am Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering, das er selber mitgegründet hat. Er ist Autor von Hunderten von Publikationen (papers), hält 60 Patente und ist Verfasser des populärwissenschaftlichen Buches "Regenesis" von 2012. Das ist eine erstaunliche Lebensleistung, wenn man bedenkt, daß auch für ihn der Tag nur 24 Stunden hat.

In der Vergangenheit hat George Church sich durch viele wissenschaftliche Beiträge ausgezeichnet, wozu die Mitarbeit an HUGO von 1994 bis 2004 gehört.

Gegenwärtig arbeitet er daran, bei Hunden den Altersprozeß umzukehren, und das vielleicht schon bis 2020, und würde man so etwas von einem durchschnittlichen Wissenschaftler hören, würde man das als unerfüllbare Angeberei abtun, aber bei dem hochdekorierten Professor George Church kann man das für bare Münze nehmen.

In einem Interview mit Elysium Health's Endpoints sagte George Church: "Wir werden wahrscheinlich in den nächsten paar Jahren gentechnisch veränderte Hunde haben, deren Altersprozeß verlangsamt ist. Liegt das vor, kann man einige Jahre später entsprechende Experimente am Menschen machen. Die Altersumkehr beim Menschen könnte dann bis 2030 geleistet sein."

George Church äußert sich auch dazu, wie diese Altersumkehr aussehen wird: "Wir definieren Biomarker zur Feststellung der Fortschritte zur Verjüngung, und diese können molekularer, physiologischer oder anderer Art sein – wir arbeiten noch daran. Wir messen

die körperliche Konstitution, Gedächtnisleistung, Widerstandsfähigkeit gegen Krankheiten (Immunabwehr), das Aussehen des Tieres und sein allgemeines Erscheinungsbild.“

Auf die Frage, ob das Sterben der Alten nun eine Sache der Vergangenheit ist, meint George Church: “Die Menschen werden beim Fortschritt der KI (AI) in Konkurrenz mit superintelligenten Maschinen kommen und es ist darum notwendig, daß sich die Menschen mittels Human Enhancement im Sinne von Nick Bostrom entsprechend aufrüsten. Ein großes Problem ist, daß wir Menschen auch superintelligente Maschinen nicht in Ethik, Diplomatie, kreativem Denken oder Zukunftsforschung unterrichten können, und auch wenn wir in eine superintelligente Maschine kein Bewußtsein einbringen können, dann können wir sie dennoch auf dem Gebiet der Altersumkehr für uns arbeiten lassen.“

Empfohlen werden die Bücher von John Craig Venter und George Church sowie das Buch von Nick Bostrom “Superintelligence“ von 2014“.

Über George Church und Longevity können Sie sich auch auf Facebook informieren.

Altersumkehr bei Hunden und Menschen

Antonio Regalado 9.5.2018

Ein kleines Harvard-Startup will das Altern von Hunden umkehren und später auch beim Menschen

George Church: Ein Mensch kann 130 Jahre alt werden im Körper eines 22-Jährigen.

Der sehr einflußreiche Forscher auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie Professor George Church von Harvard Medical School und MIT ist Mitbegründer vom Startup Rejuvenate Bio mit Sitz in Harvard, das Hunde mittels Gentherapie verjüngen will.

Church: Hunde sind nicht nur die besten Freunde des Menschen, sondern eignen sich auch sehr gut dazu, um Gentherapien zur Verhinderung des Alterns auf den Markt zu bringen.

Die Forschergruppe beginnt ihre Tests an Beagles und will sie verjüngen, indem sie neue DNA-Instruktionen in ihre Körper bringt. Wenn das gelingt, will er das auch beim Menschen machen und selber einer der ersten Freiwilligen sein.

Rejuvenation Bio betont, daß es relativ leicht ist, Dossiers über klinische Studien über Hunde von der FDA (Food and Drug Administration) zu erhalten, viel leichter und schneller als bei Studien über Menschenversuche.

Seine Pläne zur Altersumkehr orientieren sich an wichtigen Ergebnissen, die man bei einfachen Organismen wie *C. elegans* worm und Fruchtfliege gewonnen hat: Man hat die Expression bei bestimmten Genen (tweaking) geändert. Durch Tweaking ihrer Gene kann ihre Lebenszeit auf das Doppelte und mehr verlängert werden.

Andere Forschungen haben gezeigt, daß mit Bluttransfusionen bei alten Mäusen mit Blut von jungen Mäusen manche Biomarker auf junges Niveau zurückgesetzt werden können.

Church: “Wir haben viele Versuche mit Mäusen gemacht, gegenwärtig arbeiten wir mit Hunden und dann gehen wir zu Menschen über.“

Manche Versuche zur Lebensverlängerung durch Gentherapie fanden an 4 Beaglen in der Tufts Veterinary School in Boston statt.

Die MIT Technology Review stellte nach gründlichen Recherchen das Startup Rejuvenate Bio zur Lebensverlängerung vor mit einem geschätzten Markt für Haustiere von 72 Milliarden US\$ pro Jahr. Die MIT Review stützte sich dabei auf Publikationen, Patentanspruch von Harvard, Interviews mit Investoren und Hundezüchtern und auf öffentliche Äußerungen der Gründer.

Church: “Hunde sind für Gentherapien zur Lebensverlängerung sehr geeignet, weil sie dem Menschen nahestehende komplexe Organismen sind und ihre Halter dazu bereit sind, für ihre Hunde Gentherapien zu bezahlen. Wir machen zuerst Versuche mit Hunden, weil die FDA dann viel schneller die benötigten Genehmigungen erteilt, und wenn die erfolgreich sind, werden wir mit dieser Gentherapie als Produkt auf den Markt gehen, und dann werden wir Versuche mit Menschen machen.“

Noah Davidsohn, Daniel Oliver, David Frei: Hundebesitzer sollten in einen Fund einzahlen, mit dem Studien zur Verjüngung von Haustieren bezahlt werden.

Die Gentherapien zur Lebensverlängerung werden zu einem entsprechenden Markt führen und Investoren für entsprechende Firmen anlocken. Es wird sicher gelingen, mittels

Synthetischer Biologie und Biotechnologie den Sieg über die Altersprozesse zu erringen, aber man kann noch sagen, wann das geschieht.

David Sinclair, Harvard-Biologe im Labor von Church: "Die Verlängerung des Lebens ist die großartigste Sache des 21. Jahrhunderts."

Die Firma Rejuvenate Bio hat sich mit Investoren zusammengetan und die Unterstützung des US Special Operations Command gewonnen zur Verbesserung (Enhancement) von Militärhunden mittels biotechnischer Verfahren.

Harvard ist bemüht, ein weitläufiges Patent zu erhalten auf gentechnische Hilfsmittel zur Kontrolle der Altersprozesse bei vielen Tierarten, darunter Kühe, Schweine, Pferde, Katzen, Hunde und Ratten.

Rejuvenate will zuerst versuchen, bei Spaniels und Dobermanpinschern Herzkrankheiten (heart ailments) rückgängig zu machen und die Gewißheit zu bekommen, daß diese Verfahren auch beim Menschen zum Erfolg führen werden.

Die Versuche in Labors haben durchaus Hinweise darauf gegeben, daß das Altern durch Gentherapie rückgängig gemacht werden kann. So können z.B. Gentechniker jede eukaryontische Zelle eines Metazoons so zurückprogrammieren ("reprogram"), so daß diese alte Zelle zu dem jugendlichen Zustand zurückkehrt, wie man ihn in Embryos findet.

Das Problem liegt aber in der großen Anzahl von Zellen in einem Säugetier, in dem Billionen von Zellen in einem Organismus harmonisch zusammenarbeiten.

J. Pedro de Magalhães, University of Liverpool, wartet mit seinem Team eine Datenbank für mit Langlebigkeit verbundenen Genen: "Es wird noch lange dauern, bis wir das Altern eines Säugetiers im Ganzen umkehren können".

2015 hat Church, der das Mammut wieder auferstehen lassen will, in seinem großen Labor damit begonnen, die Verjüngung von Mäusen mittels Gentherapien zu versuchen, und zwar mit Technologien, die neuartiger sind als CRISPR.

Die Verfahren der Gentherapien funktionieren so, daß man DNA-Sequenzen in einen Virus einbringt und diese genveränderten Viren in die Zellen von Tieren einsetzt.

Im Harvard-Labor hat man diese Methode dazu verwendet, um die Gen-Aktivität in alten Mäusen (sowohl bei Vergrößerung als auch bei Verringerung) so zu beeinflussen, daß bestimmte Moleküle zu Zuständen kommen, die man sonst nur bei jungen und gesunden Tieren vorfindet.

Die Harvard-Gruppe um Rejuvenate Bio arbeitet in ihrem Labor mit einem Paket von 60 Gentherapien, die sie an alten Mäusen testet, wobei sie auch verschiedene Gentherapien kombiniert.

Sie plant nun einen wissenschaftlichen Bericht über Techniken zur Lebensverlängerung bei Nagetieren, und zwar durch Gentherapien an 2 Genen, die für Altersverfall und Krankheiten wie Herz- und Nierenversagen, Fettleibigkeit und Diabetes anfälliger machen.

George Church will tatsächlich auch versuchen, beim Menschen die Altersprozesse rückgängig zu machen: "Man muß erreichen, daß ein Mensch im Alter von 130 Jahren den Körper eines 22-Jährigen hat." Das deckt sich genau mit Zielen von Craig Venter (s.u.).

Im Silicon Valley finden solche Ideen in mehrfacher Hinsicht bei Milliardären Gehör, und zwar aus rein persönlicher Sicht der einzelnen alternden Menschen heraus und als Riesengeschäft, das die Gesellschaft umkrempeln kann.

Davidsohn sagte den Investoren, daß man mittels Gentherapien eines Tages die biologische Uhr des Menschen kontrollieren und dem Menschen einen Körper geben kann, der dem eines normalen Menschen beliebigen Alters entspricht.

Die neue Firma Rejuvenate Bio hat Hundezüchter, Ethiker und Tierärzte kontaktiert in Fragen zu Verjüngung und Verlängerung der Lebenszeit. Man will zuerst auf dem Markt der Haustiere Fuß fassen, denn die US-Amerikaner geben zusammen im Jahr 20 Milliarden US\$ aus für Tierarztrechnungen – und dann geht man zu Menschen über.

Rejuvenate Bio hat sich an Besitzer von Schoßhunden mit Namen Cavalier King Charles Spaniels gewendet, um sie für Gentherapien für ihre Tiere zu interessieren, denn die Hälfte dieser winzigen Hunde fällt um das Alter von 10 Jahren Herz- und Kreislaufkrankungen (heart ailment, mitral valve disease) zum Opfer.

Davidsohn hat zur Behebung von Herzfehlern bei Mäusen eine Gentherapie verwendet, die ein bestimmtes Protein blockiert (TGF-beta), das die Funktion eines Hauptschalters hat bei den Krankheiten, die Herzventile verengen, verdicken, verformen, und dasselbe passiert bei Hunden.

Davidsohn und Oliver konnten in Chicago etliche Tausend US\$ für entsprechende Versuche einsammeln. Tatsächlich haben solche Vorhaben bei Patty Kanan, Präsident vom American Cavalier King Charles Spaniel Club, viel Interesse gefunden. Die Werbetrommel von Rejuvenate Bio läuft also in den USA auf vollen Touren, aber es gibt auch viel Skepsis bei potentiellen Geldgebern. Church versichert den Hundebesitzern, daß die Altersumkehr faktisch ist und die Hunde tatsächlich verjüngt werden.

Die Altersumkehr bei Hunden ist dann kontraindiziert, wenn die verjüngten Hunde ihre alternden Besitzer überleben. Das wurde den Gründern von Rejuvenate Bio von Lisa Moses im Rahmen einer Podiumsdiskussion in New Haven deutlich gemacht, wo auch Philosophen und Ethiker teilnahmen. Lisa Moses ist eine Tierärztin, die mit Harvard Medical School zusammen arbeitet. Dieser Einwand zeigte wieder einmal deutlich, daß neue Technologien sicher segensvoll sein können, aber mit Bedacht angewendet werden müssen, um eventuelle schlimme Begleiterscheinungen zu verhindern.

Lisa Moses wies auch darauf hin, daß Haustiere völlig unter Gewalt und Macht ihrer Besitzer leben und daß die Besitzer sorgsam abwägen müssen, ob sie mit ihren Tieren experimentieren lassen. Sie wies ferner darauf hin, daß zwar viele Leute dazu bereit sind, ihre alternden oder kranken Tiere von Tierärzten behandeln zu lassen, aber genau das wäre in vielen Fällen für das Tier eben nicht das Beste.

Matt Kaeberlein, ein Forscher an der University of Washington, im Rahmen einer Studie mit Namen Dog Aging Project, bei der man das Medikamena Rapamycin testet, ob es das Leben von Hunden verlängert: "Die Bemühungen zur Lebensverlängerung bei Tieren kann auch negative Folgen haben, die man in der Öffentlichkeit diskutieren sollte, und das betrifft mögliche Nebenwirkungen. Wenn man ein Gen ändert, welches verantwortlich für Herzschäden ist, dann könnte das Herz heilen, allerdings unter noch schädlicheren Nebenwirkungen bei anderen Organen. Ferner: Wenn die genetischen Änderungen nicht das bewirken, was sie sollten – was geschieht mit diesen Hunden ?"

Insgesamt gesehen ist es bewundernswert und sehr beruhigend, daß Leute sich solche Gedanken machen und auch gehört werden.

Die Leitidee ist aber richtig, nämlich daß das US-amerikanische Start-up Rejuvenation Bio Verjüngung, Altersumkehr und Lebensverlängerung bei Menschen erreichen will.

Man versucht das zuerst bei Hunden, weil

- man Dossiers über klinische Studien über Hunde von der FDA (Food and Drug Administration) viel leichter und schneller erhalten kann als über Studien über Menschen und
- viele Hundebesitzer dazu bereit sind, für ihre Lieblinge zu zahlen, und mit diesem Geld werden die Vorbereitungen für den Übergang der Tests auf Menschen bezahlt.

Gentherapie ist eine therapeutische Technik, bei der ein neues Gen in eine Zelle verbracht wird, um eine Krankheit zu heilen. Diese Methode ermöglicht, Gene zu ändern oder zu ersetzen oder seine Expression zu ändern. Gegenwärtig verwendet man Gentherapien zur Behandlung von Krankheiten wie Krebs oder Bluterkrankheit.

Das Dog Aging Projekt (DAP) von Dr. Matt Kaeberlein

Nicola Bagalà May 28, 2018

Die Forschungsgruppe von Dr. Matt Kaeberlein forscht seit einigen Jahren an Verfahren zur Lebensverlängerung bei Hunden und Katzen, um sie später auch beim Menschen anzuwenden. In Sicht auf den Fortschritt in Gerontologie (geroscience) in den letzten Jahren schätzt Dr. Kaeberlein, daß er und sein Team bereits in naher Zukunft den Alterungsprozeß bei Hunden und Katzen verlangsamen können, gestützt auf die Testverfahren bei Mäusen und Ratten.

Das Team wird geleitet von Dr. Kaeberlein, Professor der Pathology, Adjunct Professor von Genome Sciences und Oral Health Sciences an der Universität von Washington in Seattle, und in seinem Team arbeiten

- Dr. Daniel Promislow, Professor von den Departments für Pathology und Biology an der Universität von Washington in Seattle,
- Dr. Kate Crevy, Associate Professor für Small Animal Internal Medicine an der Texas A&M University's College für Veterinary Medicine
- Dr. Tammi Kaeberlein, Forscher am Department für Pathology an der Universität von Washington in Seattle,
- Dr. Silvan Urfer, Veterinär und Senior Fellow am Department für Pathology an der Universität von Washington in Seattle und
- Kelly Jin, ein post doc (doctoral student), der gerade für seinen Ph.D. in Molecular Medicine and Mechanisms of Disease an der Universität von Washington in Seattle arbeitet.

Das Team ist davon überzeugt, daß die Verlängerung der Lebenszeit von Haustieren nicht nur gut für sie selber ist, sondern auch für uns Menschen als ihre Halter. Wir alle wollen mit unseren Lieben ein längere Zeit unseres Lebens verbringen, und zu diesen zählen auch unsere Haustiere.

Das Team beabsichtigt eine Longitudinal-Studie über das Altern von Hunden und führt bereits eine Teststudie an Hunden mit Vergabe von Rapamycin durch, und deren Phase 1 ist gerade beendet worden. Rapamycin ist ein mTOR-Pathway-Inhibitor. Dr. Kaeberlein holte vor etwa 5 Jahren in sein UW Healthy Aging and Longevity Institute Daniel Promislow von der Universität von Washington in Seattle, der seit kurzer Zeit an einem NIH-Forschungsprojekt zur Erforschung der genetischen und körperlichen Ursachen für das Altern von Hunden arbeitete. Nach etlichen Diskussionen beschlossen sie, nicht nur das Altern von Hunden zu studieren, sondern auch Verfahren zu erforschen zur Verlangsamung des Alterns oder gar zur Umkehrung des Alterungsprozesses (Altersumkehr) zu entwickeln. Dabei stützten sie sich auf Modelle zur Erhöhung von Lebensspanne und Gesundheit von Nagetieren.

Dr. Kaeberlein entschied sich für den Einsatz von Rapamycin, weil es das am meisten erforschte und effektivste pharmakologische Medikament zur Lebensverlängerung bei Mäusen ist, und man beginnt am besten damit bei Mäusen im mittleren Alter.

Nach etlichen Studien zur Verwendung von Rapamycin bei Hunden wurden faktische klinische Tests an Hunden beschlossen und ein solches Projekt auf einer Konferenz in Seattle 2014 vorgestellt.

Dr. Kaeberlein startete das Projekt mit seinem Team, das damals aus Promislow, seiner Frau und der Veterinärin Kate Crevy bestand. Tammi erstellte die Webseite und Dr. Kaeberlein widmete sich der Beschaffung von Forschungsgeldern für Phase 1 mit Tests der Vergabe von Rapamycin an Hunde.

Die Phase 1 umfaßte eine Testserie der Vergabe von Rapamycin über 10 Wochen an Hunde mit streng wissenschaftlicher statistischer Durchführung (randomized, double-blind, placebo-controlled study). Das Ergebnis der Studie war so positiv wie man das gehofft hatte.

Wichtig war, daß sich keine negativen Seiteneffekte oder Nebenwirkungen bei den Hunden zeigten, die Rapamycin erhalten hatten, wohl aber zeigten sich statistisch signifikante Verbesserungen bei zwei von drei Messungen von altersbedingten Herzfunktionen.

Gegenwärtig werden für Phase 2 der Rapamycin-gestützten Tests die Hunde angemeldet.

Diese Versuchsserie wird von der Donner Foundation gefördert und läuft für 1 Jahr. Auch hier wird wieder zusätzlich der Einfluß von Rapamycin auf Herzfunktionen, kognitive Funktionen und Aktivität (Lebhaftigkeit der Hunde) gemessen.

Abhängig von der NIH-Forschungsförderung können wir die Anmeldung der Hunde für die DAP-Longitudinal-Studie und Phase 3 der Rapamycin-gestützten Tests bis Ende 2018 oder Frühjahr 2019 starten. In 3 bis 4 Wochen werden wir über die Einzelheiten der Forschungsförderung Bescheid erhalten. Man meldet seinen Hund auf der Webseite www.dogagingproject.com des Dog-Aging-Projekts an für

- Longitudinal Study of Aging (zugänglich für Hunde jeder Rasse, jeden Alters und jeder Größe) oder
- Rapamycin Intervention Trials (zugänglich nur für gesunde Hunde, mindestens 6 Jahre alt und mit mindestens 18 kg Gewicht).

Gegenwärtig verwendet man noch wegen der Begrenzung des Budgets als Medikament nur Rapamycin, es gibt aber Überlegungen zu einem begleitenden Testprogramm mit weiteren

Medikamenten, die man von der Gerontologie her kennt und wo man das auch verantworten kann. Dazu könnten gehören: NAD+ Precursor, Metformin, Acarbose, Deprenyl, 17 α -Estradiol, Spermidin und NDGA.

Jeder Hundebesitzer kann schon heute selber seinem Hund NAD+ Precursor oder Rapamycin geben, wenn er sich an die Vorgaben hält. Nach unseren Berechnungen bedarf es 3 Jahre Behandlung bei einem Hund von etwa 6 Jahren Alter und zulässiger Größe, damit seine Lebensdauer signifikant verlängert wird. Da die Wartezeit nach der Anmeldung um 1,5 Jahre beträgt, sind es also von der Anmeldung bis zum Erfolg um die 5 Jahre. Verbesserungen der Herzfunktionen können aber schneller erreicht werden.

Was man bei Hunden erreichen kann, wird man mit oft derselben Behandlung auch bei Katzen erreichen, aber bei manchen Medikamenten ist es doch so, daß sie zwar für Hunde zulässig sind, aber für Katzen toxisch – und umgekehrt. Rapamycin wirkt auch korrekt bei Katzen, aber es gibt 2 Gründe, daß man die Tests mit Hunden beginnt: Sie altern schneller als Katzen und es ist leichter, ihnen eine Pille zu geben als einer Katze.

Wenn die Tests ergeben, daß Rapamycin das Altern verlangsamt, wird durch größer werdenden Bedarf der Preis für Rapamycin sinken. Gegenwärtig liegen die Kosten bei 50 bis 100 US\$ pro Monat, je nach Größe des Hundes und der Medikamentendosis. Einige Medikamente sind noch billiger als Rapamycin.

Die ITP-Studie zeigte, daß die Vergabe von Rapamycin an Mäuse im mittleren Alter ihre Lebensdauer verlängert. Man hat sogar festgestellt, daß man nicht nur den Altersprozeß verlangsamen, sondern auch umkehren kann – es gibt eine Verjüngung der Tiere bei NAD+ Precursor, Senolytics, Injektion von Blut von jungen Mäusen ...

Bei älteren Menschen kann mTOR-Inhibition die Immunfunktionen verjüngen, und so wird auch Rapamycin beim Menschen wirken, wenn es bei Mäusen wirkt. Die Verjüngung betrifft vor allem die Organe – ob der ganze Körper sich verjüngt, ist schwieriger festzustellen.

Eine Altersumkehr muß man noch beweisen. Ob man auf diese Weise Unsterblichkeit jemals wird erreichen können, ist sehr zweifelhaft, weil der Altersprozeß ein sehr komplexer biologischer Vorgang ist. Man wird eine Lebensverlängerung um 50% erreichen können.

Hallmarks of Aging von 2013 beschreibt verschiedene Altersprozesse vor allem bei Menschen. Hunde altern 7 bis 10 mal schneller als Menschen, sie haben ähnliche Krankheiten wie Menschen, aber es sterben an Herz-Kreislauf-Krankheiten viel mehr Menschen. Man kann annehmen, daß jedes Medikament, das bei Hunden wirkt, bei Menschen ähnlich wirken wird.

Es ist problematisch, ob Altern nur ein molekularer Prozeß ist. Schon Mutationen an einem Gen können den Altersprozeß beeinflussen, und das bisher bei jedem Tier in unseren Labors. Sie können die Lebensspanne verlängern und die meisten Altersprozesse verzögern.

Mit mTOR-Inhibition kann man auf alle Hallmarks gleichzeitig einwirken.

In den letzten Jahren hat man Senolytics bei Studien zur Lebensverlängerung bei Menschen durchgeführt, die Erfolg zu zeigen schienen. Senolytics wird aber kaum effektiver sein als Rapamycin, und das bei Hunden und Menschen. Eine Kombination der Behandlung mit Senolytics und mTOR-Inhibition könnte nützlich sein.

Gegenwärtig besteht noch das Problem, daß Forschungsgelder für Gerontologie zu schwer zu beschaffen sind, weil man sie nicht als exakte Wissenschaft ansieht, und es gibt noch das Problem der mangelnden Reputation.

Man kann jedoch abschätzen, daß in 3 bis 5 Jahren die faktische Lebensverlängerung für Hunde erreicht ist, und wenn man das tatsächlich auch in der Tat zeigen kann, werden auch die Forschungsgelder für Gerontologie viel leichter zu beschaffen sein.

John Craig Venter will Ursachen für Altern bekämpfen

Matthew Herper 28.2.2017 Forbes

Craig Venter will ebenfalls die genetischen Ursachen für den Altersverfall herausfinden.

Venter wurde 1946 geboren und wuchs in Millbrae, California, auf, nahe dem heutigen Silicon Valley. 1965, zur Regierungszeit von US-Präsident Lyndon Johnson, bekam er die Einberufung für den Einsatz im Vietnamkrieg als Marinearztshelfer (Navy hospital corpsman). Er wurde sofort mit den vielen Verwundeten bei der Tet-Offensive konfrontiert, wo im Navy-

Hospital zu entscheiden war, wer zuerst medizinisch zu behandeln sei, und das war eine Aufgabe, die ihn psychisch sehr belastet hat.

Nach seiner Rückkehr in die USA ging er an die University of California, San Diego, wo er Medizin, Physiologie und Pharmazie studierte und schon nach 6 Jahren seinen Ph.D. erwarb, dann wurde er Professor an der State University of New York bei Buffalo 1976. 1984 schloß er sich den National Institutes of Health an (NIH).

Er erfuhr den Konflikt bei der Entscheidung zwischen Wissenschaft und industriellem Geldfluß. Das NIH meldete seine Arbeiten unter seinem Namen als Patent an, gegen seinen Willen. Es kam zu den ersten Mißverständnissen mit Kollegen, sogar mit James Watson.

Craig Venter machte sich 1998, im Alter von 52 Jahren, selbstständig und gründete Celera Genomics mit Risikokapital zur DNA-Sequenzierung des menschlichen Genoms. Dafür verwendete er die DNA-Sequenzierer für bakterielle Genome, die Perkin-Elmer in Kalifornien baute.

Für die Arbeit von Venter und Celera bei HGP-read siehe „HGP-write – Neukonstruktion des Menschen – Konstruktion von Androiden“ von 2018, von der Webseite www.aionik.de kostenlos herunterzuladen.

HGP-read erbrachte die Kenntnis über die durchschnittlichen menschlichen DNA-Sequenzen, aber interessant sind eben die Unterschiede in den Genomen verschiedener Menschen, wie sie Haarfarbe, Augenfarbe, Nasengröße ... und auch die Veranlagung zu Krankheiten steuern.

Venter meint, daß er diese Fragen mit seinen modernen Desktop-DNA-Sequenzierern beantworten kann, die das Genom eines Menschen in wenigen Tagen für etwa 1000 US\$ sequenzieren können.

Craig Venter erhielt von Investoren wie Celgene und GE Ventures für das neue Startup Human Longevity 300 Millionen US\$ mit dem Ziel, die beim Projekt HGP-read erhaltenen DNA-Sequenzen auf ihren Einfluß auf Krankheit, Altern und Sterben zu überprüfen und mittels dieser Informationen die Mittel zur Lebensverlängerung zu finden, zumindest für einige Jahre, wenn möglich für einige Jahrzehnte.

Die Firma Illumina mit Sitz in San Diego, die die von Venter benutzten Desktop-DNA-Sequenzierer baut, ist auch Investor in Human Longevity.

Craig Venter: „Unsere Arbeit erfordert, daß wir bei vielen gesunden Menschen CT-Scans (Scans mit Computertomographen, MRI, Screening) machen und sie dabei gründlich auf Herz-Kreislaufkrankheiten überprüfen.“

Jede Untersuchung eines Menschen mit CT-Scan kostet 25000 US\$ und darum wird ein Screening auch als \$25000 physical bezeichnet.

Etliche Ärzte lehnen Einsatz von CT-Scans bei Gesunden ab, weil sie meinen, daß sie mehr schaden als nutzen, wie z.B. Steven Nissen, Chairman of Cardiology, Cleveland Clinic.

Venter fragt aber dagegen, woher man vor dem Screening weiß, daß der Betreffende gesund ist. Venter: „Die Ärzte verwenden Definitionen für „gesund“ aus dem Mittelalter: Wenn ein Mensch gut aussieht und sich auch so fühlt, dann sei er gesund ... In Vietnam studierte ich die Ergebnisse von Autopsien von Leuten im Alter zwischen 18 und 22 Jahren, und bei vielen stellte ich Herz-Kreislauf-Krankheiten fest,“

Venter stößt nicht nur bei Arbeitskollegen an, die ihn für überheblich und arrogant halten und ihm vorwerfen, mehr an Profit als an Wissenschaft interessiert zu sein.

Georg Church, der eine hohe Meinung von Venter hat, bedauert, daß sich so viele Leute von Venter irritiert fühlen.

Mit Human Longevity kann sich Venter neue Verdienste erwerben und den Menschen eine Antwort auf folgende Frage geben: Wie und wann werde ich sterben ?

Anfänglich sequenzierte Human Longevity die DNA von 40000 Menschen, die an klinischen Versuchen der pharmazeutischen Unternehmen Roche und AstraZeneca teilgenommen hatten. Venter entdeckte, daß junge Leute genetische Besonderheiten haben, die man bei alten Menschen nicht mehr findet: Die jungen Leute haben genetische Besonderheiten, die mit zunehmendem Alter verschwinden. Würde man die Ursachen dafür finden, könnte die Genomsequenzierung der Lebenserhaltung dienen.

Um bedeutend mehr klinische Daten über die Menschen zu erhalten, begann Venter mit klinischen Versuchen mit CT-Scans zuerst für 500 Menschen. Weil die Leute bereit waren, dafür jeweils 25000 US\$ zu bezahlen, konnte Venter 2 Vorteile verbuchen:

- Eine Massenstudie mit CT-Scans am Menschen und
- Anhäufung von Geld für neue Investitionen für neue Projekte.

Venter möchte 2000 Menschen jährlich mit CT-Scans untersuchen, was 50 Millionen US\$ einbringen sollte. Auch damit stößt Venter auf Ablehnung bei Fachkollegen: Gesundheit sollte kein Luxus nur für Reiche sein.

Benjamin Davies, Urologe bei der University of Pittsburgh, zu Reihentests bei Gesunden: "CT-Scans bei Gesunden zeigten, daß nur 1,5% Krebs hatten".

Otis Brawley, chief medical officer of the American Cancer Society, meinte, daß Venters Arbeit faszinierende Wissenschaft sei – wenn die Leute verstehen, daß sie einen Beitrag zur Forschung leisten und sie hier nicht medizinisch notwendig behandelt werden.

Venter meint dagegen, daß seine früheren CT-Scans zuwenig Daten erbrachten und keineswegs zuviel. Er war der erste Mensch, der seinen eigenen Genom sequenzierte und er glaubte aus dem Ergebnis sehen zu können, daß er keine Veranlagung dazu hatte, Krebs zu bekommen – aber 2016, im Alter von 70 Jahren, bekam er Prostatakrebs, den er operieren ließ. Man versuchte, das Auftreten von Prostatakrebs durch die Wirkung von Testosteron auf die Gene seiner Körperzellen zu erklären, das er zusätzlich gegen den Rat seiner Ärzte eingenommen hatte – weil er durch Studien seines eigenen Körpers zuvor glaubte herausgefunden zu haben, daß sein Körper zuwenig Testosteron erzeugt.

Es kann also auch von Nachteil sein, wenn man zuviel klinische Untersuchungen am Körper des Menschen macht, weil das auch zu falschen Behandlungen führen und zur Hypochondrie verleiten kann. So meinten um 40% der Teilnehmer an CT-Scans, es wäre bei ihnen doch etwas Ernstes gefunden worden.

Bei Ham Smith wurde tatsächlich mittels CT-Scan Lungenkrebs entdeckt, der sofort klinisch behandelt werden mußte, was ihm das Leben gerettet hat. Venter meint, daß Smith sonst wenige Wochen später gestorben wäre.

Bei den meisten Patienten von Human Longevity zeigen die CT-Scans keineswegs so deutlich eine Krankheit an, aber sicher ist es verlockend, möglichst viel über den eigenen Gesundheitszustand zu wissen.

Venter meint wie viele andere Wissenschaftler nach der Beendigung von Projekt HUGO, daß man nun zum Schreiben von DNA übergehen muß. Seit 2016 geht man von HGP-read zu HGP-write über, eingeschlossen die vollständige synthetische Herstellung eines Genoms, was Venter zusammen Hamilton Smith und Daniel Gibson leistete: Sie stellten 2010 den Genom für das Bakterium *Mycoplasma mycoides* vollständig synthetisch her, mit geringfügigen willkürlich angebrachten Änderungen, und zwar mit Hilfe von Risikokapital, weil es dafür keine öffentlichen Forschungsgelder gab. Sie setzten das künstliche Genom in ein Bakterium ein und zerstörten das originale Genom des Bakteriums – das Bakterium lebte.

Bei weiteren Forschungen stießen sie auf das bekannte Problem der scheinbar überflüssigen Gene, und das nun auch bei Bakterien. Sie fanden bei einem Bakterium 473 Gene, aber sie konnten nur für 250 Gene nachweisen, daß sie für die Lebensfunktionen des Bakteriums wichtig sind. Bei 149 Genen fragten sie sich, wozu diese da sind. Es kam die Frage auf nach dem Minimalgenom, das bereits alles das leistet, was das originale Genom mit scheinbar überflüssigen Genen leistet.

Craig Venter segelte 2004 auf seinem 30-m-Segelboot Sorcerer II wie Charles Darwin 1831 auf dem Schiff Beagle um die Welt und entdeckte Tausende von neuen Arten (species).

Venter beteiligte sich 2005 an der Gründung der Firma Synthetic Genomics Inc. (SGI).

Es kam 2009 von Exxon Mobil ein Auftrag im Wert von 300 Millionen US\$ zur Herstellung von Algen, die Biotreibstoff billig herstellen, billiger als Gasoline.

Weitere SGI-Projekte betreffen

- die Herstellung von Medikamenten und Impfstoffen in einer Partnerschaft mit Johnson & Johnson in medizinischer Forschung,
- die Herstellung von Schweinen, deren Organe in Menschen transplantiert werden können in einer Partnerschaft mit der Biotechnologie-Firma United Therapeutics,

- die Konstruktion eines DNA-Druckers zur leichten Veränderung genetischen Materials im Preis zwischen 50000 und 75000 US\$. Davon wurden bisher 50 Stück verkauft. SGI chief executive Oliver Fetzer schätzt für ihn den Markt auf 500 Millionen US\$.
- Heute lebt Craig Venter in Rockville im Bundesstaat Maryland.
Craig Venter Mapped The Genome. Now He's Trying To Decode Death

Genompionier Craig Venter will die genetischen Ursachen für das Sterben herausfinden
Food & Drug Administration (FDA)

Chris Crouse 28.3.2018

- Craig Venter sequenzierte das erste menschliche Genom 2000.
- Sein letztes Startup verbindet Genomsequenzierung mit anderen medizinischen Tests, um tödliche Krankheiten in Menschen zu entdecken, die für andere Mediziner als gesund erscheinen. Diese Tests sind heute noch sehr teuer.
- Der Forscher und Gründer von Human Longevity glaubt, daß er bewirken kann, daß Menschen alter werden können als heute, in der Regel über 100 Jahre.

John Craig Venter, der hervorragende Gentechniker, widmet sich einem, neuen Ziel, und zwar will er die genetisch bedingten Ursachen für den Altersverfall und Sterben herausfinden. Mit einer großen Testserie an scheinbar gesunden Menschen (mit den Kosten für die einzelnen Tests um 4950 bis 25000 US\$ will Venter die genetischen Ursachen für Krankheiten und Altersverfall herausfinden.

Venter (Gründer, Executive Chairman und der Leiter der wissenschaftlichen Strategie von Human Longevity): "Wir machen von jedem Genom eine vollständige Gensequenzierung. Interessant ist dabei, wie der klinische Befund für die scheinbar gesunde Testperson ist und was wir mit unserem Test an verborgenen Krankheiten herausfinden. Bei Human Longevity, einer Firma mit dem Ziel der Gesundheitsvorsorge, wollen wir die tieferen Ursachen für Altersverfall und Krankheiten herausfinden. Diese Firma ist ein guter Detektiv, die auf Entdeckungen aus ist und nicht auf Diagnosen."

Die 4 Kerngebiete dieser Firma sind Krebserkennung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, körperliche und neurologische Degeneration und Neurovaskular-Krankheiten.

Venters Firma konnte bei etwa 40% der scheinbar gesunden Testpersonen Hinweise auf vorliegende Krankheiten entdecken. Sie reklamiert für sich, daß viele der aufgefundenen Hinweise auf vorliegende Krankheiten sonst nicht bekannt geworden wären. Sie fanden Krebs und Tumore in den Phase 0 und 1 in Leuten, die davon gar keine Beschwerden fühlten. Dagegen wird üblicherweise bei den meisten Menschen ein Krebs erst im Stadium Phase 4 entdeckt, wenn sie durch Schmerzen darauf aufmerksam geworden sind und der Krebs schwerer zu heilen ist.

Venter: "Bei den ersten paar tausend Menschen untersuchten wir nur Menschen, die sich selbst für gesund hielten. Sie fühlten sich gut und sie sahen auch gut aus, aber wir fanden Hinweise auf vorliegende Krankheiten."

Leute, die sich dem Haupttestprogramm unterzogen (es schließt CT-Scans mit dem Computertomographen oder MRI für den ganzen Körper ein, Knochendichtemessungen und neben anderen Tests und Auswertungen auch eine vollständige Genomsequenzierung) erhalten einen ausführlichen Bericht von 300 bis 400 Seiten über ihren Gesundheitszustand. Die höchste HNX-Platin-Mitgliedschaft bei Human Longevity kostet die Leute anfänglich 25000 US\$, ausgelegt für 3 Jahre. Nach diesen 3 Jahren betragen die Kosten für zusätzliche Tests jährlich 6000 US\$.

Die normale HNX-Mitgliedschaft, die Genomsequenzierung und CT-Scans für den ganzen Körper umfaßt, kostet 4950 US\$ im 1. Jahr und 2950 US\$ für jedes weitere Jahr.

Venter: close dialog

"Nur ein kleiner Teil der Menschen erreicht ein Alter von über 90 Jahren. Wir dagegen hoffen, daß die meisten Leute 100 Jahre und noch alter werden."

Die Firma hat Krebs bei 5% der Leute über einem Alter von 50 Jahren entdeckt, und die wußten von ihrem Krebs gar nichts. Das Screening (CT-Scan) zeigte bei 1% der Menschen ein unentdecktes Aneurysma. Hinweise auf Krankheiten fand man auch bei vielen Leuten unter 50.

Venter: "Rund 40% der Männer, die ein Alter von 50 Jahren erreichen, wollen gar nicht 74 Jahre alt werden, und bei Frauen sind das 28%. Longevity will so etwas Altmodisches ändern."

Viele Mediziner lehnen diese umfassenden Testprogramme bei scheinbar gesunden Menschen ab, weil auch immer die Gefahr falscher Diagnosen besteht, aber Venter wendet sich gegen die übliche Auffassung von "gesund". Er meint, daß die Tests an "gesunden" Menschen ergeben können, daß ein Mensch die Veranlagung zu einer Krankheit hat, die er erst im höheren Alter bekommen wird. So kann bei gesunden Menschen die Veranlagung zu Diabetes gefunden werden, und diese Menschen können wegen diesem Wissen ihren Lebensstil so gestalten, daß Diabetes bei ihnen doch nicht auftritt. So fand Venter schon verschiedene Krebsarten im Vorstadium bei 18-Jährigen, und diese wie auch ihre Familien wollen bei Human Longevity für weitere Untersuchungen bleiben. Wenn dann eines Tages der Krebs tatsächlich ausgebrochen ist, kann er sofort bekämpft werden.

Es gibt auch "gesunde" Menschen, bei denen die Tests keine Krankheiten gezeigt haben, aber auch dann haben die Leute einen Vorteil, weil sie das nun bestätigt bekommen haben. Venter: "Manche Leute fühlen sich ganz gesund, haben aber einen Elternteil, der an einer bestimmten Krankheit wie z.B. Alzheimer verstarb, und dann werden sie froh sein, wenn die Tests ihr gesundes Gehirn gezeigt haben. Die Menschen sind zu jeder Zeit in Sorge um ihr Leben, und wir versuchen eben, den Menschen mehr die Kontrolle über ihr Leben zu geben und ersparen es ihnen, daß sie darauf warten müssen, zu erfahren, an welcher Krankheit sie sterben müssen."

Human Longevity verwendet einen Algorithmus zur Auswertung der CT-Scans des Gehirns (brain MRI). Venter: "Wir untersuchen besonders Hirnregionen, von denen wir wissen, daß sie am meisten Kennzeichen von Alzheimer aufweisen, und wir schauen ganz genau hin und versuchen genaue Vorhersagen zu machen für die Entwicklungsstadien von Alzheimer mit zunehmendem Alter." Bei der Entwicklung von Alzheimer hat das Alter den meisten Einfluß, denn es gibt eine starke Korrelation zwischen Beanspruchung und Demenz, bewirkt durch Fehler des Herz-Kreislauf-Systems, das dadurch schlechter mit Blut versorgt wird. Mit präventiven Messungen senkt man das Risiko.

Venter, auch Chairman und CEO vom J. Craig Venter Institute, einer Nonprofit-Genom-Forschungsorganisation und einer der leitenden Wissenschaftler von Synthetic Genomics:

"Wir verstehen auch nach der vollständigen Sequenzierung des Genoms nur um 1% des Genoms des Menschen. Heutige Genomtestfirmen mögen auf diesem neuen Markt großen Erfolg bei Kunden haben, aber ihre Tests sind oft sehr unvollständig und ergeben falsche Ergebnisse, und genau dadurch kommen neue Risiken."

Venter meint, daß die FDA bisher noch nicht den Weg zu einer vernünftigen Regulierung des Markts der Genomanalysen von Menschen gefunden hat und führt ein negatives Beispiel mit der Firma 23andMe von 2013 an. Die FDA arbeitet bisher nicht genau und konsequent genug. Venter: "Die FDA macht auf diesem neuen Markt der käuflichen Genomanalysen keinen guten Job. Vor allem prüft sie die Fehlerfreiheit der vorgelegten Daten nicht nach. Die Leute in der FDA mögen zwar ehrenvolle Absichten haben, aber sie sind mit ihren Arbeitsmethoden überfordert. Bei einem Genom von 6.4 Milliarden genetischen Buchstaben brauchen sie bei der Prüfung einen entsprechenden mengenmäßigen Durchsatz, und davon sind sie weit entfernt. Sie müßten auf die Expertise von Fremdfirmen zurückgreifen. Wir tragen alle diese Daten zusammen, aber wir befinden uns noch in einem frühen Stadium."

Venter meint noch, daß es noch SF ist, von einem Alter von 130 zu träumen, aber Wissenschaftler können heute noch keine absolute Altersgrenze für Menschen angeben. Je früher Wissenschaftler im Genom Risiken für Krankheiten finden können und daraus Vorgaben für einen vernünftigen Lebensstil ableiten können, um so größer sind die Chancen auf ein längeres Leben.

Inaktivierung von PERVs
George M. Church, Luhan Yang
Log in through your institution
Formularbeginn

Inaktivierung von PERVs (porcine endogenous retroviruses) unter Verwendung von CRISPR-Cas9

Science 22.9.2017, Vol. 357, Issue 6357, pp. 1303-1307

Die Xenotransplantation (Transplantation von Tierorganen in Menschen) bietet angesichts des enormen Mangels an menschlichen Spendern eine Alternative an. Einige Organe von Schweinen haben ähnliche Größe und Funktion wie die bei Menschen.

Das Problem liegt darin, daß das Genom von Schweinen einen bestimmten Retrovirus enthält, den PERV (porcine endogenous retroviruse), daß sich bei Übertragung auf den Menschen bei ihm sehr schädlich auswirkt.

Wir zeigten schon früher die Möglichkeit auf, in einer unsterblichen Schweinezelllinie die Aktivität von PERVs zu unterbinden. Wir können nun bestätigen, daß PERVs menschliche Zellen infizieren und wir beobachten die horizontale Übertragung von PERVs unter menschlichen Zellen. Mittels der CRISPR-Cas9-Technologie konnten wir alle PERVs in einer primary Schweinezelllinie inaktivieren und erzeugten PERV-inaktivierte Schweine über somatischen Zellkerntransfer. Unsere Studie beweist den Wert der PERV-Inaktivierung zur Verhütung von Virenübertragung zwischen verschiedenen Spezies und zeigt die erfolgreiche Produktion von PERV-inaktivierten Tieren, und das ist ein wichtiger Beitrag für die Sicherheit der klinischen Xenotransplantation.

Niu et al. gelang es, in Schweinen alle Kopien der PERVs zu deaktivieren durch CRISPR-Cas9-Genome-Engineering (see den Ausblick von Denner). Dadurch gewinnt man nicht nur wertvolle Einsichten in die PERV-Aktivitäten, sondern es öffnet sich auch das Tor zur Xenotransplantation vom Schwein in den Menschen als sichere Quelle von Organen und anderen Körperteilen.

Forscher: Luhan Yang, George Church, Dong Niu, Hong-Jiang Wei, Lin Lin, Haydy George, Tao Wang, I-Hsiu Lee, Hong-Ye Zhao, Yong Wang, Yinan Kan, Ellen Shrock, Emal Lasha, Gang Wang, Yonglun Luo, Yubo Qing, Deling Jiao, Heng Zhao, Xiaoyang Zhou, Shouqi Wang, Hong Wei, Marc Güell

Mit der CRISPR-Technologie sehr gut machbar: Organe von transgenen Schweinen für menschliche Patienten (Xenotransplantation)

31.5.2018, von Caroline Perry, Harvard University

An der Harvard Universität gibt es Synbio-Labors, die mittels erfinderischem Genome Engineering seit einigen Jahren unter der Leitung von George Church und Luhan Yang beabsichtigen, dem großen Mangel an Organen für die Transplantation abzuwehren, wobei inzwischen große Fortschritte gelungen sind. Dabei wurden die Genome von Schweinen entsprechend programmiert, so daß ihre Zellen zum menschlichen Körper kompatibel werden. Tatsächlich hoffen viele Forscher, daß es mittels der CRISPR-Technologie gelingen wird, ein gesundes Herz für einen schwer herzkranken Patienten von einem Schwein zu erhalten (Xenotransplantation).

George Church, der Robert Winthrop Professor of Genetics an der Harvard Medical School (HMS) und Gründungsmitglied von Harvard's Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering zur Xenotransplantation: "Es ist gut machbar, bei dem Genom eines Schweines ein Gen zu ändern, aber für die Herstellung von transgenen Schweinen für die Xenotransplantation muß man Dutzende von Genen umschreiben, und das gelingt mittels der CRISPR-Technologie. CRISPR ist ein Akronym für clustered regularly interspaced short palindromic repeats. Xenotransplantation ist eines der hoffnungsvollsten Gebiete beim Bioengineering, zusammen mit Gene Drives und De-extinction. CRISPR ist wirklich eine großartige Sache."

Für die Entwicklung von sicheren und leistungsfähigen Zellen, Geweben und Organen für zukünftige medizinische Transplantationen in menschliche Patienten hat das Harvard's Office of Technology Development (OTD) an das Synbio-Startup eGenesis in Cambridge die entsprechenden Technologie-Lizenzen übergeben, das 2015 von Church und Luhan Yang gegründet worden ist. Yang war vorher Doktorandin an der Harvard Medical School (HMS) bei Professor George Church gewesen.

2017 hat eGenesis gemeldet, daß es für seine Forschungs- und Entwicklungsarbeiten zur Xenotransplantation 38 Millionen US\$ erhalten hat. Mindestens acht frühere Mitglieder des Labors von George Church, darunter Mitarbeiter (interns), Doktoranden, Postdocs und Gastforscher, haben ihre wissenschaftliche Karriere dort als Angestellte fortgesetzt.

Isaac Kohlberg, Harvard's chief technology development officer and senior associate provost: "Das Church Lab ist berühmt für seine unermüdlichen wissenschaftlichen Anstrengungen und ehrgeizigen Pläne, die zu seinen großen Erfolgen beitragen. George Church verdient große Anerkennung für seine kluge und inspirierende Mitarbeiterführung und unternehmerische Motivierung innerhalb seines hochtalentierten Forscherteams."

Die Lizenz vom Harvard's Office of Technology Development (OTD) erstreckt sich auf einen ganzen Satz leistungsfähiger Genome-Engineering-Technologien, die an der Harvard Medical School (HMS) und dem Wyss Institute entwickelt worden sind, eingeschlossen ist der Zugriff auf Wissen und Verfahren bzgl. der 2012 vom Church Lab gemachten Erfindungen bei der Verwendung von CRISPR zur Editierung des Genoms menschlicher Zellen (Yang und Prashant Mali). Auch nachfolgend gemachte Innovationen für das effiziente, genaue und gleichzeitige Bioengineering an zahlreichen Genen sind darin eingeschlossen. Die Lizenz gilt nur für eGenesis, ist aber begrenzt auf das Gebiet der Xenotransplantation.

Das U.S. Department of Health and Human Services' Organ Procurement and Transplantation Networks führt eine Statistik darüber, ob alle diese neuen Synbio-Technologien wirklich dazu in der Lage sind, Gewebe und Organe für Patienten zu erzeugen. In den USA warten etwa 114000 Menschen auf ein Spenderorgan. Statistisch gilt, daß von 1000 Menschen, die gestorben sind, nur bei 3 Menschen Organe entnommen werden können, und das auch nur dann, wenn sie zu Lebenszeiten sich zur Organspende nach ihrem Tod bereit erklärt haben. Jeden Tag sterben 20 Leute, die auf dieser Warteliste stehen.

Die Food and Drug Administration (FDA) hat um 1995 einen ausführlichen Leitfaden für Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der Xenotransplantation herausgegeben, um zu garantieren, daß bei der Xenotransplantation keine Infektionen durch pathogene Mikroben geschehen können, was die transgenen Organe und verwendetes menschliches genetisches Material betrifft. Es hat sich schon gezeigt, daß in Schweinen PERVs (porcine endogenous retroviruses, das sind potentiell pathogene DNA-Stränge in den Genomen der Schweinezellen) menschliche Patienten infizieren und krank machen können.

Genau auf diesem Gebiet der Eliminierung der PERVs hat das Labor von Church gewaltige Fortschritte gemacht. 2015 publizierten sie in Journal Science, daß es mittels Genome Engineering gelungen war, alle 62 PERVs in Schweinezellen zu eliminieren. Das wurde als großer Triumph für CRISPR gefeiert.

2017 haben Church und Yang zusammen mit Mitarbeitern von Harvard, anderen Universitäten und eGenesis in Science berichtet, daß Schweinezellen tatsächlich PERVs in Menschenzellen übertragen können, und diese können sie auf andere Menschenzellen anderer Zellkulturen übertragen. Es ist noch unbekannt, wie die PERVs die Krankheit bewirken. In derselben Publikation meldeten sie, daß mittels Bioengineering an Schweineembryos 37 PERV-freie Ferkel geboren worden sind.

Vivian Berlin, Direktor des Business Development in OTD, die für die Kommerzialisierungsstrategie für die meisten geistigen Schöpfungen von Harvard in Bioengineering verantwortlich ist: „Insgesamt gesehen waren diese Innovationen erstaunlich. Das war genau die Erfindung, mittels der man sowohl die Wissenschaftler als auch die Investoren davon überzeugen kann, daß Xenotransplantation machbar ist.

Julie Sunderland, Interim-CEO von eGenesis: „Nach Hunderten von Tests war dies das Erfolgsereignis für eGenesis und das gesamte Bioengineering und stellte das Schlüsselereignis dar zur sicheren Xenotransplantation von transgenen Schweineorganen.

Wir hoffen nun, daß damit der Schritt zur medizinischen Anwendung geleistet worden ist.

Es bleibt aber noch ein Immunitätsproblem, das eGenesis zu lösen hat: Der menschliche Körper kann transplantiertes Gewebe abstoßen, und das viele frühere Versuche zur Xenotransplantation behindert. Church meint, daß es noch vieler gentechnischer Eingriffe bedarf, damit Schweineorgane voll kompatibel zu Menschen werden. Darunter fallen solche

zur restlosen Eliminierung der PERVs und zur Anpassung von Blutgerinnungsvorgängen, Ergänzungsmaßnahmen, Immunabwehr und Kohlehydraten (Zuckern).

George Church: „Wenn man die Transplantation ohne weitere Vorbereitungen durchführt, scheitert sie schon nach wenigen Stunden, weil es zahlreiche unterschiedliche Kohlenwasserstoffe an den Zelloberflächen gibt, insbesondere Alpha-1-3-Galaktose. Wenn man das entsprechende Gen deaktiviert, was man auf konventionellem Wege leisten kann, gibt es dennoch eine Abstoßung, weil es noch viele andere inkompatible Substanzen gibt. Alles muß sorgfältig bedacht werden und es läuft vermutlich auf eine weitere Anpassung des Metabolismus der Schweine an den der Menschen hinaus. Es sind sehr große Schwierigkeiten damit verbunden, eine normale Schweine-Embryogenese ohne Abstoßung zu erreichen.“

Wird in dem Buch “Die Industrielle Revolution 5.0” fortgesetzt (s.u.).

Literaturempfehlung

Lisa Randall „Verborgene Dimensionen – eine Reise durch den extradimensionalen Raum“ 2006

George Church „Regenesis“ 1912,

Nick Bostrom „Superintelligence“ 2014

Die Bücher von Werner Heisenberg, Manfred Eigen, Steven Weinberg, Alan Guth, Kip Thorne, Andrei Linde, Stephen W. Hawking, John Craig Venter ...

Bücher von Computerdruck & Verlag:

"Modernisierung von Religionen"

"Heiliger Krieg - Religionen und ihr Mißbrauch"

„Das Standardwerk über die Ewigkeit“

„Im Kyberzoikum“

„Die neue Bibel“

„Zivilisationsmechanik“

„Von Zeitalter zu Zeitalter – Wege zur Unsterblichkeit“

„Kritische Fragmente – Technikfeindlichkeit und Deutschenfeindlichkeit der 1968er“

„HGP-write – Neukonstruktion des Menschen – Konstruktion von Androiden“

Dieses Buch wird fortlaufend überarbeitet. Es erscheint 2020 oder später und die überarbeiteten Versionen werden von Zeit zu Zeit ins Netz gestellt.

„Fortschritte in Synthetischer Biologie“, eine Sammlung von Artikeln zur Synthetischen Biologie, die fortlaufend ergänzt wird.

„Die Industrielle Revolution 5.0 – Fortschritte in Synthetischer Biologie“

„Die Industrielle Revolution 6.0 – Superzivilisation und Androiden im Kyberzoikum“

"Die Industrielle Revolution 5.0 II – Fortschritte in Synthetischer Biologie“

Auf der Internetseite www.aionik.de können alle diese Schriften kostenlos heruntergeladen werden. Die o.g. Titel sind am Ende der Liste zu finden.