

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

28.9.2019

Den CRISPR-Patentstreit gerecht beenden

MIT *Massachusetts Institute of Technology*
UC *University of California, Berkeley*
Broad *Broad Institute*
USPTO *U.S. Patent and Trademark Office*

Auszug aus dem Report von Matthew Hutson, 20.7.2018, mit folgendem Thema:

Jennifer Doudna über Anwendungsmöglichkeiten von CRISPR

Darin berichtet Dr. Jennifer Doudna im Interview mit Medium über ihre Erfahrung mit dem USPTO.

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.

Dr. George Church, Professor für Gentechnik bei Harvard und MIT, hat in seine Studiengänge über Synthetische Biologie, Genetik, Gentechnik ... auch solche Vorlesungen eingestreut, die sich mit dem Jungunternehmertum (entrepreneurship) befassen mit dem Ziel, daß die graduierten Studenten und Postdocs ihre Erfindungen möglichst schnell zum Wohle der Menschheit kommerzialisieren. Man kann nun jetzt aber nicht die Lehrgänge auch noch mit Patentrecht überfrachten, und darum sollten gemäß dem Vorschlag von Jennifer Doudna gute Justitiare mit Kenntnissen in Patentrecht jedem Patentanwärter zur Beratung kostenlos zur Verfügung stehen. Das muß nicht im persönlichen Gespräch erfolgen, sondern für alle Wissenschaftler der Nation gibt es dann eine kostenlose online-beratungsplattform.

In dem festgefahrenen Patentstreit Broad-UCB ist zu empfehlen, die Umstände der Patentvergabe in den USA durch die internationale Scientific Community auf dem 3. international summit on Human Genome Editing 2021 **wissenschaftlich** zu klären:

- Datum und Inhalt der letzten Publikationen von Dr. Feng Zhang vor der entscheidenden Publikation von Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier Mitte 2012.

- Datum und Inhalt der betreffenden Patentanträge von Doudna und Zhang danach.

Es muß wissenschaftliches Selbstverständnis sein: Wenn ein Forscher eine Entdeckung oder Erfindung macht und publiziert darüber, darf nicht irgendeiner vor ihm ein Patent genau dafür anmelden. Geschieht das dennoch, ist vom Patentamt sein Antrag als unpatentierbar zu erklären.

Ferner muß das Konzept der Peer Review überdacht werden: Dem dritten Erfinder der CRISPR-Cas-Technologie Virginijus Šikšnys von der Vilnius University in Litauen wurde diese Peer Review von dem Magazin verweigert, bei dem er seinen Report zuerst eingereicht hatte. Erst der nächste von ihm angeschriebene Verlag leistete die Peer Review mit Publikation. Dr. He Jiankui ist zu seinem Geneditierungsexperiment in seinem Labor in Shenzhen, China, u.a. auch vorgeworfen worden, daß er die Peer Review seiner Versuchsreihe vermie-den hat. Er hätte darauf sagen können: „Warum so etwas Sinnloses versuchen ? Virginijus Šikšnys ist sie verweigert worden, warum nicht auch mir ?“

Die Forscher haben nicht nur mit unfairer Behandlung durch Patentämter, sondern auch durch Verlage für wissenschaftliche Publikationen zu kämpfen. Da gibt es den Fall, daß ein solcher Verlag die Publikation eines von einem Forscher eingereichten Artikels verweigert

hat. Der Forscher bekam den Nobelpreis für seine Entdeckung. Man fragte bei dem betreffenden Verlag nach, aber der verweigerte jede Antwort – so einfach ist das.

Auf dem 3. international summit on Human Genome Editing 2021 sollten nicht nur Fragen zu KI-, Bio- und Gentechnologie diskutiert werden, sondern auch alle die Probleme, die die Arbeit der Wissenschaftler behindern. Dazu zählen auch gegen internationale Gepflogenheiten verstoßende Restriktionen für Wissenschaft in Forschung in einzelnen Staaten.

Nicht die nationalen Gesetzgeber haben zu bestimmen, was erforscht werden darf und was nicht, sondern das geschieht nur und nur durch die internationale Scientific Community. Diese formuliert ihre Regeln und Vorgaben und übergibt sie an die nationalen Regierungen und Institutionen zur Überwachung und Durchsetzung.

Die Tatsache, daß es überhaupt zu diesem CRISPR-Patent-Streit kommen konnte, kennzeichnet ein Versagen von Politik, Justiz und Regierungsinstitutionen.

Der Schaden durch den CRISPR-Patent-Streit

MIT *Massachusetts Institute of Technology*

UC *University of California, Berkeley*

Broad *Broad Institute*

USPTO *U.S. Patent and Trademark Office*

CAPJ *Chief Administrative Patent Judge*

PTAB *Patent Trial and Appeal Board*

foundational IP *Ein Patent, das die Grundlagen der Technologie beschreibt*

Die Biotech-Start-ups von

- Emmanuelle Charpentier,
- Jennifer Doudna,
- George Church und
- Feng Zhang

versuchen in dankenswerter Weise, die CRISPR-Cas9-Technologie zur Heilung von früher nicht heilbaren Krankheiten einzusetzen, wodurch das Krankheitschicksal vieler Menschen bedeutend verbessert werden könnte. Darum ist es sehr zu bedauern, daß der CRISPR-Patent-Streit Doudna-Zhang durch eine inzwischen als falsch eingestufte Patententscheidung des USPTO zu Gunsten von The Broad Institute 2014 ausgelöst worden ist. Also war die University of California (UCB), Berkeley, gezwungen, ihr Recht auf ihre Patentansprüche einzuklagen. Die Folge der falschen USPTO-Entscheidung von 2014 ist also, das auch heute noch nicht endgültig entschieden ist, welcher Forscher letzten Endes welches Patent erhält.

Ein Hoffnungsschimmer für UCB kam auf, als das USPTO seine Feststellung von 2014 über fehlende Interferenz im Januar 2017 widerrief: Es stellte eine gegenseitige Überlappung (Interference) der etlichen Patentinhalte fest.

Im Februar 2018 gab das PTAB ein gegenteiliges Urteil ab und sprach die Patentrechte dem Broad zu. Als dagegen die UCB Einspruch erhob, erließ im September 2018 der US Court of Appeals for the Federal Circuit sein Urteil wieder zu Gunsten vom Broad.

Im Juni 2019 setzte das USPTO auf eigene Initiative hin die Prüfung auf Interferenz etlicher Patente und Patentapplikationen wieder ein – damit hatten die UCB und Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier endlich den Fuß in der Tür.

Aber durch die Unsicherheit über die letztendlich gültige Patentinhaberschaft wird natürlich die Arbeit auch der besten Forscher und Mediziner sehr behindert, auch gegenwärtig.

Um diese unhaltbaren schwelenden Patent-Zwist abzustellen, hat die **deutsche Firma Sigma Aldrich** einen sehr guten Vorschlag gemacht (s.u.).

foundational IP *Ein Patent, das die Grundlagen der Technologie beschreibt*

Am besten wäre es, daß alle die o.g. Spitzenforscher eine Gesellschaft bilden, der alle (foundational) CRISPR-Patente übergeben werden. Alle einkommenden Lizenzgebühren werden prinzipiell gleichermaßen auf alle diese 4 Spitzenforscher aufgeteilt. Dann herrscht in der CRISPR-Cas9-Welt endlich Sicherheit und alle können munter arbeiten, Forscher, Entwickler, Ärzte ...

The Scientist, 16.7.2019

Eine kurze Übersicht über aktuelle CRISPR-Technologien und CRISPR-Patente

Inzwischen sind weltweit Hunderte von CRISPR-Patenten zugelassen worden, und weiterhin wächst die Anzahl der CRISPR-Anwendungen rasend schnell.

Diana Kwon, 15.7.2019

GMO *genetically-modified organisms (gentechnisch veränderte Organismen)*

IP *intellectual property (z.B. Patent)*

Interferenz *hier: wechselseitige Überlappung bei Patentansprüchen*

USPTO *US Patent and Trademark Office*

EPO *European Patent Office*

UCB *University of California, Berkeley*

Broad *Broad Institute*

Das USPTO hat im Juni 2019 den CRISPR-Patent-Krieg wieder neu befeuert, als es in Sachen Patentstreit UCB-Broad aus eigener Initiative heraus wieder aktiv wurde und eine Interferenz im Sinne der UCB feststellte, und zwar bei etlichen

- anhängigen Patentanmeldungen von Jennifer Doudna, University of California, Berkeley, und

- Bereits zuerteilten Patenten von Feng Zhang, Broad Institute von MIT und Harvard University.

Die juristische Schlacht (legal battle) zwischen Broad und UCB wegen CRISPR-bezogener Patente begann 2014 und dauert bis heute an, wobei er sowohl die Forschung als auch die Anwendung auf dem Gebiet der CRISPR-Technologien sehr behindert.

Der CRISPR-Patentstreit betrifft die Patente für die Nutzung der CRISPR-Cas9-Technologie für die Genomeditierung in eukaryotischen Zellen, für die das Broad vom USPTO bereits im Jahre 2014 das (foundational) Patent erhalten hat.

Der Patentstreit entflammte, als die UCB eine Anhörung wegen Interferenz verlangte, weil ihrer Meinung nach das Broad-Patent im Inhalt überlappend war mit einem Patentanspruch, den

- UCB im Namen von Jennifer Doudna,

- University of Vienna im Namen von Emmanuelle Charpentier (sie arbeitete damals an der University of Vienna)

ganze 2 Jahre zuvor angemeldet hatten.

Damals im Jahr 2014 hat das USPTO zu Gunsten vom Broad entschieden mit der Begründung, daß keine Interferenz mit anderen Patentanmeldungen vorliegen würde, aber im Januar 2017 hat das USPTO gegenteilig beschieden und eine solche Interferenz zwischen Patentansprüchen von UCB und Broad bestätigt.

Inzwischen hat die UCB auch das entsprechende Patent zugesprochen bekommen.

Jacob Sherkow, Professor an der New York Law School, zum Magazin The Scientist: "Dieser Patentstreit ist schon von großer Bedeutung, weil er die Patentrechte für einen weiten Teil der CRISPR-Technologie zum Thema hat. Diese beziehen sich alle auf die Benutzung von einem CRISPR-System, das

- die guide-RNAs (aus einem einzigen Molekül bestehend) mit

- dem Cas9-Protein

verbindet, und von dem nimmt man an, daß es einmal als bestes Werkzeug für humantherapeutische Verfahren sein wird. Manche davon befinden sich bereits zum Teil in der klinischen Testphase. Diese Patente sind sehr viel Geld wert."

Die vom USPTO festgestellte Interferenz bezieht sich nur auf einen bestimmten Teil der Patente, und inzwischen gibt es weltweit Tausende von anhängigen CRISPR-bezogenen Patentanmeldungen, die sich auf ein ganz weites Feld beziehen, z.B. auf wesentliche Komponenten des Geneditierungssystems wie die speziell verwendeten Endonukleasen, die den DNA-Strang an der gewünschten Stelle zerschneiden, und die speziell verwendeten Stränge von Nukleinsäuren, die die gewünschte Stelle im Genom finden und die Endonuklease (z.B. das Protein Cas9) genau dorthin bringen, wo zerschnitten werden soll.

Über den Disput hinaus (Beyond the dispute)

An UCB und Broad als die bedeutendsten Parteien in der CRISPR-Forschung gingen bereits viele Patente. Das USPTO und das European Patent Office (EPO) haben 34 Patente an das Broad und 10 Patenten an UCB vergeben.

UCB und Broad haben ferner Patente andernorts auf der Erde wie Australien, Japan und China. Die vom USPTO kürzlich konstatierte Interferenz gilt für

- 13 Patente und eine Patentapplikation vom Broad und
- 10 Patentapplikationen der UCB.

Eldora Ellison, der führende CRISPR-Patent-Strategie der UCB und Direktor der Firma Sterne, Kessler, Goldstein & Fox für Patentrecht (IP law), sagt, daß die jetzigen Patentansprüche und die in den nächsten Monaten folgenden ein weites Umfeld der CRISPR-Systeme betreffen:

- Verwendung unterschiedlicher guideRNAs und tracrRNAs oder
- Modifikationen an den CRISPR-Enzymen (z.B. "Nickasen", das sind spezielle Endonukleasen, also spezielle CRISPR-Proteine, die so verändert worden sind, daß sie nur einen DNA-Strang zerschneiden).

Diskussion der Patente (Daten von der Firma IPStudies erhoben)

Corinne Le Buhan, Juli 2019

China und die USA sind bei weitem die führenden Nationen in der CRISPR-Forschung mit den meisten CRISPR-Patenten.

Ellison: "Ein großes Problem bei der Einrichtung einer Plattform für Erfindungen besteht darin, daß man wirklich ganz sorgfältig auf zahlreichen Wegen überprüft, wie die Erfindung verwendet werden, so daß man die Patentanmeldung so verfaßt, daß sie auch auf die gemachte Erfindung tatsächlich übereinstimmt."

Ellison merkt an, daß die UCB recht begeistert darüber gewesen ist, daß ihr im April 2019 das (foundational) Patent zugesprochen worden ist. Es war in die ursprünglichen Patent-Interferenz-ansprüchen involviert gewesen und betrifft die Verwendung von CRISPR-Cas9 zur Änderung der DNA in jeder beliebigen zellulären oder nichtzellulären Umgebung.

Ellison zu The Scientist: "Wir sind auch sehr erfreut über die anstehende Zuteilung von Patenten mit dem folgenden Inhalt: single-guide-RNA wird nun als „compositions of matter“ zugelassen, wobei „Composition of matter“-Patente sich auf neulich synthetisierte Moleküle oder Bestandteile (molecules or compounds) beziehen.

Beiden Arten von Patenten ist gemeinsam, daß sie für spätere Verwendung ein ganz weites Anwendungsgebiet versprechen ("provide nice broad coverage").

The Broad hat ein ähnlich vielfältiges CRISPR-Patent-Profil. Karen Zusi, Media Relations Manager am Broad in einer Email an The Scientist: "Die volle Breite der Erfindungen, die im Broad's Portfolio veröffentlicht wurden, umfaßt nicht nur CRISPR-Cas9-Anwendungen." Darin gibt es auch CRISPR-basierte Werkzeuge zur Entdeckung von Nukleinsäuren wie SHERLOCK und andere, auf alternative Endonukleasen basierte CRISPR-Anwendungen wie Cas12, Cas13 und Cpf1 sowie CRISPR-assoziierte Transposasen (CAST).

Eder Wettbewerb um CRISPR-Patent ist sehr heftig, weil Biotech-Firmen und akademische Labors für die Entwicklung kommerzieller CRISPR-Anwendungen zuerst einmal Lizenzen von Patent-Inhabern bekommen müssen.

Wissenschaftler können für die freie, non-profit-Grundlagenforschung diese Technologien ohne Lizenzgebühren nutzen. Falls sie dann aber die Ergebnisse ihrer Forschung vermarkten wollen, müssen sie die Lizenzgebühren bezahlen. Einige Leute schätzen, daß bis 2025 der weltweite CRISPR-Markt einen Wert von über 5 Billionen US\$ umfassen wird.

Ein großes Feld von Patenten

UC und Broad sind nicht die einzigen CRISPR-Patentinhaber, denn viele andere akademische Institutionen und kommerzielle Biotech-Firmen sind im CRISPR-Geschäft aktiv. Die Firma IPStudies mit Sitz in der Schweiz hat Daten über Patenterteilungen gesammelt, aus denen hervorgeht, daß es weltweit mehr als 12000 angemeldete CRISPR-Patent-Applikationen gibt. Diese werden in fast 4600 Patentkategorien eingeteilt, die alle Patente umfassen, die für eine Erfindung in etlichen Nationen angemeldet worden sind.

Andere Institutionen als UCB und Broad, deren CRISPR-Applikationen in die größte Anzahl von Patentkategorien gehören, umfassen

- die Chinese Academy of Sciences,
- die US-amerikanische Chemiefirma DuPont und

- die in Massachusetts angesiedelte Firma für Genomeditierung Editas Medicine, zusammen von Mitgliedern vom Broad und UCB und anderen.

Die Anzahl der weltweit angemeldeten CRISPR-Applikationen für neue Patentkategorien wurden sollte durch die Firma IPStudies ermittelt werden, aber die Daten für 2018 und 2019 sind leider wegen einer Verspätung der Publikation der in den USA angemeldeten Patentansprüche. Darum geschehen die meisten beeindruckenden CRISPR-Anwendungen in China.

Die Wissenschaftlergruppe (scientist staff)

Von diesen Tausenden von Patent-Applikationen sind bis heute 740 CRISPR-Patente erteilt worden, von denen gemäß IPStudies die Hälfte auf China und USA entfällt. Corinne Le Buhan, Gründerin und Principal Consultant von IPStudies: "China und die USA dominieren klar die CRISPR-Patent-Inhaberschaft, insbesondere auf der akademischen Seite."

Sie führt dazu weiter aus, daß ein Grund dafür die verbreitete Abneigung gegen GMOs in Europa ist, was Fortschritte in landwirtschaftlichen CRISPR-Applikationen begrenzt.

Fabien Palazzoli, Analytiker der Daten von IPStudies: „Über die Jahre hat es eine zunehmende Diversifikation im CRISPR-Portfolio über Cas9 hinaus gegeben, denn inzwischen haben wir 50 verschiedene Typen von CRISPR-Enzymen, einschließlich Cpf1, C2c2, CasX und CasY. eine mögliche Motivation zur Entwicklung dieser vielen Alternativen könnte mit der jetzt beginnenden Formulierung von Gesetzen im Zusammenhang mit dem Besitzrecht vom Cas9-System begründet werden.

Gregory Graff, Ökonom an der Colorado State University, führt weitere Gründe zur Diversifikation dieser Technologie an wie diese, daß

- Forscher unbedingt neue wissenschaftliche Fortschritte erringen wollen und
- Biotech-Firmen wünschen, die Freiheit zur Benutzung ihrer eigenen Werkzeuge (tools) zu erhalten. “

Gregory Graff zu The Scientist: „Es gibt noch etliche Kräfte mehr wirksam, auch wenn man nicht über sie spricht. Manche beziehen sich auf den Wunsch, ein Patent zu erhalten, aber ich meine, daß meistens die Neugier der Wissenschaftler die Triebfeder ist.“

News GCLab: ChinaBio today, 26.7.2019

Die chinesische Firma Qihan erhält 20 Millionen US\$ für Genomeditierung zum Zweck der Xenotransplantation

Datum der Publikation: 25.7.2019

Qihan Biotech ist ein Biotech-Start-up in Hangzhou und wurde gegründet durch die Star-Gentechniker Luhan Yang, PhD, und Harvard-Professor George Church, PhD, beide auch beschäftigt bei der ebenfalls von ihnen gegründeten Firma eGenesis, deren Ziel es war, die Genomeditierungstechnologie CRISPR Cas-9 zum Zweck der Xenotransplantation einzusetzen. Das Start-up Qihan Biotech erhielt nun durch Hilfe von

- CMB International und
- Legend Star

20 Millionen US\$ zur Entwicklung von Tierorganen, die für die Xenotransplantation in Patienten geeignet sind. Das letztliche Ziel von Qihan entspricht dem von eGenesis: Man will endlich den weltweiten Mangel an menschlichen Spender-Organen für Transplantationen beenden.

GenomeWeb, 25.7.2019

Anbietung nicht-exklusiver Lizenzen für CRISPR IP durch Broad Institute und MilliporeSigma

23.7.2019

HGE Human Germline Editing (Eingriff in die Keimbahn)

Feng Zhang, Star-Gentechniker am Broad Institute, ist absoluter Gegner einer jeden vorzeitigen Anwendung von HGE, auch im klinischen Bereich. Auf ihn und Emmanuelle Charpentier (Mitentdeckerin der CRISPR-Technologie) geht der Aufruf zu einem Memorandum (Bann) gegen HGE zurück.

R&D Research and development (Forschung und Entwicklung F&E)

IP intellectual property (Patent)

MilliporeSigma Der Firmenname, unter dem das Life Science-Business von Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland, in USA und Canada tätig ist.

Es ist eine Rahmenvereinbarung für das Anbieten nicht-exklusiver Lizenzen für CRISPR-Patente für die Nutzung bei kommerzieller Forschung und Produktentwicklung getroffen worden von

- The Broad Institute von MIT und Harvard und
- MilliporeSigma.

Der Wert des Abkommens wurde nicht veröffentlicht.

Firmen, die die CRISPR-Technologie in ihre Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten übernehmen wollen, können beim Broad Institute Lizenzen für beide Patent-Sätze beantragen. Weil jeder Partner die Kontrolle über seine eigenen Patente behält, beabsichtigt das Broad-Institut, Lizenzen an CRISPR IP portfolios von

- MilliporeSigma und
- Broad Institute

zu vergeben, für die mögliche Lizenzerteilung (potential licensees) für interne Forschung und kommerzielle Entwicklung von Werkzeugen (tools) und Kits.

The Broad Institute und MilliporeSigma betonen, daß mit ihrer Rahmenvereinbarung (framework, agreement) andere Inhaber wichtiger Patente dazu motiviert werden sollen, in der Zukunft daran teilzunehmen, entweder durch diese Rahmenvereinbarung oder über eine Gruppe anderer Patentinhaber oder eine Zusammenarbeit mit ihnen (third-party patent pool or collaboration). Dadurch soll zukünftig der nichtexklusive Zugriff auf die Schlüssel-CRISPR-Technologie erreicht werden.

Udit Batra, PhD, CEO von MilliporeSigma, sagte in einem jetzt am Donnerstag von seinen Partnern herausgegebenen Statement: "Wir wollen zusammen mit dem Broad Institute erreichen, daß der Zugang zur Lizenz-Erteilung für das Arbeiten mit der CRISPR-Technologie einfacher wird, wodurch sie weltweit eine breitere Anwendung in der F&E-Community erfährt. Durch diese Vereinbarung wird es für unsere Kunden einfacher, in ihrer F&E erfolgreich zu sein, wodurch wir erreichen können, daß die Entwicklungszeiten für lebenswichtige Medikamente zur Heilung früher nicht heilbarer Krankheiten verkürzt werden."

Sigma-Aldrich portfolio brand ist der Name für die Rahmenvereinbarung für die Lizenz-Vergabe für die Patente (IP) von MilliporeSigma für die CRISPR-Technologie, und für die gilt, daß sie frei von Lizenzgebühr ist für

- non-profit akademische Institutionen,
- non-profit Business Communities und
- regierungsnahen Agenturen (governmental agencies)

für ihre interne Forschung, in Übereinstimmung mit der seit einiger Zeit bereits geübten Praxis vom Broad Institute und seinen Anforderungen (requirements).

Ausschluß von Human Germline Editing (HGE)

The Broad und MilliporeSigma bestätigen, daß die Lizenzvergabe ihren jeweiligen ethischen Richtlinien folgt, wodurch ganz bestimmte Anwendungen der CRISPR-Technologie ausgeschlossen werden, und zwar solche wie alle Arten von klinischem HGE.

Jeder Partner kann seinerseits weiterhin Lizenzen unabhängig von dieser Rahmenvereinbarung anbieten.

Das Broad Institute erklärt auf seiner Webseite Richtlinien für "institutional policies on IP licensing".

Merck KGaA hat ein unabhängiges und externes Bioethics Advisory Panel eingerichtet, um Hilfestellung bei Forschungen zu leisten, bei denen MilliporeSigma und seine anderen Geschäftspartner involviert sind, einschließlich die Forschung an Genome Editing oder seine Anwendung.

Merck KGaA hat auch seine Operationsbasis definiert, wobei empfohlen wird, über wissenschaftliche und gesellschaftliche Belange (scientific and societal issues) zu informieren, die therapeutische Anwendungen für die Nutzung bei Forschung und Anwendungen betreffen.

die Lizenzvergabe-Rahmenvereinbarung gilt nicht nur für Patente (IP) von Broad Institute und MilliporeSigma, denn das Broad ist Mitinhaber vieler anderer Patente, die es sich mit vielen anderen Institutionen teilt, wie

- Harvard und MIT,

- New York Genome Center,
- New York University,
- the Rockefeller University,
- the University of Iowa Research Foundation,
- the University of Tokyo,
- the Whitehead Institute for Biomedical Research ...

Issi Rozen, Chief Business Officer am Broad Institute, betont in einem Statement, daß das Broad bereits non-exclusive Lizenzen für die CRISPR-Technologie für alle Anwendungen außer für Human Therapeutics vergeben hat.

Issi Rozen: "Wir bemühen uns, den leichtesten Zugriff zur CRISPR-Technologie (key CRISPR intellectual property) für ihre größtmögliche Verbreitung zu gewähren. Wir sind der Meinung, daß die Patentinhaber für Schlüssel-CRISPR-Technologie sich zusammenschließen sollten, damit der Zugriff darauf sehr erleichtert wird. Diese Rahmenvereinbarung ist ein weiteres Beispiel für eine Partnerschaft, die dabei hilft, daß möglichst viele Interessierte in möglichst einfacher Weise auf diese wissenschaftlichen Werkzeuge zugreifen können."

Im Februar 2019 bekam MilliporeSigma ihr erstes CRISPR-bezogenes Patent zugesprochen, und zwar für die proxy-CRISPR-Technologie, eine neue Genomeditierungstechnik, die dazu entworfen worden ist, Effizienz, Geschwindigkeit, Flexibilität und Spezifität der CRISPR-Technologie dadurch zu erhöhen, daß das Genom für DNA-Änderungen leichter zugänglich gemacht wird.

Diese Technologie kann Wissenschaftlern dabei helfen, in Regionen des Genoms auch dort gezielt zu editieren, die normalerweise nur schwer zugänglich sind - so MilliporeSigma.

Im nachfolgenden Report wird berichtet, wie heftig der Patentstreit zwischen

- The Broad Institute, Massachusetts, vertreten durch Feng Zhang, und
 - The University of California (UCB), Berkeley, vertreten durch Jennifer Doudna
- geworden ist und wie groß die Enttäuschung von Doudna über das Patent(un)wesen in den USA wegen falscher Patent-Entscheidungen gewesen ist (siehe das Interview von Medium mit Doudna).

Klar ist, daß dieser CRISPR-Patent-Streit seit 2014 für Forscher und Mediziner und vor allem Patienten mit bisher nicht heilbaren Krankheiten sehr hinderlich war und noch ist.

The Broad Institute nur die Abkürzung Broad verwendet.

Patentstreit Doudna-Zhang um die Verdienste bei der Erfindung der CRISPR/Cas9-Technologie

Sharon Begley @sxbegle, 31.5.2018

Charpentier and Doudna berichteten in einem Beitrag vom Juni 2012 von ihrer Entdeckung, wie das CRISPR-System in Bakterien und das Cas9-Enzym zusammenwirken, so daß damit präzise DNA-Stränge des Genoms zerschnitten und damit zur Gen-Editierung verwendet werden können.

Šikšnys und seine europäischen Kollegen kamen unabhängig davon und gleichzeitig zu derselben Gen-Editierungsmethode und publizierten das in den Proceedings of the National Academy of Sciences im September 2012.

CRISPR bedeutet 'Clustered Regularly Inter-Spaced Palindromic Repeats.

Es ist sehr eindrucksvoll, daß die CRISPR-Technologie direkt inspiriert worden ist von Eigentümlichkeiten der Genome von Bakterien: Häufig wiederholte Folgen palindromischer Basensequenzen, in die Stücke von anderer DNA eingefügt sind. Bakterien stellen sie her, indem sie ihren eigenen Genom editieren, wobei sie Teile von eindringenden Viren in ihren eigenen Genom in wiederholten Folgen einfügen. Auf diese Weise behalten die Bakterien und ihre Abkömmlinge eine Erinnerung an diese Viren, und das hilft ihnen dabei, sich rasch gegen ähnliche Infektionen zu schützen.

Carl Zimmer gab in einem Beitrag für Quanta 2015 eine Übersicht über die Entdeckungsgeschichte von CRISPR und betonte das außerordentliche Potential der CRISPR-Technologie, nicht nur als sehr nützliches Hilfsmittel für Innovationen in Biotechnologie, sondern auch für biologische Grundlagenforschung.

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 der Gene Drive. 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.

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.

Aber es gibt doch immer wieder neue Erfolgsmeldungen bei Anwendungen der CRISPR-Cas9-Technologie, aber nach wie vor schwelt der Patentstreit zwischen Doudna und Feng Zhang: Wer hat das Verdienst dafür, ein bakterielles Immunsystem in ein äußerst nützliches Werkzeug zur Genom-Editierung ausgearbeitet zu haben ?

Viele Leute in Gremien zur Vergabe eines Awards oder des Nobelpreises und auch in Patentämtern und US-Gerichten gehen der Frage nach, wer von den Forschern welchen Beitrag dazu geleistet hat. Hier ist zu betonen, daß die US-Patentämter eindeutig Stellung bezogen haben für Feng Zhang, aber das EU-Patentamt steht auf der Seite von Jennifer Doudna.

In den wissenschaftlichen Beiträgen kann man zum Thema Patentstreit Doudna-Zhang meistens erfahren, daß die Sympathien bei den beiden Erfinderinnen Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier liegen. Genauer formuliert: Man versteht die Entscheidung der US-Patentämter nicht, die wesentlichen Patente an deren Erfindung Feng Zhang vom Broad Institute of MIT und Harvard zuzusprechen.

Die Entscheidungen der US-Patentämter haben große finanzielle Auswirkungen auf die beteiligten Forscher, denn gegenwärtig wenden viele Firmen Milliarden von US\$ auf, um diese neue Technologie für die Humanmedizin einsetzbar zu machen, und dafür müssen sie Lizenzen erwerben – aber von wem ?

In den europäischen Staaten und beim EU-Patentamt ist man auf der Seite von Charpentier und Doudna – darum die Verleihung vom Kavli-Award für Nanoscience an sie und Virginijus Šikšnys von der Vilnius University in Lithuania.

Zur Geschichte: Charpentier und Doudna leiteten Teams in Zusammenarbeit und unabhängig von ihnen leitete in Europa Šikšnys sein Team, und sie zeigten alle gleichzeitig, daß das Immunsystem CRISPR von Bakterien mit dem Cas9-Enzym kombiniert werden kann, um DNA-Stränge außerhalb von Zellen in Petrischalen abzuändern. Ihre große Leistung bestand darin, zu zeigen, welche speziellen Moleküle einschließlich RNA notwendig dafür sind, CRISPR in einen Genom-Editor auszuarbeiten.

Unglücklicherweise wurde die Publikation von Šikšnys dazu vom Journal Cell im April 2012 nicht angenommen und auch nicht zur weiteren Überprüfung weitergeleitet.

Als Doudna, Charpentier und ihre Kollegen gezeigt hatten, daß Cas9 dazu programmiert werden konnte, an gezielter Stelle DNA-Stränge zu zerschneiden, durchlief ihre Publikation die Überprüfung bei Science und wurde online spät im Juni 2012 veröffentlicht.

Šikšnys und seine Koautoren hatten sich inzwischen bemüht, ihre Arbeit bei einem anderen Journal zu publizieren, und das gelang ihnen bei Proceedings of the National Academy of Sciences, das sie im September 2012 veröffentlichte.

Auf jeden Fall wußten beide Gruppen genau, was sie geleistet hatten:

- Das Šikšnys-Team meinte, daß ihre Erfindung den Weg eröffnet für “engineering of universal programmable RNA-guided DNA-cutting enzymes”, also für eine Technologie für universell programmierbare RNA-geleitete DNA-Zerschneidungs-Enzyme.

- Das Doudna-Charpentier-Team meinte, daß CRISPR für “RNA-programmable genome editing” eingesetzt werden kann, also für RNA-programmiertes Genom-Editing, wie das auch in der heute verbreiteten Sprechweise so bezeichnet wird.

Das ist aber erst der Anfang des Schmierentheaters – geschaffen von den US-Patentämtern – um die Geschichte der Verdienste zu CRISPR.

Früh im Jahr 2013 haben der Harvard-Gentechniker George Church und Feng Zhang vom Broad Institute gleichzeitig Publikationen veröffentlicht, die zeigten, daß CRISPR auch gezielt DNA-Stränge in Genomen menschlicher (eukaryotischer) Zellen zerschneiden kann, was den Weg dazu aufzeigte, CRISPR für die Behandlung von menschlichen Patienten einzusetzen.

Zu dieser Zeit hatten schon viele Forscher Patentansprüche angemeldet, darunter auch Doudna and Charpentier 2014 (Patentanspruch für die Erfindung von CRISPR), und Feng Zhang meldete seinen Patentanspruch nach ihnen an. Damit begann der nun schon Jahre dauernde Patentstreit zwischen der finanziell gering ausgestatteten University of California und dem finanziell sehr gut ausgestatteten Broad-Institute.

Bisher ist das Broad-Institute bei der Durchsetzung seiner Patentansprüche sehr erfolgreich gewesen, was Charpentier und Doudna auf ein grundlegendes Mißverhältnis zwischen Gesetz und Wissenschaft hingewiesen hat, denn in der Wissenschaft hat im Gegensatz zum US-Patentbüro das Duo Charpentier-Doudna den Vorrang an verliehenen Awards (als Belohnung und Dank für die Erfindung der CRISPR/Cas9-Technologie):

- 2015 der Breakthrough Prize,
- 2015 der Gruber Prize in Genetics,
- 2016 der Warren Alpert Prize (mit Šikšnys, Rodolphe Barrangou, Philippe Horvath),
- und andere, von denen der Kavli Nanoscience Prize, von einem Komitee aus fünf Physikern ausgewählt, nun der letzte ist.

Feng Zhang erhielt 2016 den Gairdner International Award zusammen mit Doudna und Charpentier und zwei anderen Forschern, die CRISPR-Cas entwickelten zu einem Genome editierenden Werkzeug für eukaryotische Zellen.

Charpentier, Doudna und Zhang erhielten auch 2014 den Gabbay Award, 2016 den Tang Prize und andere.

Feng Zhang gewann 2017 den Lemelson-MIT Award alleine.

Es gibt in den USA Vermutungen, daß das reiche Broad-Institute wegen der Patenterteilung bei US-Patentämtern mit Hunderttausenden von US\$ nachgeholfen hat.

Dazu würde passen, daß Virginijus Šikšnys von der Vilnius University in Lithuania zwar die CRISPR-Technologie gleichzeitig mit Doudna und Charpentier entdeckt hat, daß er aber bei der ganzen Geschichte um den Patentstreit Doudna-Zhang gar nicht erwähnt wird.

CRISPR-Gene-Editing-Pioniere gewinnen Kavli Prize für Nanoscience Der Preis für die Erfindung der CRISPR-Technologie geht an 3 Forscher World Science Festival

By John Rennie, 31.5.2018

Obwohl die einfache und machtvolle CRISPR-Cas9-Technologie erst vor 6 Jahren (2012) zur Geneditierung eingeführt worden ist, wird sie als eine der bedeutendsten Fortschritte in der Biotechnologie dieses Jahrhunderts ausgelobt.

Heute morgen erhielten 3 Pioniere für die Entwicklung dieser Nanotechnologie

- Emmanuelle Charpentier vom Max Planck Institute for Infection Biology in Berlin,
- Jennifer Doudna von der University of California, Berkeley, und
- Virginijus Šikšnys of Vilnius University in Lithuania

den renommierten Kavli Prize für Nanoscience. Der Kavli Prize wird auch für herausragende Leistungen auf den Gebieten Astrophysik und Neurowissenschaften vergeben.

Charpentier zu CRISPR: "Das funktioniert wie ein Schweizer Armeemesser, mit dem man Gene reparieren kann."

Laura H. Greene, Chefwissenschaftlerin am National High Magnetic Field Laboratory und ehemalige Präsidentin von der American Physical Society, bezeichnete bei der Übergabezeremonie die CRISPR-Cas9-Technologie als "Breakthrough Nanotool". Damit sind nun vielerlei Innovationen möglich, die u.a. für Medizin, Biologie und Landwirtschaft sehr nützlich sein werden.

Auf der Liste der Honoratioren fehlten die Namen von Feng Zhang vom Broad Institute und dem Massachusetts Institute of Technology, der ein Patent für die CRISPR-Technologie hält,

und George Church von der Harvard University, der zusammen mit Zhang über Anwendungen dieser CRISPR-Technologie auf menschliche Zellen publizierte.

Der Patentstreit Doudna-Zhang ist noch nicht entschieden und wird heftig und öffentlich ausgeführt. Die Anerkennung durch den europäischen Kavli-Preis entscheidet nicht diesen Patentstreit vor dem US-Patentamt. Der Patentstreit wird wieder heftiger werden, wenn der Nobelpreis für die Entdeckung der CRISPR-Technologie verliehen wird.

Der Nanoscience Award für Astrophysik (Kavli Prize) 2018 ging an Ewine van Dishoeck von der Leiden University in den Niederlanden für ihre Studien an den chemischen Prozessen, die Wachstum und Entwicklung von interstellarem Eis beeinflussen, das großen Einfluß hat auf die Bildung von Sternen und Planeten, die sich aus dem diffusen, kalten interstellaren Medium bilden. Van Dishoeck und ihre Gruppe fand dafür einen Weg zum quantitativen Verstehen.

Der Kavli Prize für Neurowissenschaften ging gleichermaßen an James Hudspeth von der Rockefeller University, Robert Fettiplace von der University of Wisconsin, Madison, und Christine Petit vom Pasteur Institute in Frankreich. Hudspeth und Fettiplace untersuchten erfolgreich und unabhängig voneinander, wie unser Hörsinn entsteht durch die Umwandlung der Vibrationen der winzigen Haarzellen im Innenohr in Nervenimpulse. Petit identifizierte mehr als 20 Gene, die die Entwicklung von Innenohr und Hörprozeß steuern. Sie zeigte, wie Genmutationen zu Formen von vererbbarer Taubheit führen.

Die Gewinner wurden ausgewählt von Komitees, die von der Kavli Foundation organisiert wurden, ferner von der Norwegian Academy of Science and Letters und von dem Norwegian Ministry of Education and Research.

Die Gewinner werden in Oslo im September 2018 mit Goldmedaillen geehrt. Der Preis ist mit 1 Million US\$ dotiert und wird auf die Gewinner aufgeteilt.

GenomeWeb 1.8.2019

Der CRISPR-Patent-Streit wird zunehmend häßlich: UCB wirft Broad vor, bei seinen Patentanmeldungen gelogen zu haben

Christie Rizk, 1.8.2019

USPTO US Patent and Trademark Office

PTAB Patent Trial and Appeal Board

foundational hier: Ein foundational IP (=Patent) erklärt die Grundlagen der verwendeten neuen Technologie, es erklärt den Patentinhaber als Erfinder der entsprechenden Technologie

interference wechsel- oder gegenseitige Überlappung der Inhalte von Patentanmeldungen

motion hier: Einlassung, Äußerung in einer juristischen Auseinandersetzung

In dieser Woche nahm der Streit um die (foundational) Patent-Besitzrechte über die CRISPR-Cas9-Technologie eine sehr häßliche Wendung: UCB und Mitkläger werfen Feng Zhang und seinem Kollegen Neville Sanjana vom Broad vor, in den originalen CRISPR-Patent-Applikationen unwahre ("untrue") und faktisch falsche ("materially false") Erklärungen getätigt zu haben.

In Januar 2017 hat das USPTO auf die jahrelange Forderung von UCB auf Feststellung einer Interferenz zwischen den Patentansprüchen von Broad und UCB positiv reagiert und eine solche Interferenz festgestellt.

Das USPTO erklärte im weiteren Verlauf, daß es in allen erfolgten wissenschaftlichen Publikationen zur CRISPR-Technologie nachschauen und die waren historischen Daten zur Erfindung dieser Technologie und ihren wahren Erfinder herausfinden wolle.

Es gibt da ein Problem: Die ersten CRISPR-Patent-Applikationen wurden eingereicht, bevor die USA zum "first to file"-Patentsystem am 16.3.2013 unter der Leitung von Leahy-Smith America Invents Act (AIA) übergangen. Also wurden die Patentrechte gemäß dem alten "first to invent"-Patentsystem zugeteilt.

Ab Januar 2017 hatte also die UCB endlich auf ihrer Seite, aber im Februar 2018 erließ das PTAB (eine Kommission aus 3-Richtern) das Urteil, daß es keine Interference gab (no interference-in-fact). Damit verblieb dem Broad das Besitzrecht für die CRISPR-Cas9-Technologie u.a. auf folgenden Gebieten mit CRISPR-Genomeditierung eukaryotischer Zellen:

- Genterapie,
- Erforschung und Entwicklung von Medikamenten und
- ag-bio (agriculture applications = landwirtschaftliche CRISPR-Cas9-Anwendungen).

Obwohl die UCB rechtzeitig Einspruch dagegen erhob, urteilte der US Court of Appeals for the Federal Circuit zu Gunsten vom Broad im September 2018.

Nun schritt das USPTO ein und stellte ohne Aufforderung durch die UCB im Juni 2019 wieder die Frage der rechtmäßigen Patentvergabe an das Broad, indem es wieder eine Interferenz anerkannte.

Der weitere Verlauf bezog sich vor allem auf

- eine vom Broad eingereichte Patentapplikation und 13 Patente, die dem Broad in den Jahren 2014, 2015 und 2017 erteilt worden waren, und
- 10 Patentapplikationen, eingereicht von der UCB 2018.

Alle bezogen sich auf die Verwendung der Geneditierungstechnologie CRISPR-Cas9 an eukaryotischen Genomen.

Die UCB ließ verlauten, daß sie durch den Verlauf der erneuten Prüfung sehr erfreut sei.

Eldora Ellison, führende Patentstrategin für CRISPR-Angelegenheiten bei der UCB und Direktorin der Patentanwaltsfirma Sterne, Kessler, Goldstein und Fox, in einer Email: "Der Beginn dieser erneuten Interferenz-Prüfung zeigt, daß die früheren Entscheidungen für die Vergabe der Patentrechte an das Broad eben doch nicht den wahren Erfinder dieser Technologie auswiesen. Wir vertrauen nun auf das USPTO, daß letztlich das Team Doudna-Charpentier die Priorität in der Erfindung auch in Bezug auf eukaryotische Zellen zugeteilt bekommt."

Nicht patentierbare Patentansprüche

Nachdem die UCB das USPTO auf seiner Seite hatte, intervenierte sie beim PTAB. Es übergab eine Liste von Punkten, wo man sich einigen könnte, aber generell forderte die UCB das PTAB auf, daß alle Patentansprüche vom Broad – die sich auf diese Interferenz bezogen – als unpatentierbar erklärt werden.

Die ersten CRISPR-Patent-Applikationen wurden eingereicht, bevor die USA zum "first to file"-Patentsystem am 16.3.2013 unter der Leitung von Leahy-Smith America Invents Act (AIA) übergangen. Also wurden die Patentrechte gemäß dem alten "first to invent"-Patentsystem zugeteilt.

Die UCB statuiert, daß die Patentansprüche des Broad unter die Vorschriften des "first to file"-Systems von AIA fallen: Alle (in diesem Zusammenhang) vom Broad eingereichten Patentanmeldungen erfolgten nach dem 16.3.2013, und an diesem Tag trat aber AIA in Kraft. Einige Patentansprüche wollte das UCB als vor dem 16.3.2013 eingereicht anerkennen.

Englischer Originaltext der juristischen Einlassung:

However, the Broad's involved cases and/or the applications involved in the cases "contains or contained at one time at least one claim that was not supported by Broad's applications filed before March 16, 2013," the university added. "Thus, Broad's involved cases, the application from which each of Broad's involved patents issued, and/or a parent application to which each of Broad's involved cases claims benefit, contains or contained at one time at least one claim to subject matter having an effective filing date on or after March 16, 2013 — thereby subjecting each of Broad's involved cases to AIA prior art provisions."

Die UCB stellte fest, daß diese Einlassung (motion) hinreichend für das PTAB sein müßte, um alle diesbezüglichen Patentanmeldungen des Broad als unpatentierbar zurückzuweisen. Sollte dieser Einwand nicht ausreichend sein, kann man weitere Vorschriften heranziehen, um die Patentanmeldungen des Broad als unpatentierbar zurückzuweisen.

Die wahren Erfinder wurden nicht anerkannt

In ihrer nächsten Einlassung beklagte sich die UCB darüber, daß "das Broad wissentlich die eigentlichen Erfinder in Bezug auf die involvierten Patente und Applikationen nicht genannt hat, was durch die Tatsache gezeigt wird, daß „its own prosecuting attorney's sworn declaration contradicts the inventive entities named during prosecution of the involved applications."

In den Patenten des Broad wird entweder

- nur der Name von Feng Zhang als alleiniger Erfinder genannt oder
- der Name Zhang in Kombination mit Le Cong, Fei Ran, Randall Platt, Patrick Hsu, and/or Sanjana.

Jedoch – so die UCB – hat der Broad-Anwalt Thomas Kowalski in einer Erklärung gegenüber dem European Patent Office "eine wesentlich andere Gruppe von Erfindern" angeführt". Genauer formuliert, zeigt die Erklärung von Kowalski, daß etliche Personen bei den offiziellen Patentanmeldungen des Broad, die in nicht unwesentlicher Weise zu einigen CRISPR-Erfindungen beigetragen haben, nicht genannt worden sind, und dazu gehören: Cong, Ran, Shuailiang Lin, Platt, Ophir Shalem, Matthias Heidenreich und Lukasz Swiech.

"As one example, Broad's attorney determined that Dr. Cong contributed to the invention of 'the CRISPR-Cas9 system adapted in for [sic] uses in eukaryotic cells,' a critical feature of every involved claim in the Interference. But Dr. Cong is not named on 8 of the 14 patents/application involved,"

Die Einlassung von UCB bedeutet: "Wenn bei der Patentanmeldung nicht alle Miterfinder aufgeführt sind, dann ist eine Patentanmeldung als unpatentierbar zurückzuweisen – solange, bis das korrigiert worden ist."

Ungerecht, unwahr und faktisch falsch ("Inequitable... untrue... materially false")

In der nächsten Einlassung der UCB wird das Vorgehen des Broad als ungerecht ("inequitable") bezeichnet. Sie behauptet schlicht, daß alle Patentanmeldungen des Broad unpatentierbar sind, weil "at least one affirmative material misstatement" in jeder seiner Applikationen auftreten. Genauer formuliert, behauptet die UCB, daß

- Feng Zhang Statements abgegeben hat, von denen er zur selben Zeit wußte, daß sie unwahr ("untrue") waren, und
- Sanjana faktisch falsche Erklärungen ("materially false declaration") abgegeben hat.

Die UCB führte aus: Zhang hat in seiner Erklärung den Anspruch erhoben, daß

- er der Erfinder sei,
- ein komplettes Konzept vorzuweisen habe und
- die Überführung des Konzepts in eine praktisch anwendbare Technologie geleistet habe.

Aber so die UCB weiter: Die Evidenz zeigt, daß die Experimente von Zhang eben nicht die tracrRNA beinhaltet haben, die aber ein ganz wichtiger Teil eines funktionierenden CRISPR-Cas9-Cleavage-Komplexes sind.

Die UCB schrieb: "Die Evidenz zeigt, daß Dr. Zhang zu dieser Zeit eben nicht tracrRNA in seine Experimente zur Bildung eines CRISPR-Cas9-Komplexes einbezogen hat und deshalb konnte er auch kein vollständiges Konzept gehabt haben, viel weniger dessen Überführung in die praktische Anwendung eines funktionalen CRISPR-Cas9-Systems zum Zerschneiden (cleaving) von DNA."

Weiterhin warf die UCB Zhang vor, solange tracrRNA in seinen CRISPR-Cas9-Komplex nicht einbezogen zu haben, bis er im Paper von 2012 in Science von Doudna, Charpentier und Martin Jinek erfuhr, daß tracrRNA zum gezielten Zerschneiden von DNA essentiell notwendig ist.

Die UCB. "Dr. Zhang hatte Kenntnis vom Jinek-Paper und führte es in seinen eigenen Publikationen, bevor er die Erklärung unterschrieb und sein Berater (counsel) es an USPTO übergab."

Die UCB warf Zhang vor, ihm als unpassend erscheinene Daten und Ausführungen dazu aus dem zusammenfassenden Bericht des Broad an das USPTO entfernt zu haben. Der komplette, unverfälschte Bericht hätte gezeigt, daß

- im Experiment die tracrRNA gefehlt hätte und
- zu dieser Zeit Zhang noch gar nicht verstanden hatte, welche wichtige Rolle die tracrRNA in diesen CRISPR-Experimenten spielt.

Die UCB fügte hinzu, daß die hier bestätigte Fehleinschätzung des Broad von wichtigen Daten... ein Teil der Taktik der Irreführung des Broad ist.

Als das Broad eines der hier involvierten Patente anmeldete, fügte das Broad eine Erklärung von Sanjana hinzu mit folgendem Inhalt: Sie hätten das gezielte Aufschneiden von DNA in eukaryotischen Zellen mit Hilfe eines CRISPR-Cas9-Systems durchgeführt, das eine single-guide RNA enthalten habe. Zur Evidenz fügte das Team zwar eine Kopie des im Experiment verwendeten Gels hinzu, aber von dem sagte die UCB, daß es falsch dargestellt wurde ganz klar zeigt, daß Zhang und Sanjana's Experiment fehlerhaft gewesen war.

Die UCB fügte weiter hinzu, daß die Präsentation dieses Gels als Beweis für ein erfolgreiches Experiment beweist: "Sanjana hat ganz klar experimentelle Fakten nicht korrekt dargestellt, und zwar wegen seines Bemühens, für das Broad einen früheren Zeitpunkt der von ihm gemachten Erfindung vorzutauschen. Solche Aktionen zeigen, wie das Broad das USPTO durch falsche Behauptungen irregeführt hat."

Zur Stützung ihrer Aussagen fügte die UCB etliche Dokumente bei, darunter eine Email, die die UCB im Februar 2015 von Shuailiang Lin erhalten hatte, einem Forscher, der im Labor von Zhang von 2011 bis 2012 gearbeitet hatte und in den Provisional Applikations des Broad als Miterfinder aufgeführt worden war.

Email von Shuailiang Lin: "Die 15-seitige Erklärung von [Feng Zhang] und die Luciferase-Daten von Le Cong ist sowohl falsch als auch überinterpretiert zu dem Zweck, die Entscheidung der Patentprüfer zu beeinflussen, und das erscheint wie ein Scherz. Sobald Feng Zhang und Le Cong Ihre Publikation gelesen hatten, gingen sie rasch zu dem Projekt über, ohne mich zu informieren. Ich habe alle Schritte der fehlerhaften Arbeiten in dem Labor von Zhang dokumentiert in

- meinen Labor-Notebooks,
- Emails und
- anderem wie Dropbox oder Gel-Pictures.

Ich bin gerne dazu bereit, Ihnen oder anderen Personen, die an der Wahrheit interessiert sind, mehr Details und Berichte zukommen zu lassen. Wir haben ohne Die Publikation der UCB keinen klaren Durchblick gehabt. Das Ganze bedauere ich sehr."

Die Einlassung der UCB schloß in der letzten Zeile, daß alle betroffenen Patente des Broad zu canceln sind.

Die Antwort von Broad darauf: "Äußerst unglücklich"

In einem Statement lehnte das Broad die Ausführungen der UCB ab und bezeichnete die von der UCB gewählte juristische Strategie als "zutiefst unglücklich für das gesamte Gebiet". Die UCB habe die Beweise nicht zur Kenntnis genommen, aus denen hervorgeht, wer zuerst diese Technologie erfunden hat, und dabei "zeigen sie genau, daß die UCB nicht zuerst auch nur irgendeine Methode zur Verwendung der CRISPR-Technologie in eukaryotischen Zellen gefunden habe".

Das Broad schreibt: "Statt dessen hat die UCB Patente und Erfinderrechte des Broad grundlos angefochten in der Hoffnung, daß die UCB nicht selber irgendwelche Beweise für Arbeiten an eukaryotischen Zellen vorlegen muß."

Z.B. führt das Broad aus, daß die Behauptung der UCB, daß die Arbeit von Zhang auf die Publikation von Jinek gegründet ist, falsch. Das Broad: "Es ist aus den Laborberichten und Publikationen des Broad klar erkennbar, daß das Broad nicht auf dieses Jinek-Paper vertraute, weil es ganz klar eine ganz andere Vorgehensweise gewählt hat."

Das Broad spielte auch die Vorwürfe von Lin herunter: Die Email von Lin sei „von einem Studenten, dessen Visum am Auslaufen war und der eine solche Email in der Hoffnung schrieb, bei Dr. Doudna einen Job zu bekommen, im Gegenzug zur Übergabe von Informationen. Dieser Student wurde dann auch von der UCB binnen weniger Tage angestellt. Die Email von Lin selber war ungenau und widersprach allen Laborberichten."

Das Broad blieb bei seinen wissenschaftlichen Ansprüchen und den gegenüber dem USPTO gemachten Angaben. Das Broad sagte auch, daß die UCB über den bloßen Rechtsstreit hinausgehen solle ("move beyond litigation") und statt dessen mit dem Broad zusammenarbeiten solle, "um einen offenen Zugriff für möglichst viele Nutzer dieser transformativen Technologie" zu gewährleisten, durch Verwendung von Patentpools und Lizenzverträge.

Dieser Patentstreit erscheint als so verfahren und mit Animositäten durchsetzt, daß sich die internationale Scientific CRISPR-Community einschalten sollte. Das Unheil begann mit der falschen Entscheidung zu Gunsten von Feng Zhang durch das USPTO 2014 und ist demnach auch nicht durch patentrechtliche und juristische Verfahren zu lösen. Es ist zwar erfreulich, daß sich das EPO gegen die Entscheidung des USPTO gestellt hat, aber wegen der großen Wirtschaftsmacht der USA ist fraglich, ob das durchsetzbar ist.

Auf dem 3. international Summit on Human Genome Editing 2021 sollten die fraglichen Publikationen von UCB und Broad wissenschaftlich durchforstet und dann das objektive Ergebnis bekannt gegeben werden – und daran hätte sich das USPTO zu halten.

Prioritätsstreitigkeiten, Gelehrtenneid und Diebstahl von Erfindungen sind durchaus ein häufiges Phänomen. Galileo Galilei warf Simon Marius vor, Leistungen und Entdeckungen von Galilei als die seinigen auszugeben. Der Piltown-Mensch war eine bewußte, wissenschaftlich erstklassig ausgeführte Irreführung, wobei man zwar heute weiß, daß er eine Täuschung gewesen ist, aber nicht, wer sie ausgeführt hat. Sie hielt sich nur deshalb solange, weil sie von höchsten wissenschaftlichen akademischen Autoritäten gestützt wurde. Werner Heisenberg berichtet, daß er als junger Physiker den Anfeindungen eines älteren, hoch angesehenen Physikers ausgesetzt gewesen ist.

Es muß wohl nicht betont werden, wie nervtötend bis hinderlich auch dieser CRISPR-Patentstreit ist. Jennifer Doudna hat das in dem nachfolgend aufgeführten Interview mit Medium ganz deutlich zum Ausdruck gebracht.

Es ist sogar ein beliebtes Thema in der SF-Literatur, daß ein Wissenschaftler die Erfindung eines Kollegen als die seine ausgibt. Beispiel dafür: Die SF-Geschichten-Sammlung „Der Grüne Komet“ von Dr. Herbert W. Franke aus den 1960er Jahren. In einer der Geschichten stiehlt einer die Erfindung eines anderen – und mußte dann auch das Schicksal des Erfinders tragen, natürlich im negativen Sinn !

Jennifer Doudna über Anwendungsmöglichkeiten von CRISPR

Matthew Hutson, 20.7.2018

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 essentiell verlangsamt hat, aber er hat die Investoren für Biotech-Startups doch sehr verunsichert.

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 Start-ups 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 aufgeputscht.

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 konnte 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 Nagetiere 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 dies 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 Möglichkeiten, 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.

Vielleicht erfolgreicher Vorstoß der Firma Sigma-Aldrich im CRISPR-Patentstreit (Petitions for Interference Between 3 Applications, UC Patents for CRISPR Methods in Eukaryotic Cells)

26.7.2019

MIT *Massachusetts Institute of Technology*

UC *University of California, Berkeley*

USPTO *U.S. Patent and Trademark Office*

CAPJ *Chief Administrative Patent Judge*

PTAB *Patent Trial and Appeal Board*

Interference Hier: Die Patentansprüche überlappen sich teilweise in den Inhalten

Die Firma Sigma-Aldrich hat möglicherweise einen erfolgreichen Vorschlag im CRISPR-Patentstreit Doudna-Zhang gemacht.

Sigma-Aldrich hat ebenfalls ein auf die CRISPR-Technologie bezogenes Patent beim USPTO eingereicht und wie UCB damals 2014 eine Absage erhalten.

Nach wie vor geht es in diesem Patentstreit darum, wer auf eukaryotische Zellen die CRISPR-Geneditierungstechnologie zuerst angewendet hat, und dieser Streit ist für Forschung und Anwendung gleichermaßen sehr hinderlich, denn wer diese CRISPR-Technologie anwenden will, muß ja wissen, wer der Patentinhaber genau ist.

Sigma-Aldrich versucht nun, einen Ausgleich zu schaffen zwischen

- 3 anhängigen Patent-Applikationen und
- der Patentvergabe an UC in Bezug auf die CRISPR-Cas9-basierten Verfahren bei eukaryotischen Zellen.

Sigma-Aldrich ist die zuständige Filiale von Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland, und hat ein Ersuchen an die entsprechenden Institutionen in den USA (USPTO, CAPJ und PTAB) gerichtet, einen Ausgleich zu finden für folgendes:

Es wurde vom PTAB im Juni 2019 eine wechselseitige Überlappung (interference) zwischen 10 separaten Anwendungen für Patente von

- UC,
- University of Vienna und CRISPR-Pionier Emmanuelle Charpentier, PhD, Direktor und wissenschaftliches Mitglied vom Max Planck Institute of Infection Biology, Berlin, und
- 13 von den 15 Patenten von Broad Institute, Harvard University und MIT, plus einer weiteren Patent-Anwendung.

In ihrer 13-seitigen dringenden Petition erkennt Sigma-Aldrich an, daß ihr Vorschlag normalerweise als voreilig bezeichnet würde, weil sie eine wechselseitige Überlappung sucht, und zwar mit UC-Patentanwendungen (nicht UC-Patentbesitz) in Bezug auf die Geneditierungstechnologie CRISPR-Cas9 bei eukaryotischen Zellen:

1. S. Application No. 15/188,911, a method for integrating an exogenous sequence into a chromosomal sequence of a eukaryotic cell.
2. S. Application No. 15/188,924, a method for modifying a chromosomal sequence in a eukaryotic cell by integrating a donor sequence.
3. S. Application No. 15/456,204, a method for modifying a chromosomal sequence in a eukaryotic cell.

Die Firma Sigma-Aldrich führt diese 3 Applikationen unter 5 U.S. Patentanwendungen auf ihrer Webseite auf (die anderen beiden sind No. 15/188,927 und No. 15/188,931).

Sigma-Aldrich hat bestätigt, daß die hier obwaltenden Verhältnisse im Umfeld der CRISPR-Technologien für eukaryotische Zellen außergewöhnlich genug sind, daß hier eine Ausnahme gewährt und die wechselseitige Überlappung erlaubt wird.

Sigma-Aldrich betont in ihrer Petition vom 19.7.2019: "Wenn das PTAB erklärt, daß in diesem Fall eine wechselseitige Überlappung (interference) erlaubt wird, wäre dies langfristig das Beste für alle, einschließlich USPTO, Patentinhaber, die Kläger gegen die Patentvergabe und die Öffentlichkeit."

Sigma-Aldrich schlägt vor, daß ihr Vorschlag zur Duldung der wechselseitigen Überlappung vor dem Hintergrund zu verstehen ist, daß im Juni 2019 das USPTO eine solche „Interferenz“ festgestellt hat, wodurch für die früheren umstrittenen Patenterteilungen für das Broad festgestellt worden ist, daß die Inhalte seiner Patente sich mit den Inhalten in anderen Patent(ansprüchen) überlappen.

Sigma Aldrich hebt hervor, daß durch eine solche Entscheidung die effektive Wahrung von

- Gerechtigkeit (justice),
- Effizienz von USPTO und den Beteiligten (Kläger, Patentinhaber),
- Bewahrung wertvoller Ressourcen und des öffentlichen Interesses

am besten erfolgen würde.

Der CRISPR-Patent-Streit ist ein Hemmnis für alle

Sigma-Aldrich hebt hervor, daß durch einen solchen Schritt sowohl das öffentliche Interesse gewahrt würde als auch im CRISPR-Patentstreit eine Deeskalation erfolgen könnte. Würde man offiziell feststellen, daß sich die CRISPR-Patentrechte der Beteiligten überlappen, könnten Forscher, Institutionen und Firmen viel ungehinderter arbeiten und die Investoren würden um ihre Einlagen nicht so fürchten müssen.

Sigma-Aldrich: "Die bestehende Unsicherheit im CRISPR-Patent-Streit hat einen hemmenden Effekt auf die Finanzierungsbereitschaft für

- Forschungsinstitutionen und
- kommerzielle Anleger.

Mancher aus dem wissenschaftlichen oder kommerziellen Umfeld der CRISPR-Interessierten entscheidet sich wegen der Ungewißheiten bei der Patentvergabe dazu, besser die endgültigen Entscheidungen abzuwarten. Die eigentlichen Leidtragenden bei diesem für die CRISPR-Forschung und -Anwendung so hinderlichen Zaudern sind die Patienten, die durch die Anwendung der CRISPR-Technologien eben nicht die Wohltaten erleben dürfen, die ihnen sonst durch Medikamente und Therapien zugänglich wären, die durch CRISPR-Geneditierungstechnologien geschaffen werden könnten."

Sigma-Aldrich: Die Ausführungen im Patentantrag der UC auf CRISPR-Cas9-Techniken für prokaryotische Zellen zeigen keine erkennbaren Anwendungsvorschläge für CRISPR-Cas9-Technologien für eukaryotische Zellen.

Das ist auch das Endergebnis des 1. Interference-Prozesses wegen CRISPR-Patenten, der von UC und Partnern gegen das Broad Institute angestrebt worden war.

Im September 2018 hat das U.S. Court of Appeals festgestellt:

Es gibt keine Interferenz (no interference-in-fact) zwischen den

- Patentansprüchen von UC und
- Patenten, die dem Broad bereits zugeteilt worden waren.

Die Feststellung beinhaltet: Die Ansprüche von UC und Broad beziehen sich nicht auf dieselbe Sache.

Weil das U.S. Court of Appeals keine speziellen Bestimmungen in Bezug auf die Priorität von Genome Editing in eukaryotischen Zellen machte, haben UC und Partner eine Reihe von Anwendungen aufgeführt.

Sigma-Aldrich widersprach in ihrer Petition der Ablehnung der Patentprüferin Ann Dunston und forderte, die Patentansprüche von UC auf CRISPR-Techniken in eukaryotischen Zellen wegen ihrer Offensichtlichkeit anzuerkennen, trotz allem, was die Company als "controlling precedent" für die Entscheidung im 1. Interferenz-Prozeß bezeichnet hatte.

Auch Sigma-Aldrich bezog sich auf Passagen aus dem Gutachten von Dunston:

Die Textstelle „viele Erklärungen von prominenten Experten“ (multiple declarations from prominent experts) kann so nicht akzeptiert werden, weil sie nicht namentlich aufgeführt worden sind. Diese Experten sollen betont haben, daß der Patentanspruch von UC nicht akzeptiert werden kann und daß die provisorischen Vorschläge von UC für CRISPR-Cas9-Anwendungen in eukaryotischen Zellen nicht ausreichend sind.

Sigma-Aldrich bezog sich nun bei der Diskussion über ihren eigenen eingereichten Patentanspruch auf den früheren Bescheid vom PTAB, daß die Patentansprüche für die Anwendung von CRISPR-Cas9-Technologien auf eukaryotische Zellen patentierbarer sind als die von UC über dieselbe Sache: "Das PTAB behandelt die Patentanmeldungen von Sigma-Aldrich sehr viel anders und unfair im Vergleich zu dem, wie es Broad und UC behandelt. Diese Verschiedenheit bei der Behandlung von Sigma-Aldrich könnte nicht offensichtlicher sein und kann an folgender Tatsache festgemacht werden: Der Supervisory Patent Examiner (SPE) für Sigma-Aldrich's Applications ist derselbe SPE, der die oben erwähnte Patentgewährung für Broad veranlaßt hat."

Hinausgeschobene gerichtliche Entscheidung ist Verweigerung von Gerechtigkeit

Sigma-Aldrich drückte seine Besorgnis darüber aus, daß die vom USPTO anerkannte Interferenz zukünftige Beurteilungen von Applications behindern könnte, insbesondere dann, wenn sie blockiert wird von Präsentieren von Argumenten und Augenscheinlichkeit, während sie noch in der Beurteilung (review) durch das PTAB sind.

Sigma-Aldrich: "Sigma-Aldrich wird die Möglichkeit zur getrennten Überprüfung einer Interferenz zwischen Patentansprüchen von Sigma-Aldrich und UC verweigert. Sigma-Aldrich fordert, daß sie jede faire Möglichkeit dazu erhält, ihre eigenen Argumente und Evidenzen zu präsentieren. Eine Verweigerung von zeitnaher gerichtlicher Entscheidung läuft letztlich auf Verweigerung von Gerechtigkeit hinaus."

Das Broad hat seine Patente verteidigt und erklärt, daß es mit der 2. Interferenz-Nachverhandlung einverstanden ist, die das PTAB im Juni 2019 begonnen hat.

The Broad hat betont, daß das USPTO

- Broad, MIT und Harvard als die Senior Parties und
- UCB als die Junior Party

eingestuft hat: "Damit wird die Signifikanz von früheren Patentansprüchen des Broad bestätigt. Die Senior Party gilt als 'first to invent,' und die Junior Party trägt die Beweislast."

Trotz der Forderung nach einer neuen Interferenz-Überprüfung haben

- Sigma-Aldrich,
- Merck KGaA's MilliporeSigma und
- Broad Institute

im Juli 2019 einer Vereinbarung (framework) zugestimmt, die Sigma-Aldrich und Merck KGaA's MilliporeSigma nicht-exklusive Lizenzen für Patente (gleichbedeutend mit: intellectual property = IP) des Broad für CRISPR-Technologien für die Nutzung in kommerzieller Forschung und Produkt-Entwicklung zuteilt.

Broad und MilliporeSigma stellen fest, daß ihr Framework dafür ausgelegt worden ist, daß andere Inhaber wichtiger Patente in der Zukunft daran teilhaben können, entweder direkt durch dieses Framework oder die Bildung eines Patentpools oder spezielle Zusammenarbeit, mit dem Ziel, daß in Zukunft der nicht-exklusive Zugriff auf wichtige CRISPR-Technologien erleichtert wird.

Dieses Framework, in Kombination mit der Petition auf Interferenzprüfung durch Sigma-Aldrich und der kürzlich vom USPTO begonnenen Interferenz-Prüfung, hat den Ruf nach der Lösung und Beendigung der CRISPR-Patent-Kriege durch Schaffung eines Patentpools gestärkt. Dadurch würde der Zugriff auf One-stop Licenses für Standards und andere technische Plattformen erleichtert.

MPEG LA – diese Agentur bearbeitet Lizenzierungsanträge, in denen mehr als 21000 Patente in 90 Nationen vorkommen, mit etwa 250 Patentinhabern und mehr als 6000 Lizenzerteilungen – äußert sich hierzu in folgender Weise, wobei sie betont, daß sie in diesem CRISPR-Patentstreit absolut unparteiisch sein will und keine Seite bevorzugt:

"Um die Wohltaten durch die CRISPR-Technologien voll auszuschöpfen, benötigt der Markt einen Patentpool, in den alle Patentinhaber ihre Patente einbringen und gleichmäßig und gerecht an den Lizenzgebühren verdienen. Damit würden Konfusion und Unsicherheit in Bezug auf die Patent- und Lizenzprobleme verschwinden. Wir sind bereit, alle Patentinhaber bei der Bildung eines CRISPR-Patentpools zu unterstützen, der den Realitäten und den Bedürfnissen eines auf Wettbewerb ausgerichteten Marktes gerecht wird."

MPEG LA ist eine US-amerikanische Firma mit Sitz in Denver, Colorado, die Lizenzen für Verwendung von Patenten zuteilt, die man in einen Patentpool eingebracht hat. MPEG LA steht in keiner Beziehung zum Unternehmen MPEG (Moving Picture Experts Group).

MPEG LA begann mit ihrer Arbeit im Juli 1997 sofort nach Erhalt vom Department of Justice Business Review Letter.

Zuerst entwickelte die Firma MPEG LA ihren MPEG-2-Standard: Dabei arbeiten etliche Firmen zusammen in der Art, daß sie einen effizienten Zugriff auf wichtige Patente gewähren, die von vielen Patentinhabern gehalten werden, und das geschieht durch Einbringung aller Patente in einen Patentpool. Dieses MPEG-2-Verfahren ist heute schon so weit entwickelt, daß viele Hundert Patente damit verwaltet werden.

Der Hauptteil der Patente – verwaltet von der MPEG-2-Technologie – gehört 3 Firmen:

- Sony (311 patente),
- Thomson (198 Patente) und
- Mitsubishi Electric (119 Patente).

Im Verlauf der weiteren Jahre entwickelte MPEG LA weitere Patentpool-Standards wie z.B. im September 2012 Librassy, in dem Patente für Diagnostik von weltweit führenden Institutionen und Firmen verwaltet werden. Benutzer können leicht durch die Erteilung einer einzigen Lizenz darauf zugreifen. Librassy umfaßt Patente von

- Johns Hopkins University,
- Ludwig Institute for Cancer Research,
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center,
- National Institutes of Health (NIH),
- Partners HealthCare,
- The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University,
- The Trustees of the University of Pennsylvania,
- The University of California, San Francisco (UCSF) und
- Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF).

Auch MPEG LA wurde nicht von juristischen Angriffen verschont: Im Mai 2010 strengte die Firma Nero AG ein Antitrust-Verfahren gegen MPEG LA an mit dem Vorwurf, "daß MPEG LA in ungesetzlicher Weise seine Patentpools erweitert habe, indem sie unwichtige (non-essential) Patente in den MPEG-2 Patentpool eingebracht habe", und das stehe im Widerspruch zur Vereinbarung über die Aufteilung der eingenommenen Lizenzgebühren. Diese Einwendung hat der United States District Court for the Central District of California am 29.11.2010 verworfen.

Die Idee der Bildung von Patentpools könnte viele Streitigkeiten schlichten, aber für die praktische Anwendung ist sie noch weiter auszuarbeiten. Es gibt z.B. noch Probleme damit, daß die Zugehörigkeit der Patente zu ihrem Patentpool nach einiger Zeit erlöschen kann.

David Balto, früherer Policy Director at the Federal Trade Commission, hat den MPEG-2-Patentpool als Beispiel dafür genannt, warum Patentpools besser durchdacht werden müssen, so daß sie nicht Innovation behindern.

MPEG LA, Denver, CA, veröffentlicht Erklärung zu CRISPR-Patentlizenzierung

In Anbetracht der Fragen, die MPEG LA zu den jüngsten Ereignissen gestellt wurden und zu denen

- die Ankündigung des Angebots einer eigenen CRISPR-Lizenz durch das Broad Institute und MilliporeSigma (Pressemitteilung),
- die Einleitung eines neuen Prioritätsstreitverfahrens durch das US-Patentamt aufgrund einer Reihe von Patentanmeldungen der University of California [Interference Nr. 106.115] und
- die Petition von MilliporeSigma an das US-Patentamt gehören, sich in dieses Prioritätsstreitverfahren einzumischen [siehe USPTO-Portal, wo Sie die Anmeldenummer 15/188.911 eingeben müssen],

hat MPEG LA heute die folgende Erklärung abgegeben:

„MPEG LA ist der Ansicht, dass der Markt zur Optimierung der Vorteile von CRISPR eine Patentpool-Option benötigt, an der alle Interessenvertreter beteiligt sind, und dass die Verwirrung und Unsicherheit des Marktes in Bezug auf die Patentlandschaft behoben werden kann. Zwischenschritte, auf denen dieses Ergebnis aufbauen kann, können als positiv betrachtet werden. Unter allen an der CRISPR-Patentlizenzierung beteiligten Parteien ist MPEG LA einzigartig im Hinblick auf Unabhängigkeit und Neutralität. Wir sind nicht auf einen bestimmten Interessenvertreter ausgerichtet. Die Ernennung eines unabhängigen und neutralen Administrators ist wichtig, um sicherzustellen, dass ein Pool wettbewerbsfähig ist. Mit unseren bewährten Erfolgen und unserer bestehenden weltweiten Infrastruktur sind wir bereit, alle Interessengruppen bei der Bildung eines CRISPR-Patentpools zu unterstützen, der den wettbewerbsorientierten Marktbedürfnissen und -realitäten gerecht wird.“

MPEG LA, LLC

Tom O'Reilly, MPEG LA, LLC, Tel.: +1 303 200 1710

MPEG LA betreibt Lizenzprogramme für eine Vielzahl an Technologien, die mehr als 21000 Patente in 90 Ländern mit rund 250 Patentinhabern und über 6000 Lizenznehmern umfassen.

MPEG LA ist Anwendern bei der Implementierung der Technologien ihrer Wahl behilflich und bietet ihnen Lizenzlösungen an, die Zugang zu grundlegendem geistigem Eigentum, Betriebsfreiheit, ein geringeres Prozessrisiko und mehr Vorhersehbarkeit im Geschäftsplanungsprozess bieten.

Weitere Informationen finden Sie unter www.mpegla.com.

Die Ausgangssprache, in der der Originaltext veröffentlicht wird, ist die offizielle und autorisierte Version. Übersetzungen werden zur besseren Verständigung mitgeliefert.

Nur die Sprachversion, die im Original veröffentlicht wurde, ist rechtsgültig. Gleichen Sie deshalb Übersetzungen mit der originalen Sprachversion der Veröffentlichung ab.

Originalversion auf businesswire.com ansehen:

<https://www.businesswire.com/news/home/20190726005207/de/>

LSIPR, Magazine for Life Science Intellectual Property Review, 1.8.2019

Probleme bei Einrichtung und Verwaltung eines CRISPR-Patentpools

Kevin O'Connor, 1.8.2019

Kevin O'Connor ist Partner von Neal, Gerber & Eisenberg und diskutiert hier über die Einrichtung eines CRISPR-Patentpools (wie das auch die Firma Sigma-Aldrich vorschlägt).

Er liefert 3 Hauptperspektiven in Sicht auf die hauptsächlichen Vorteile eines solchen Schritts. Er kann kontaktiert über koconnor@nge.com.

UCB University of California

USPTO US Patent and Trademark Office

FDA Food and Drug Administration der USA

Foreclosure Gerichtliche Verfallserklärung

Licensee Lizenznehmer

Licensor Lizenzgeber

Die Erfindung der Geneditierungstechnologie CRISPR-Cas hat in der wissenschaftlichen Welt und bei Medizinern eine große Begeisterung ausgelöst. Zukünftige Anwendungen mögen nicht nur Geneditierungsforschung betreffen, sondern auch

- industrielle Biotechnologie und
- Gentherapien für Menschen, wo CRISPR-Technologien als genbasierte und/oder zellbasierte Therapien

entwickelt und kommerziell vermarktet werden können.

Die große Menge an Patenten um die CRISPR-Technologie zieht viel Aufmerksamkeit auf sich, und das gilt ganz besonders für die Patent-Streitigkeiten zwischen UCB und dem Broad Institute von MIT und Harvard am USPTO.

Inzwischen besitzen viele Institutionen und Firmen CRISPR-Patente und CRISPR-Patent-Applikationen, darunter

- Toolgen,
- Vilnius University und
- Sigma-Aldrich.

Wie bei den Patentfragen bei anderen jungen Technologien sind die Lizenznehmer zur Vorsicht aufzufordern, weil die endgültige Sicherung von Patentansprüchen mehr Ausdauer erfordert als bei bereits gut entwickelten Technologien, wo bereits gesicherte Verfahren der Patentzuteilung vorliegen (where a great deal of prior art may be available).

Die sehr große Anzahl von Patentinhabern und Patentapplikationen im Umfeld der CRISPR-Technologie und der Wunsch der Patentantragsteller, ihre Patentansprüche möglichst umfassen zu formulieren, um sich Platz für weitere spätere eigene Patentanmeldungen zu schaffen hat eine sehr komplizierte und unübersichtliche Patent-Landschaft geschaffen, in der Lizenznehmer, die diese neue Technologie für weiteren Fortschritt nutzen wollen, sehr sorgfältig navigieren müssen.

Es gibt bereits einen Vorschlag für Navigationshilfe durch Bildung eines Patentpools. Im April 2019 hat die Firma MPEG LA (Sitz in Denver, spezialisiert auf Lizenzierungsfragen) die

CRISPR-Patent-Inhaber dazu eingeladen, ihre Patentbeschreibungen zu evaluieren, um ihre Tauglichkeit für die Einbringung in einen CRISPR-Patentpool zu ermitteln.

MPEG LA hat verwaltet etliche Patentpools mit Patenten aus der Consumer Electronics Industry, von denen der MPEG-2-Patentpool der bemerkenswerteste ist.

Zumindest ein Patentinhaber, und zwar das Broad Institute, hat seine Zustimmung dafür MPEG LA signalisiert und hat dafür 10 CRISPR-Patentfamilien spezifiziert.

Es ist noch nicht klar, ob auch andere Patentinhaber in ähnlicher Weise ihre Zustimmung geäußert haben, allerdings gab es auch keine Aufforderung zur Öffentlichmachung einer solcher Zustimmung.

Die Anzahl der Patentpools in der Consumer Electronics Industry hat in den letzten beiden Jahrzehnten zugenommen, jedoch sind Patentpools in Biotechnologie und auf pharmazeutischem Gebiet seltener.

Ein bemerkenswerter pharmazeutischer Patentpool bezieht sich auf die Einführung von anti-retroviralen Therapien in Entwicklungsländern oder armen Nationen.

Einige Pharma-Firmen haben ihre Patentrechte mit der Forderung von Lizenzzahlungen an sie in den Medicines Patent Pool eingebracht. Das funktioniert so: Der Medicines Patent Pool erwirbt durch Zahlung einer Lizenzgebühr an den Patentinhaber das Recht, selber von Kunden Lizenzen für Patente einzufordern, die er verwaltet. Diese Kunden können Pharma-Firmen für generische Produkte sein, die z.B. für arme Nationen den Zugriff auf HIV-Behandlungen ermöglichen wollen.

Es gibt weiter den Patentpool in Bezug auf noninvasive pränatale Testverfahren (NIPT).

Die Firmen Illumina and Sequenom haben eine spezielle Lösung gefunden, indem sie verabredet haben, daß jede Firma ihre eigenen oder in Lizenz erworbenen Patentrechte gegenseitig zur Verfügung stellen, damit jede Firma ihre eigenen Entwicklungen machen und auch verkaufen können, NIPT-Tests eingeschlossen. Für beide Firmen zusammen gibt es nur eine Kontaktadresse für Interessierte, die Lizenzen für NIPT-Patente erwerben wollen.

Es ist allerdings so, daß diese Beispiele kommerziell signifikante Rechtsprechung ausschließen oder sich auf diagnostische (nicht auf therapeutische) Applikationen beschränken. Durch die Hinzunahme von Therapien für Menschen mit CRISPR-Technologien wird die Bildung und Verwaltung von Patentpools erheblich komplizierter.

Wie bei jedem Patentpool ist es zur Erlangung der Vorteile auch beim CRISPR-Patentpool wichtig, bei der Abwägung mindestens 3 Aspekte genau im Auge zu haben, wenn man in den Genuß der Vorteile des Patentpools kommen will:

1. Firmen, die Interesse an der Kommerzialisierung der CRISPR-Technologien haben (darunter auch die Patentinhaber selber sein) können Vorteile durch reduzierte Transaktionskosten sein, die mit dem Erwerb von Lizenzen für blockierende Patente verbunden sind. Ein Interessent, der Zugriff auf Patente für CRISPR-Technologien haben möchte, benötigt so nur den Erwerb einer einzigen Lizenz, um Zugriff auf alle Patente des Patentpools zu erhalten. Würde man das übliche Lizenzierungsverfahren außerhalb eines Patentpools wählen, müßte man mit jedem Patentinhaber separat verhandeln und da gäbe es noch das Risiko, daß der Patentinhaber seine Lizenzgebührenhöhe je nach Fortschritt der Entwicklungsarbeit des Lizenznehmers erhöht. Bei einem Patentpool gibt es dieses Problem fast nie, denn mit dem Erwerb der einen Lizenz erhält der Lizenznehmer auf einen Schlag hin sofort die Zugriffsrechte für alle Patente des Patentpools. Damit wird der Lizenznehmer davor geschützt, mit einer Unmenge von Patentinhabern zu verhandeln – was im Extremfall sehr teuer und mit Unsicherheit behaftet sein kann.

2. Ein Patentpool kann die gleichzeitige Entwicklung von vielen unterschiedlichen Therapien auf der Basis der CRISPR-Technologien fördern, was Patentinhabern und den Konsumenten nützt, denn eine einzige Firma oder auch nur eine kleine Anzahl von Firmen verfügt über die Ressourcen, alle die möglichen therapeutischen Anwendungen der CRISPR-Technologien auszuarbeiten. Der Patentpool kann dazu beitragen, daß der Interessent sich nicht in einem Dickicht von Patenten zurechtfinden muß und dadurch von der Lizenznahme abgeschreckt wird und auf die Kommerzialisierung einer therapeutischen Anwendung der CRISPR-Technologie lieber verzichtet. Wenn viele Firmen viele therapeutische Anwendungen entwickeln, wird die kommerzielle Verfügbarkeit einer größeren Anzahl von Humantherapien auf der Basis der CRISPR-Technologie beschleunigt, und das ist eine Wohltat für die

Patienten. Eine solche vielfältige parallele Entwicklung verteilt auch das Risiko von Fehlern während des Entwicklungsprozesses auf viele Lizenznehmer, und das ist ein großer Vorteil für die Patentinhaber. Wenn es nur wenig Lizenznehmer gibt, besteht die Gefahr, daß keiner es bis zur Kommerzialisierung seines Produktes schafft und damit die Lizenzzahlungen gefährdet werden. Wenn es viele Lizenznehmer gibt, ist die Wahrscheinlichkeit viel größer, daß die Patentinhaber viel mehr Gelegenheit haben, daß es zu kommerzialisierbaren therapeutischen Anwendungen ihrer Patente gibt.

3. Die Patentinhaber erlangen nicht nur Vorteile durch die Einnahme der Lizenzgebühren für die Benutzung der Patente des Patentpools, sondern auch durch die erhöhten Public Relations, denn der Patentinhaber werden als sozial verantwortlich eingestuft, besonders in der Hinsicht, daß er die Möglichkeit eröffnet, daß mehr CRISPR-Therapien für Patienten verfügbar werden.

Forderung an einen Patentpool

Ein effektiv arbeitender CRISPR-Patentpool muß leisten:

- Er soll nach Möglichkeit alle Patente enthalten, die für die Benutzung der CRISPR-Technologie notwendig sind.
- Er muß Antitrustklagen verhindern.
- Er muß den Lizenzgebern erlauben, daß ihre Patente für die Entwicklung von Therapien auf der Basis der CRISPR-Technologie auch exklusiv genutzt werden können.

Ein Patentpool ist bei der Erreichung der o.g. Vorteile dann am effektivsten, wenn möglichst viele wesentliche Patente darin enthalten sind.

Zur Frage der Standards:

Für die Consumer Electronics war wichtig, daß die Bezeichnungen mit dem üblichen Industriestandard in Einklang waren, aber so etwas gibt es bei biomedizinischen Anwendungen noch nicht, so daß ein unabhängiges Expertengremium mit der angemessenen medizinischen und juristischen Kenntnis das Wesentliche eines Patents formulieren muß.

Fragen zum Rückfluß von Ressourcen (Drawbacks):

Ein möglicher Rückfluß zu einem beliebigen Patentpool besteht in der Konzentration von Marktmacht in der Gruppe oder Firma, die den Patentpool verwaltet.

Richtlinien (Guidelines) für Patentpool Licence

Das US Department of Justice hat Antitrust Guidelines für die Lizenzierung von Patenten (Intellectual Property = IP) veröffentlicht, die sich speziell an Patentpools richten. Diese stellen fest, daß Patentpools gut für den Wettbewerb sein können, wenn sie

- komplementäre Technologien miteinander verbinden,
- Transaktionskosten reduzieren,
- das Problem blockierender Patente lösen und
- teure Rechtsstreitigkeiten wegen Patentverstößen (infringement litigation) vermeiden.

Auszug aus den Richtlinien: "Eine Patentpool-Lizenz muß zwischen verschiedenen Arten von Benutzung unterscheiden (z.B. zwischen therapeutischer und nichttherapeutischer Nutzung) und weiterhin die für jede spezielle Nutzung notwendigen Patente."

Die Richtlinien helfen auch dabei, mögliche, gegen den Wettbewerb gerichtete Bestrebungen zu erkennen;

1. Der Patentpool darf nicht überinklusiv (overinclusive) sein, denn dann würde dies das Risiko zu möglicher Selbstbedienung (free-riding) durch Firmen erhöhen, die nur unwesentliche Patente in den Patentpool eingebracht haben. Die Übernahme von nicht wichtigen Patenten in einen Patentpool könnte Lizenznehmer dazu zwingen, für Technologien bezahlen zu müssen, die sie gar nicht brauchen. Das könnte das Risiko erhöhen, Wettbewerb zu behindern (foreclosing). Demgemäß ist die Rekrutierung von Inhabern bedeutsamer Patente und die Identifikation von wichtigen Patenten ein ganz wichtiger Aspekt bei der Bildung eines CRISPR-Patentpools.

2. Der Patentpool müßte eine begrenzte Exklusivität anbieten, um dem Bedürfnis kommerzialisierender Firmen nachzukommen. Das würde dazu verhelfen, daß insbesondere die Entwicklung von Therapien auf der Basis der CRISPR-Technologien beschleunigt werden würde. Mit der Entwicklung von biopharmazeutischen Therapien und den notwendigen verschiedenen Phasen klinischer Tests sind hohe Kosten verbunden, und das erfordert eine gewisse Form von Patent-Exklusivität, damit Firmen überhaupt dazu bereit sind, sich in

der anstrengenden Entwicklung und dem langwierigen Prozeß der FDA-Zustimmung zu engagieren. Ferner treten bei solchen Entwicklungen oftmals Fehler auf.

Das Broad Institute hat bereits anerkannt, daß für Human Therapeutics Exklusivität notwendig ist, um die Bereitschaft des Investors zu erhöhen, die von ihm angestrebte Erfindung so weit zu entwickeln, daß sie sicher und effektiv ist und auch präzise Geneditierung bei spezifischen Zelltypen leistet.

Das Broad hat der Firma MPEG LA mitgeteilt, daß es bereits non-exklusive Lizenzen an solche Firmen vergibt, die später eigenentwickelte CRISPR-basierte Werkzeuge und Reagenzien für Genomeditierung verkaufen wollen.

Das Broad hat sein "Inclusive Innovation"-Modell für den Verkauf von exklusiven Lizenzen zur Nutzung bei therapeutischen Anwendungen auf CRISPR-Basis für Menschen. Dieses gestattet Dritten, die Lizenz zu nutzen, ohne vom exklusiven Lizenzgeber verfolgt zu werden (das gibt dem exklusiven Lizenzgeber die Möglichkeit, Programme dieser Art zu finanzieren und in Ganz zu setzen).

Eine CRISPR-basierte therapeutische Anwendung kann den Zugriff auf ganz andere, sich auch noch überlappende Patentgruppen erfordern als ein CRISPR-basiertes Werkzeug oder Reagenz. Z.B. kann ein Patent, das die Nutzung von CRISPR-Technologie zur Erforschung von Werkzeugen und Reagenzien beinhaltet, nicht für die Nutzung der CRISPR-Technologie bei Humantherapie zugelassen sein, und umgekehrt.

Im biotechnologischen und pharmazeutischen Patentrecht ist die unterschiedliche Behandlung von Werkzeugen/Reagenzien gegenüber Humantherapie nicht ungewöhnlich. Z.B. ist die Anwendung eines patentierten Verfahrens zur Behandlung solange kein Verstoß gegen Patentrecht, wie die Aktivität im vernünftigen Verhältnis dazu steht, von der FDA die Zulassung zu bekommen, jedoch gilt diese Ausnahme nicht für die Erforschung von Werkzeugen, sogar auch dann nicht, wenn diese Werkzeuge dazu benutzt werden, um die für die FDA notwendige Information zu erhalten.

Patentpool-Lizenzen müssen zwischen unterschiedlichen Nutzungsarten unterscheiden (z.B. zwischen Therapie und Nicht-Therapie) und sie müssen die Patente aufführen können, die für jede spezielle Nutzung notwendig sind.

Die Schaffung eines CRISPR-Patentpools könnte ein wichtiger Schritt dahin sein, daß mögliche Lizenzgebern Sicherheit und weitere Innovation erhalten, aber er muß auf die speziellen Eigenheiten der biopharmazeutischen Industrie ausgelegt sein.

MPEG LA News, 1.8.2019

Anforderungen an die Gesetzgebung zur Regelung des Wettbewerbs bei Nutzung eines CRISPR-Patentpools

Bristows LLP

UCB University of California, Berkeley (mit Jennifer Doudna)

Broad Broad Institute (mit Feng Zhang)

Die revolutionäre Geneditierungstechnologie CRISPR-Cas9 hat seit 2012 mit einer laufend ansteigenden Anzahl von Nutzern dieser Technologie die Wissenschaftler begeistert, aber leider gibt es seit 2014 den CRISPR-Patentstreit UCB gegen Broad.

MPEG LA hat den Vorschlag gemacht, alle relevanten CRISPR-Patente in einen Patentpool einzubringen, und hier beschreiben wir aus Sicht der MPEG LA die Anforderungen an die Gesetzgebung zur Regelung des Wettbewerbs allgemein für den wachsenden Markt an Patentpools im Life Science-Sektor.

Im Frühjahr 2019 hat die Firma MPEG LA die Gründung des CRISPR-Patentpools angekündigt. MPEG LA, ist eine Organisation, die durch Einrichtung von Patentpools in der Konsumelektronik (Consumer Electronics) wohlbekannt ist.

Bisher hat nur das Broad Institute bekannt gegeben, daß es der MPEG LA Patente zur Überprüfung (evaluation) zugesandt hat.

Forderungen an Patentpools für Patente für den Life Science-Sektor.

Patentpools müssen Schutzvorrichtungen im Sinne der Anti-trust-Gesetzgebung haben, um die Kartellbildung zu verhindern, und darauf schauen die entsprechenden Institutionen von EU und USA genau:

- EU: Section 4.4 of the European Commission's Technology Transfer Guidelines.

- USA: Section 5.5 of the US DOJ's IP Licensing Antitrust Guidelines. Diese Richtlinien erkennen die den Wettbewerb fördernden Eigenschaften der Patentpools an, denn sie können dabei helfen,
- komplementäre Technologien zu verbinden,
- Transaktionskosten zu reduzieren und
- kumulative Lizenzgebühren (royalties) zu verhindern.

Vor- und Nachteile von Patentpools

Ein gut gefüllter CRISPR-Patentpool hätte den Vorteil, daß der Interessent nur eine einzige Lizenz kaufen muß, während er sonst viele Lizenzen kaufen und sich selber im Dickicht der vielen benötigten Patente zurechtfinden müßte, und gegenwärtig entstehen jeden Monat 100 neue Patentfamilien.

Aber die Wettbewerbshüter und Kartellwächter in EU und USA haben auch Risiken für den Wettbewerb durch Patentpool-Gesetze ausgemacht:

- Das Risiko der Kartellbildung (collusion, betrügerisches Einverständnis),
- das Risiko von Preisabsprachen (price fixing) oder
- das Risiko der Rechtsausschließung (foreclosure) alternativer Technologien.

Die EC (European Commission) hat früher einen Patentpool für non-invasive pränatale Tests untersucht. Die Wettbewerbshüter haben einige Richtlinien angegeben, um solche Risiken zu reduzieren. Die EC schlägt vor:

1. Die Teilnahme sollte für alle Lizenzgeber oder Lizenznehmer erlaubt sein.
2. Es dürfen nur Patente für komplementäre Technologie aufgenommen werden, weil die Zulassung von Patenten für Ersatztechnologie (inclusion of substitute technology) wahrscheinlich Kartellbildung fördert (is likely to infringe competition law).
3. Einrichtung und Verwaltung des Patentpools sollten durch unabhängige Experten erfolgen.
4. Es sollte Sicherungen (safeguards) gegen den Austausch sensibler Informationen geben.

MPEG LA hat bereits einen offenen Aufruf an CRISPR-Patentinhaber gestartet. Bei jedem aufzunehmendem Patent wird vorher genau geprüft, ob es akzeptiert werden kann.

MPEG LA wirkt nach Einrichtung des CRISPR-Patentpools als separater Lizenzgeber und wird eine bedeutende Rolle dabei spielen, den Austausch sensibler Informationen zu verhindern.

MPEG LA könnte in der Zukunft die Wettbewerbsrisiken (competition law risk) reduzieren durch

- regelmäßige Überprüfung der Patente im Patentpool und
- separate Überprüfung der Lizenzgeber (licensing parts) im Patentpool.

Speziell für den Life Sciences-Sektor gilt, daß die Forschung zu völlig neuen Forschungsgebieten führen kann, wodurch es kommen kann, daß nur die Hälfte der Patente im Pool wichtig bleibt.

Es sind auch für den CRISPR-Patentpool kommerzielle Probleme zu lösen, denn es gilt folgender Unterschied zu Technologie- und Telekommunikation-Patent: Life Science-Patentpools wie

- der Golden Rice Patent Pool und
- der Medicines Patent Pool

sind selten und werden oft not-profit geführt. Einige Gründe dafür könnten sein, daß

- in diesem Sektor die exklusive Patentvergabe vorherrscht und
- der relative Mangel an Austausch (lack of interplay) zwischen Technologien in dem Bereich der Medizin, in dem traditionell mit kleinen Molekülen operiert wird.

Zur Lösung dieses Problems muß MPEG LA in die Trickkiste greifen.

Die Einbringung der Patente des Broad ist zwar ein guter Anfang, aber auch die UCB muß ihre (foundational) Patente einbringen. Weil sie die Patente der zugrunde liegenden Technologie besitzt, kann der Patentpool ohne sie kommerziell nicht funktionieren.

Neben diesen beiden wichtigsten Patentinhabern muß man sich auch um andere CRISPR-Patentinhaber kümmern, und bei der Auswahl ihrer Patente muß man folgendes beachten:

- Sind im Patentpool zu wenig Patente, kann er seiner Funktion nicht gerecht werden, die Transaktionskosten zu reduzieren, und das könnte interessierte Lizenznehmer von der notwendigen Investition abschrecken.
- Sind im Patentpool zu viele Patentinhaber, werden die Einnahmen für den Patentpool auf zu viele Leute verteilt werden müssen und die Patentinhaber könnten zögern, Investitionen für weitere Forschung zu tätigen.

<https://www.mpegla.com/crispr/initiative/>

**Die MPEG LA-Initiative: Die Firma MPEG LA ruft alle CRISPR-Cas9-Patentinhaber dazu auf, das CRISPR-Patent-Chaos (CRISPR IP Conundrum) zu bereinigen
Einrichtung der MPEG LA's CRISPR Cas-9 Joint Licensing Platform**

Die CRISPR-Cas9-Technologie wurde aus dem bakteriellen Immunsystem CRISPR zur Geneditierungstechnologie eukaryotischer Zellen entwickelt. Diese neue, revolutionierende Technologie hat das Potential, viele Leben zu retten, und zwar durch die durch sie möglich gewordene

- Entwicklung von Therapien und landwirtschaftlichen Nutzpflanzen,
- Formung der Umwelt,
- Nutzung in der Industrie und
- bei Produkten der Life Science.

Noch drohen Unsicherheiten im Umfeld von Patenterteilung und Lizenznahme die Nutzung der Vorteile dieser neuen CRISPR-Technologien zu einzuschränken.

Hier will nun die Firma MPEG LA Pionierarbeit mit der Einrichtung eines CRISPR-Patentpools leisten. Dieses neue Patentpool-Lizenzmodell hat jedenfalls in der Industrie für Digitalvideo und Consumer Electronics dazu verholfen, daß Interessierte nur eine einzige Lizenz erwerben müssen, um die Vorteile des Patentpools nutzen zu können.

MPEG LA lädt nun die CRISPR-Cas9-Patentinhaber dazu ein, ihre Patente in den CRISPR-Patentpool einzubringen, bei dem der Lizenznehmer nur eine einzige Lizenz benötigt, und falls sich hinreichend viele Patentinhaber dazu bereit finden, könnte die CRISPR-Technologie einen gewaltigen Auftrieb erfahren.

Die MPEG LA's CRISPR Cas-9 Joint Licensing Platform wird Patentinhabern die Gelegenheit geben, für ihre CRISPR-Patente angemessene Lizenzgebühren zu erhalten. Ferner werden sie wie andere Entwickler breiten Zugriff auf andere wichtige CRISPR-Technologien erhalten.

Ein unabhängig verwalteter Patentpool liefert die beste Möglichkeit dazu, die durch die CRISPR-Technologien realisierbaren Wohltaten für die ganze Menschheit zu erreichen.

Er bietet eine auf Freiwilligkeit aufbauende Lösung für den kommerziell ausgerichteten Zugriff auf die CRISPR-Patente und ist darauf ausgerichtet, die Forschungsarbeiten zu intensivieren und die Wettbewerbsprobleme des Marktes zu lösen und das alles mit dem Interesse der Öffentlichkeit zu harmonisieren.

MPEG LA ruft alle Inhaber von CRISPR-Cas9-Patenten auf, gemeinsam die Vorhut zu bilden auf dem Weg zur Gründung der Joint Licensing Platform, dem CRISPR-Patentpool, der die Forschung und Nutzung der CRISPR-Technologie zum Zweck der Rettung vieler Leben beschleunigen soll.

Für den nächsten Report sind 2 medizinische Erläuterungen notwendig:

In den nachfolgenden Reports über Editas Medicine, Juno Therapeutics, Intellia Therapeutics, Caribou Biosciences, CRISPR Therapeutics, Casebia Therapeutics ... wird ersichtlich, daß schon die Erfinderinnen Charpentier und Doudna bestrebt waren, die CRISPR-Cas-Technologie zur Heilung von Krankheiten einzusetzen. Um das voll zu würdigen, muß man sich von den – oftmals nur durch wenige Gendefekte bewirkten – Krankheiten ein Bild machen können. Hier reicht bei vielen Krankheiten der Aufruf von Google und die Erklärung der Krankheit bei Wikipedia.

Die Lebersche kongenitale Amaurose ist eine angeborene Funktionsstörung des Pigmentepithels der Netzhaut (Retina) mit degenerativen Erscheinungsformen der Aderhaut. Sie ist eine Erbkrankheit und wurde erstmals im Jahre 1869 von dem deutschen Augenarzt und Wissenschaftler Theodor Carl Gustav von Leber beschrieben.

Die Betroffenen kommen bereits erheblich sehbehindert oder blind zur Welt, und die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung nachfolgender Geschwister liegt bei etwa 25 %.

Mehr als 10 % aller angeborenen Fälle von Blindheit können auf die Lebersche kongenitale Amaurose zurückgeführt werden.

Gentechnische Herstellung (Engineering) von High-Affinity T Cell-Rezeptoren gegen die Antigene von Krebszellen

T-Zellen sind eine wichtige Komponente des Immunsystems. Sie erkennen und zerstören

- eigene degenerative Zellen und
- eingedrungene Fremdzellen.

T-Zellen bilden T-Zell-Rezeptoren (TCRs) aus, die spezielle kurze Peptidketten erkennen, die an größere Moleküle (histocompatibility complex molecules = MHC) an der Oberfläche der Zelle gebunden werden.

Wenn in den Tumor eines Patienten größere Mengen von CAR T-Zellen (tumor infiltrating lymphocytes = TILs) eindringen, bekommt der Patient bessere Heilungschancen,

Wenn die TCR mit hinreichender Sicherheit ein Peptid/MHC erkennt, werden von der T-Zelle Granzyme und Perforins aktiviert und freigesetzt, die die feindliche Zelle zerstören.

Krebszellen sind für das Immunsystem degenerative, transformierte Zellen, die es ebenfalls sucht und zerstört, aber der Krebs hat Verfahren entwickelt, um sich dagegen zu wehren, und genau gegen dieses Eigenschutzsystems der Krebszellen richtet sich die gentechnische Verbesserung der CAR T-Zellen. Dadurch wird die Fähigkeit der TCR bedeutend verbessert, pepMHC-Komplexe der Krebszellen zu erkennen, so daß das Immunsystem des Körpers in die Lage gebracht wird, die Krebszellen und das ganze von Krebs befallene Gewebe zu zerstören.

In der Phase der Krebsentstehung (oncogenesis) gibt es in gewissen Zellen des Organismus eine Genexpression von mutierten Genen (und damit die Translation schädlicher Proteine) und eine starke Überproduktion von Proteinen via MHC-Molekülen.

Die Krebszellen können sich oft gegen über dem Immunsystem maskieren – die T-Zellen erkennen die Krebszellen nicht als entartet oder Feinde.

Ein Mechanismus dafür, daß T-Zellen Krebsgewebe erkennen können, besteht in der gentechnischen Herstellung von high-affinity TCRs für die Anbindung dieser Krebszellen-pepMHC-Komplexe.

Bisher hat man über 300 pepMHC-Komplexe in Verbindung mit verschiedenen Arten von Krebsgewebe identifiziert, aber es konnten bisher nur sehr wenige high-affinity TCRs für die Bekämpfung dieser pepMHC-Komplexe an Krebszellen gentechnisch isoliert werden.

Das Ziel der Forschung ist, etliche high-affinity TCRs gegen verschiedene Krebs-pepMHC-Komplexe herzustellen und ihre Fähigkeit zu testen, die Krebsentwicklung in Organismen mittels adaptiver T-Zellen-Modelle wirksam bekämpfen.

Editas Medicine ist ein Biotech-Start-up, das sich auf die Entwicklung von Medikamenten und Pharmazie-gestützten Therapien auf der Basis der Genomeditierungstechnologie CRISPR–Cas9 fokussiert hat. Der Sitz dieser Firma ist Cambridge, Massachusetts, USA. Sie wurde im Jahr 2013 gegründet mit Hilfe der Finanzierung durch

- Third Rock Ventures,
- Polaris Partners und
- Flagship Ventures.

Sie erhielt ihre Lizenzen für die CRISPR-Patente von

- Feng Zhang, Broad Institute,
- David Liu von Harvard,
- George Church von der HMS (Harvard Medical School) und
- J. Keith Joung von Partners Healthcare-MGH.

Diese 4 Leute und Jennifer Doudna waren Mitbegründer von Editas Medicine und bildeten das wissenschaftliche Beratergremium. Doudna verließ aber die Firma bald und gründete Intellia Therapeutics.

Die Firma Editas trat mit ihrer Produktauspreisung am 2.2.2016 in die Öffentlichkeit. Sie verkündete, daß sie ein kommerziell gut nutzbares Produkt auf der Basis der CRISPR-Cas9-Technologie entwickeln will. Damit wird ihre Arbeit vom immer noch währenden Patentstreit Doudna-Zhang direkt betroffen, wegen dem Doudna auch Editas verlassen hatte.

Die Firma begann 2015 eine strategische Zusammenarbeit mit Juno Therapeutics mit dem Ziel, die CRISPR-Cas9-Technologie mit Juno's Erfahrung in

- der Erzeugung von chimärischen Antigen-Receptor und
- High-affinity T cell Receptor-Therapeutics

zur Entwicklung von Behandlungsverfahren für krebskranke Patienten.

Die Firma kündigte 2015 an, daß sie 2017 die Genomeditierungstechnologie CRISPR-Cas9 zum Versuch der Heilung der Krankheit Leber's Congenital Amaurosis, einer seltenen, genetisch bedingten Krankheit, die Blindheit verursacht.

Am 30.11.2018 gab das FDA seine Erlaubnis zum Beginn klinischer Testreihen auf dieses Medikament mit seinem Biotech-Entwicklungsnamen (investigational name) EDIT-101.

Direkte Konkurrenten zu Editas sind u.a.

- Crispr Therapeutics,
- Intellia Therapeutics und
- Caribou Biosciences.

Eine Vorstellung dieser 3 Firmen erfolgt nach dem nächsten Report über erste klinische Tests mit CRISPR-Cas9.

GenomeWeb 26.7.2019

Die Bereitstellung der notwendigen Mittel für klinische CRISPR-Tests beginnt

26.7.2019

Meldung der Associated Press: Im Herbst 2019 werden die ersten klinischen Tests für den Versuch zur Heilung von Patienten beginnen, die an Leber's Congenital Amaurosis leiden, einer bestimmten Form von Blindheit, verursacht durch eine Degeneration der Retina. Dies ist eine seltene, genetisch bedingte und ererbte Krankheit schon im Kindesalter.

Editas Medicine und Allergan wollen bei 18 Patienten den Test durchführen, der sich auf die Genomeditierungstechnologie CRISPR-Cas9 stützt.

ClinicalTrials.gov berichtet darüber: Die Krankheit kann durch mehr als ein Dutzend genetische Mutationen bewirkt werden. Die beiden Firmen wollen sich auf solche Patienten beschränken, deren Krankheit bewirkt wird durch

- homozygote oder
- Verbund-heterozygote

Mutationen, die Intron 26 von Gen CEP290 betreffen. Die Krankenbehandlung erfolgt durch eine einmalige (so erhofft) Injektion in die Retinas des Patienten, wodurch sie die Gen-Änderung zu erreichen hoffen. Die Suche nach Patienten (Recruitment to the study) erfolgt durch die Firma Massachusetts Eye and Ear Infirmary, die an weiteren Orten noch 3 Filialen einrichten will.

David Nicholson, Chief R&D Officer bei Allergan: „Wir planen mit unserem Partner Editas den ersten klinischen Test mit der Bezeichnung AGN-151587. Das ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur Entwicklung einer endlich hoffnungs- und wirkungsvollen, revolutionierenden CRISPR-basierten erfolgreichen Behandlung für Patienten mit Leber congenital amaurosis.“

Für den nächsten Report sind 3 Erläuterungen notwendig.

Transthyretin amyloidosis (ATTR) ist der englische Name für das Wohlwill-Andrade-Syndrom. Mit Amyloidosis werden Ablagerungen im Gewebe bezeichnet. Sie gehört in die Gruppe der familiären (vererbaren) Amyloid-Polyneuropathien (FAP).

Der Erkrankung liegen Mutationen im Transthyretin (TTR)-Gen am Genort 18q12.1 zugrunde. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant: Ist einer der beiden Elternteile erkrankt, so ist die Wahrscheinlichkeit einer Weitervererbung zu 50 % gegeben.

Die familiäre Amyloid-Polyneuropathie beginnt häufig zuerst symmetrisch an den Füßen in Form von Parästhesien und Dysästhesien. Im weiteren Verlauf kommt es zu muskulären Atrophien, Malum perforans sowie neuropathischen Gelenksdeformationen (Charcot Gelenk). Die Erkrankung breitet sich von der unteren Extremität her aufsteigend aus. Folglich ist später auch die obere Extremität betroffen.

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu Lähmungen und Atrophien der Muskeln, zunächst distal an den unteren Extremitäten. Es kommt beispielsweise zu einer Lähmung des N. Peroneus, wodurch es zum „Steppergang“ der betroffenen Patienten kommt. Im weiteren Verlauf sind auch die oberen Extremitäten betroffen, was sich zum Beispiel in der Ausbildung einer Krallenhand (Ulnarislähmung) zeigt.

Der Verdacht der Erkrankung kann anhand einer neurologischen Untersuchung mit familiärer Anamnese gestellt werden. Daraufhin schließt sich eine molekulare Untersuchung des Chromosoms 18 an, bei der die typische TTR-Genveränderung festgestellt werden kann.

Behandlung

Eine Möglichkeit der Behandlung besteht in einer Lebertransplantation. Da die Leber der Hauptort für Transthyretin-Synthese ist, kann man nach einer Lebertransplantation kein genetisch verändertes Transthyretin mehr im Serum nachweisen.

Hemoglobinopathy oder Hemoglobinopathien sind medizinische Bezeichnungen für eine Gruppe bestimmter Blutkrankheiten, die die roten Blutkörperchen betreffen.

Sie sind meistens Folge von ererbten Mutationen eines Gens (single-gene disorder).

Die Ursache ist ein genetischer Defekt, der bei Globin-Protein-Ketten der Hämoglobin-Moleküle abnorme Strukturen bewirkt. Eine solche Krankheit ist z.B. die Sichelzellenanämie oder Bluterkrankheit.

Hematopoietic stem cells (HSCs, hämatopoietische Stammzellen) sind die Stammzellen, die zur Entstehung der Blutzellen beitragen. Dieser Prozeß wird mit Haematopoiesis bezeichnet und findet im roten Knochenmark (red bone marrow) statt, daß sich im Inneren der meisten Knochen befindet.

Das rote Knochenmark entwickelt sich in der embryonalen Phase aus der Haut (layer) des Embryos, bezeichnet als Mesoderm.

In einer durchschnittlichen Person werden jeden Tag mehr als 500 Milliarden Blutzellen (rote Blutkörperchen) unterschiedlicher Blutzelltypen produziert, wobei von jedem Blutzelltyp jeweils die richtige Menge in den Blutkreislauf gelangen muß.

In Wirbeltieren erfolgt die meiste Herstellung roter Blutkörperchen (das ist die Hämatopoiese) im Knochenmark. Dafür sorgt eine begrenzte Anzahl von hematopoietic stem cells – sie sind multipotent und fähig zur extensiven Selbstreplikation. Aus ihnen entstehen unterschiedliche Typen von Blutzellen. In Zelllinien bezeichnet man sie als myeloid und lymphoid und beide Zelllinientypen sind involviert in dendritischer Zellformation.

Lymphoide Zellen umfassen T-Zellen, B-Zellen und natürliche Killerzellen.

Während der Lebenszeit des Organismus gibt es eine zunehmende Anzahl von DNA-Strangbrüchen in long term-Hematopoietic stem cells, aber die Körperzellen verfügen im gewissen

Ausmaß über die Fähigkeit zur Selbstreparatur. Weil aber dennoch mit zunehmendem Alter die DNA-Strang-Brüche und die laufende Telomerenverkürzung nach jeder Zellteilung zunehmen, ist der Altersprozeß oft durch altersbedingten Verfall des ganzen Körpers gekennzeichnet, was auch das Auftreten der altersbedingten Krankheiten bewirkt.

Caribou Biosciences

Gegründet 2013 durch Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier

CRISPR Therapeutics

Gegründet 2013 durch Emmanuelle Charpentier, Chad Cowan, Craig Mello, Daniel Anderson, Matthew Porteus, Rodger Novak und Shaun Foy als Start-up für Biopharmazeutika und CRISPR-Geneditierungstechnologie. CRISPR Therapeutics hatte ursprünglich den Namen Inception Genomics AG, beraten durch Emmanuelle Charpentier.

CRISPR Therapeutics AG hat ihren Sitz in Zug, Schweiz.

CRISPR Therapeutics Inc. ist eine Filiale in den USA mit F&E-Kapazität in Cambridge, Massachusetts, und Geschäftshaus in London, UK.

CRISPR Therapeutics entwickelt Medikamente und Verfahren zur Behandlung gefährlicher Krankheiten durch Zugriff auf die CRISPR-Cas9-Plattform.

Eine bedeutende Partnerfirma von ihr ist Vertex Pharmaceuticals.

Zur Entdeckungsgeschichte der Geneditierungstechnologie CRISPR-Cas.

Die Geneditierungstechnologie CRISPR-Cas wurde gleichzeitig entdeckt und entwickelt von

- Emmanuelle Charpentier,
- Jennifer Doudna und
- Virginijus Šikšnys (dieser arbeitete an der Vilnius University in Lithuania (Litauen)).

Charpentier und Doudna haben das bis Mitte 2012 in Science publiziert. Weil der erste Versuch von Šikšnys zur Publikation scheiterte, erfolgte sein Paper erst etwas später im Jahr 2012. Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier arbeiteten – durch Meere getrennt auf verschiedenen Kontinenten – erfolgreich zusammen und Šikšnys arbeitete unabhängig von ihnen. Charpentier und Doudna nutzten die in EU und USA gegebenen wirtschaftlichen Möglichkeiten und standen nicht nur an der Spitze der Gentechnologie-Forschung, sondern gründeten auch etliche Start-ups zur Kommerzialisierung ihrer Entdeckung bzw. Erfindung. Wie die Richtlinien der Harvard Medical School (dort arbeitet der Star-Gentechniker George Church) empfehlen, soll das Erforschte möglichst schnell kommerziell genutzt werden. Es gibt im Gentechnik-Lehrplan der HMS Schulungskurse für die Ausbildung zum Entrepreneur (Jungunternehmer), und die Wirtschaftsstruktur der USA ist geeignet zur Ausstattung der Start-ups mit Sponsor-Geldern und Venture-Kapital – im Gegensatz zu den Staaten der EU. Auch hält sich der Fiskus in den USA bei Start-ups zurück – auch zum Gegensatz besonders in Deutschland –, so daß lange und risikoreiche Entwicklungsarbeiten möglich sind.

Doudna und Charpentier strebten Fortschritte bei den Therapien in Kliniken für sonst oft nicht heilbare Patienten an und erwiesen damit der Medizin eine große Wohltat.

Jennifer Doudna ist geborene Bürgerin der USA und erhielt ihre Ausbildung an der University of California (UC), heute ist sie

- Strukturelle Biologin am UC Berkeley und
- Forscher am Howard Hughes Medical Institute.

Emmanuelle Charpentier ist geborene Französin und studierte an Universitäten etlicher europäischer Staaten. Heute arbeitet sie am Max Planck Institute of Infection Biology in Berlin.

Beide Forscherinnen erhielten 2015 den Breakthrough Prizes in Life Sciences. Doudna erhielt als Bürgerin der USA noch den Lurie Prize in the Biomedical Sciences in 2014.

Doudna gründete Caribou Biosciences und war 2013 Mitbegründerin von Editas Medicine. Dieses Start-up verließ sie aber bald und half beim Aufbau des Biotech-Start-ups Intellia Therapeutics mit.

Obwohl Doudna und Charpentier rechtzeitig ihre Patentansprüche angemeldet hatten (CRISPR-Cas9 für Editierung von bakteriellen Zellen), entschied sich das US-Patentamt, dem Stargentechniker Feng Zhang vom MIT und Broad Institute, geboren und ausgebildet in China und restlos fit gemacht an der HMS durch George Church, die wesentlichen Patente zuzusprechen (was die meisten europäischen Forscher und Patentämter nicht verstanden

haben). Zhang bekam Patente generell für Genomeditierung. Church und Zhang hatten sehr frühzeitig die CRISPR-Cas9-Methode auf eukaryotische Zellen angewandt und erkannt und publiziert, daß man damit die genetische Veranlagung für Krankheiten aus dem Genom herauseditieren kann.

Weil Feng Zhang ebenfalls bei der Gründung von Editas mitmachen wollte, verließ Doudna wegen des Patentstreits mit ihm bald Editas und ging zu Intellia Therapeutics.

Zhang wehrt sich gegen die Anfechtung seiner Patente durch die University of California (UC), die Doudna und Charpentier vertritt oder repräsentiert.

CRISPR Therapeutics hat bereits einen Kandidaten für ein gutes Produkt mit Namen CTX001, ein therapeutisches Verfahren, das zur Heilung von Sichelzellenanämie und Bluterkrankheit (sickle cell disease and beta-thalassemia) eingesetzt werden soll:

- Dem Patienten werden Zellen entnommen, meistens Blut.
- Diese werden ex vivo mit der Geneditierungstechnologie CRISPR-Cas9 behandelt.
- Dann werden die editierten Zellen demselben Patienten injiziert.

Eine klinische Testreihe für CTX001 hatte im Dezember 2017 begonnen.

Es gibt weitere therapeutische Entwicklungen wie die Gentherapien gegen Krebs

- CTX101 und
- andere CAR-T-Zell-Therapien.

CAR-T-Zell-Therapien sind chimeric antigen receptor T cell therapies.

Es werden ex vivo Immunzellen editiert (engineered) und dem Patienten injiziert, um Krebszellen zu zerstören.

CRISPR Therapeutics arbeitet auch auf den Gebieten

- Hemoglobinopathies,
- Regenerative Medizin ...

CRISPR Therapeutics begann 2015 eine jeweilige getrennte Zusammenarbeit mit

- Vertex Pharmaceuticals und
- Bayer.

Das Joint Venture mit Bayer erhielt den Namen Casebia Therapeutics und konzentriert seine Arbeit auf Blutkrankheiten, Blindheit und kongenitale Herzkrankheiten.

Am 20.4.2015 hat CRISPR Therapeutics ihre Series A-Garantie für 35 Millionen US\$ erhalten, und zwar durch SR One (Hauptinvestor), Celgene (auch Hauptinvestor), New Enterprise Associates, Versant Ventures und Abingworth.

Am 20.4.2016 hat CRISPR Therapeutics ihre Series B-Garantie für 140 Millionen US\$ erhalten, und zwar durch New Leaf Venture Partners (Hauptinvestor), Franklin Templeton Investments (Hauptinvestor), Vertex Pharmaceuticals (Hauptinvestor), Bayer Global Investments (Hauptinvestor), Wellington Capital Management, Frank Templeton Investments, and Clough Capital Partners.

Emmanuelle Charpentier half bei der Finanzierung des neuen Start-ups CRISPR Therapeutics mit, zuerst mit Sitz in Cambridge, Massachusetts (MA).

Inzwischen finden Biotech-Start-ups, die Gentechnik weltweit zur Medikamentenherstellung einsetzen, recht leicht größere Financiers (major backers).

Der Pharma-Konzern Novartis (\$NVS) hat investiert in

- Intellia, weil diese Firma bereits an der Spitze der Forschung bei CAR T-Zellen aktiv ist, und
- Caribou Biosciences als Pionier der CRISPR-Cas9-Technologie

Inzwischen hat CRISPR Therapeutics eine Series A-Garantie für 64 Millionen US\$ erhalten, was eine Rückfinanzierung bewirkte durch den Venturarm von

- Celgene (\$CELG) und
- GlaxoSmithKline (\$GSK).

Die großen Biotech-Firmen sind bereit, die Rolle der Bankhalter für eine beschleunigte klinische Anwendung zu übernehmen, was den neu entwickelten Produkten und Therapien sehr viel Zeit bei der Markteinführung ersparen kann. Die Wissenschaftler spielen in der Biotech-Industrie eine immer größere Rolle, vor allem dadurch, daß sie bestimmen, was in ihren La-

bors entwickelt wird und daß sie dadurch viele Leben vieler Patienten retten und die Forschungspolitik vieler Firmen inspirieren können.

CRISPR Therapeutics und ihr Partner Vertex hatten beim FDA eine Studie beantragt zur präklinischen Entwicklung einer neuartigen Gentherapie gegen die Sichelzellerkrankung mit der Gen-Schere CRISPR, aber die US-Gesundheitsbehörde FDA hat diese Studie vorerst unterbrochen, woraufhin der Aktienwert von CRISPR Therapeutics sofort bis zu 20% verlor. In den Monaten zuvor hatte es aber eine Rallye beim CRISPR Therapeutics-Aktienwert bis zu 3,3 Milliarden US\$ gegen, bedeutend höher als für Editas Medicine oder Intellia. Allein schon die Aussicht auf den Start einer ersten Studie mit der Gen-Schere CRISPR/Cas9 scheint die Anleger in Ekstase zu versetzen und der Entzug der Zulassung durch das FDA in Panik.

Intellia Therapeutics ist eine Biotech-Firma, bei deren Gründung im Mai 2014 und Finanzierung Jennifer Doudna und etliche Kollegen von der University of California (UC) mithalfen. Die Firma stellt Medikamente bevorzugt mit der Geneditierungstechnologie CRISPR-Cas9 her. Intellia hat eine Partnerschaft mit

- dem Konzern Novartis, der sie auch zusammen mit Atlas Venture finanziert hat, und
- mit Regeneron.

Der Gründungs-CEO war Nessian Bermingham von Atlas und der Gründungs-CSO war John Leonard, vorher CSO von AbbVie. Bei der Gründung von Intellia waren viele akademische Wissenschaftler beteiligt: Rodolphe Barrangou, Rachel Haurwitz, Luciano Marraffini, Eric Sontheimer und Derek Rossi. Die Patentfragen um die CRISPR-Technologie waren vom Beginn der Firmengründung umstritten – siehe der Patentstreit Doudna-Zhang.

Intellia erhielt Zugriff auf Patente durch Caribou Biosciences, die ihrerseits Patente hatte von UC, Berkeley, gestützt auf Jennifer Doudna.

Novartis beteiligte sich an der Series A-Garantie, weil dieser Konzern bereits an der Anwendung von der CRISPR-Technologie auf CAR T-Zellen aktiv war.

Im January 2015 handelte Intellia mit Novartis folgendes Abkommen aus:

Der Konzern Novartis erhält die Nutzungsrechte für die Geneditierung mittels CRISPR-Cas9 bei CAR T-Zellen und beide Firmen wollen zusammen daran arbeiten, Die CRISPR-Cas9-Technologie zur Behandlung von Krankheiten einzusetzen, darunter

- hematopoietic stem cells,
- Bluterkrankheit (beta thalassemia) und
- Sichelzellenanämie (sickle cell disease).

Intellia richtete bei sich eine Abteilung mit dem Namen eXtellia Therapeutics ein, um die Zusammenarbeit mit Novartis an CAR T-Zellen zu managen.

Bereits im Februar 2015 hatte Intellia folgende Konkurrenten:

- CRISPR Therapeutics (mit Patenten) von Emmanuelle Charpentier ausgestattet,
- Editas Medicine (mit Patenten von Feng Zhang vom Broad Institute ausgestattet) und
- Horizon Discovery.

Unter den großen Pharma-Firmen strebte AstraZeneca die umfangreichste Zusammenarbeit bei der CRISPR-Technologie an.

Im April 2017 ging Intellia eine Partnerschaft mit Regeneron Pharmaceuticals ein, wodurch Regeneron die exklusiven Rechte für die Nutzung von Intellia's CRISPR-Plattform erhielt, die damals bis zu 10 Medikamentationsziele (drug targets) umfaßte, darunter bis zu fünf außerhalb der Leber, und die beiden Firmen sagten zu, sich auch für andere Medikamentationsziele einzusetzen. Regeneron stellte einen Betrag von 75 Millionen bereit und kümmerte sich um Milestones und Lizenzgebühren (royalties).

Intellia wollte 10 Millionen US\$ in einen Fond für ihr Bioinformatik-Programm für die Berechnung von Medikamentationszielen einzahlen.

Im Dezember 2016 zog Intellia in ihr neues Labor mit etwa 6600 qm Grundfläche und ihr neues Bürogebäude in Cambridge, Massachusetts, um. Zu dieser Zeit hatte sie den Zugriff auf ein Patent erhalten für ein Verfahren, bei dem die Medikamentenanlieferung im Körper an der gewünschten Stelle durch Fett-Nanopartikel erfolgt, die diese Medikamente in sich tragen (lipid nanoparticle drug delivery system). Das half ihnen dabei, die CRISPR-

Medikamente zur Leber zu bringen, ohne daß sie im Blutkreislauf wirkungslos gemacht wurden. Zu dieser Zeit hatte sie nicht offen gelegt, wer der Lizenzgeber war.

Im März 2017 gaben Intellia und Regeneron, ihr Partner bei der CRISPR-basierten Behandlung von transthyretin amyloidosis, Daten für ein Genomeditierungsexperiment bei Mäusen bekannt. Zu dieser Zeit hatte UC eine Anfechtung der CRISPR-Patentvergabe an Feng Zhang vom Broad verloren, wodurch Intellia gegenüber Editas in Nachteil kam.

Im Dezember 2017 wurde Leonard, der Erfahrung in der Entwicklung von Medikamenten hatte, CEO bei Intellia.

Im November 2014 erhielt Intellia Therapeutics eine Series A-Garantie für 15 Millionen US\$ und im September 2015 eine Series B-Garantie für 70 Millionen US\$.

Im Mai 2016 gab Intellia den Abschluß seines anfänglichen öffentlichen Gebots bekannt, durch das sie fast 112,1 Millionen US\$ eingenommen hatte.

Als Intellia an die Börse ging, gab sie auch bekannt, daß der Lizenzgeber für das Verfahren, bei dem die Medikamentenanlieferung im Körper an der gewünschten Stelle durch Fett-Nanopartikel erfolgt, die diese Medikamenten in sich tragen, die Firma Novartis ist. Bei diesem Verfahren erzeugt man kleine Tröpfchen aus bestimmten Fetten, in die CRISPR-Reagenzien eingehüllt werden.

Sigma-Aldrich

Die Firma Sigma-Aldrich ist ein weltweit führender Hersteller und Händler von chemischen, biochemischen und pharmazeutischen Forschungsmaterialien und eine Tochtergesellschaft der deutschen Merck KGaA.

Die Firma Aldrich war 1951 vom österreichischen Chemiker Alfred Bader in den USA gegründet worden. Er belieferte Universitäten und Forschungseinrichtungen mit (hochspezialisierten) Chemikalien und Glasapparaturen.

Der Hauptsitz des Konzerns befindet sich in St. Louis, Vereinigte Staaten.

In Deutschland wurde von seiner Zentrale in Steinheim der europäische Markt beliefert.

Seit 1968 erscheint die kostenlose Fachzeitschrift Aldrichimica Acta, um auf neue Aldrich-Produkte und deren besondere Bedeutung in der chemischen Forschung hinzuweisen.

Aldrich fusionierte 1975 mit der amerikanischen Fa. Sigma, einem bekannten Hersteller für biochemische Materialien mit einer deutschen Zentrale in Taufkirchen.

Sigma-Aldrich behielt aus strategischen Gründen die Einzelfirmennamen bei.

Mit 6000 Mitarbeitern erreichte Sigma-Aldrich im Jahre 2000 erstmals weltweit 1 Mrd. US\$ Umsatz. Sigma-Aldrich überschritt 2007 die 2 Mrd. US\$ Umsatzgrenze. Mit 8000 Mitarbeitern wurde 2013 ein Umsatz von 2,7 Milliarden US\$ in 40 Ländern überschritten.

Am 22. September 2014 gab die Merck KGaA bekannt, Sigma-Aldrich für 17 Mrd. US\$ (13,1 Mrd. Euro) übernehmen zu wollen. Die Übernahme aller Aktien zum Kurs von 140 US\$/Aktie bedurfte der Zustimmung der Aktionäre von Sigma-Aldrich und der relevanten Aufsichtsbehörden. Nach Zustimmung der Aktionäre und der Aufsichtsbehörden schloss Merck am 18. November 2015 die Übernahme ab.

Sigma-Aldrich bedient heute alle Bereiche der chemischen Forschung und unterteilt daher seine Geschäftsfelder in

- analytische Chemikalien und Chromatographie-Materialien
- Biochemische Materialien
- Laborchemikalien
- Laborbedarf, wissenschaftliche Literatur und sonstiges Equipment
- Bulk-Chemikalien und Auftragskleinproduktionen

Der Sigma-Katalog von 1998 enthielt den typischen Inhalt früherer Sigma-Kataloge, auf der Rückseite erschien der Hinweis auf die „Sigma-Aldrich-Firmengruppe“:

Die Merck KGaA (in Nordamerika EMD) ist ein deutsches Unternehmen der Chemie- und Pharmaindustrie mit Sitz in Darmstadt. Die heutige Merck KGaA ist unabhängig vom US-amerikanischen Pharmakonzern Merck & Co., Inc. Beide Unternehmen sind auf die deutsche Industriellen-Familie Merck zurückzuführen, welche die Merck & Co., Inc. bis zum Ersten Weltkrieg als Tochtergesellschaft von E. Merck (heute Merck KGaA) betrieb. Infolge des Krieges wurde die Merck & Co., Inc. durch Enteignung ein eigenständiges Unternehmen.

Die deutsche Merck verlor durch die Enteignung der US-Tochter die Rechte am Namen Merck in Nordamerika und darf diesen dort nicht mehr verwenden. Daher tritt sie in Nordamerika unter dem Namen EMD (abgeleitet von Emanuel Merck, Darmstadt) auf. Im Ausland firmiert die US-amerikanische Merck & Co., Inc. als Merck Sharp & Dohme (MSD). Die Anfänge von Merck gehen bis zum Jahr 1668 zurück. Merck ist damit das älteste pharmazeutisch-chemische Unternehmen der Welt.

Merck millipore

Sigma-Aldrich

Nach Kriegseintritt der USA wurde Merck & Co. beschlagnahmt und 1919 an ein Konsortium um das Familienmitglied Georg Merck verkauft, der die Niederlassung bereits früher geleitet hatte und US-Bürger geworden war. Als Folge dieser Beschlagnahme darf weder die deutsche E. Merck in Nordamerika unter dem Namen Merck auftreten, noch das US-Unternehmen außerhalb Nordamerikas.

Hauptlaboratorium (1936)

Merck erhielt im April 1945 eine erste neue Produktionsgenehmigung. Das Firmenvermögen wurde beschlagnahmt (bis 1948) und eine externe Werksleitung eingesetzt. Ende 1945 wurden 2290 Mitarbeiter beschäftigt. In den 1950er und 1960er Jahren wurden viele neue Wirkstoffe auf den Markt gebracht (u. a. Oxymetazolin/Nasivin, die Antibabypille Aconcen, Lichtschutzsubstanzen). Die Forschung an Flüssigkristallen wurde aufgenommen, für das Werk Darmstadt eine technologisch führende Kläranlage gebaut und mit dem Aufbau der zweitgrößten Konzern-Betriebsstätte in Gernsheim begonnen (u. a. Produktion von Perlglanzpigmenten und Thioglycolsäure).

2000 lag der Wert bei 6,74 Milliarden €

An dem nun als Merck KGaA organisierten Unternehmen verkaufte die Familie 1995 26 % der Anteile an Kommanditaktionäre. Der Rest liegt bei der Familie, die als Komplementär der E. Merck OHG fungiert. 1996 übernahm Merck Flüssigkristall-Tätigkeiten von Hoffmann-La Roche. Acamprosat erhielt 1999 den Galenus-von-Pergamon-Preis.

2001 musste das Unternehmen 9,2 Mio. € Strafe wegen unerlaubter Preisabsprachen im Vitaminmarkt zahlen.

Merck-Forscher erhielten 2003 den Deutschen Zukunftspreis für ihre Arbeiten zu Flüssigkristallen.

Seit Beginn des 21. Jahrhunderts befindet sich Merck in einem Konzernumbau.

2006/7 gelang die Übernahme des Schweizer Biotechnologie-Unternehmens Serono S.A. für umgerechnet 10,6 Mrd. €, womit Merck zum drittgrößten Biotechnologieunternehmen weltweit avancierte. Zur Finanzierung wurde die umsatzstarke Generika-Sparte verkauft. Der Anteil der Familie Merck an der Merck KGaA liegt seitdem bei 70 %.

2010 gelang ebenfalls die Übernahme des US-Laboraüsters **Millipore Corp.**

Weitere Übernahmen betrafen 2014 die britische Spezialchemiefirma AZ Electronic Materials und 2015 das große US-Unternehmen **Sigma-Aldrich** (13,1 Mrd. €).

Für das Unternehmen sind rund 50.000 Mitarbeiter tätig, davon 10.900 in Deutschland, davon im Darmstädter Stammwerk etwa 8.900. Dort findet auch die Hauptausbildung einschließlich rund 520 Auszubildenden statt. In 21 Ländern mit 63 Standorten wird produziert. In 66 Ländern ist Merck weltweit mit 191 Gesellschaften (Stand 2013) vertreten.

Während sich in den vergangenen Jahren weltweit viele Chemie- und Pharmaunternehmen auf ein Geschäftsfeld fokussiert haben, setzt die Merck KGaA weiterhin auf beide Standbeine, Pharma und Chemie.

Seit 1995 werden die Aktien an der Börse gehandelt und sind seit dem 15. Juni 2007 im DAX an der Frankfurter Wertpapierbörse vertreten. Die Anzahl der öffentlich gehandelten Stückaktien beträgt rund 129 Millionen.

Das Health-Care-Segment gliedert sich in drei Geschäfte:

- Merck Serono,
- Allergopharma und
- Biosimilars.

Biopharma, bis 2015 Merck Serono, entstand 2007 mit der Übernahme des Schweizer Biotechnologie-Unternehmens Serono und anschließender Fusion mit der eigenen Pharmaspar-

te Merck Ethicals. Biopharma vertreibt und produziert verschreibungspflichtige Originalpräparate auf den Gebieten:

- Onkologie mit dem monoklonalen Antikörper (Erbitux / Cetuximab)
- Neurologie (Rebif Beta-Interferon, Multiple Sklerose) und (Mavenclad Cladribin, Multiple Sklerose), für das Ende Juni 2016 ein Zulassungsantrag in der Europäischen Union eingereicht wurde.
- Diabetes (Glucophage, Metformin)
- Schilddrüsenerkrankungen (Euthyrox / Levo-Thyroxin)
- Herz-Kreislauf (Concor / Bisoprolol)
- entzündliche Erkrankungen (Decortin bzw. Decortin H / Prednison bzw. Prednisolon)
- Fruchtbarkeit (Hormonsubstitutionstherapie)
- Phenylketonurie (Kuvan / Sapropterindihydrochlorid), bis Jahresende 2015^[14]
- Wachstumshormonstörungen (Saizen/Somatropin)

Aktuelle Forschungsschwerpunkte sind Onkologie, neurodegenerative Erkrankungen und Rheumatologie.

In der Onkologie arbeitet Merck z. B. an der Forschung und Entwicklung von Therapien, die zielgerichtet auf Krebszellen wirken, ohne gesunde Zellen zu schädigen. Die Entwicklungsprojekte nutzen das Potenzial von Immunologie, Biotechnologie und Molekularbiologie, um den Körper bei seinem eigenen Kampf gegen Krebszellen zu unterstützen. Das Ziel sind effektive Therapien, mit geringen Nebenwirkungen, die Überlebenszeit der Patienten verlängern und ihre Lebensqualität verbessern.

Merck forscht dabei auf vier Hauptgebieten:

- monoklonale Antikörper, die das Krebswachstum blockieren sollen
- Immunzytokine, die Tumorzellen erkennen und eine lokale Immunantwort hervorrufen sollen
- Angiogenesehemmer, die Tumoren „aushungern“ sollen, indem sie von der weiteren Versorgung mit Nährstoffen abgeschnitten werden.
- Anti-PD-L1-Antikörper (Immuncheckpoint-Inhibitor)

Zu den wichtigsten Entwicklungssubstanzen gehörte bis Ende 2015 das Hypoxie-aktivierte Molekül Evofosfamid (zuvor TH-302).

Das Allergopharma-Geschäft umfasst Produkte zur Behandlung von Allergien. Das Tochterunternehmen Allergopharma wurde 1969 gegründet und ist ein vollständiges Mitglied der Merckgruppe.

Biosimilars

Der Geschäftsbereich Biosimilars umfasste die Entwicklung und Herstellung von Biosimilar-Arzneimitteln. Der Geschäftsbereich Biosimilars wurde 2017 an Fresenius Kabi veräußert.

Das Life-Science-Segment besteht aus dem Geschäft **Merck Millipore** und dem Life-Science-Portfolio des 2015 übernommenen **Sigma-Aldrich**. Zu den Kernmarken gehören **Millipore, Milli-Q, Sigma, SAFC und BioReliance**.

Merck Millipore entstand 2010 nach Abschluss der Übernahme der US-amerikanischen Firma Millipore. In dieser Sparte wurden alle Aktivitäten von Millipore und große Teile der ehemaligen Merck-Sparte Performance & Life Science Chemicals zusammengelegt.

Merck Millipore besteht aus drei Geschäftseinheiten (Business Units): Bioscience, Lab Solutions und Process Solutions.

Die Geschäftseinheit Bioscience beschäftigt sich mit Lösungen und Reagenzien für die Proteinforschung und die Zellbiologie, Zellkulturlösungen, sowie Produkten und Dienstleistungen zur Entwicklung biopharmazeutischer Wirkstoffe. Laborchemikalien und andere Materialien für Forschung, Wissenschaft und Industrie,

Produkte und Dienstleistungen zur Probenentnahme und Test-Kits für die Pharma-, Lebensmittel- und Diagnostika-Industrie, sowie Produkte, Verbrauchsmaterialien und Dienstleistungen rund um hochreines Laborwasser für Wissenschaft und Industrie sind der Tätigkeitsbereich von Lab Solutions.

Bei Process Solutions stehen Produkte und Dienstleistungen für die Produktion von chemischen und biopharmazeutischen Wirkstoffen im Vordergrund.

Sigma-Aldrich war ein eigenständiges US-amerikanisches High-Tech-Unternehmen mit Aktivitäten in den Bereichen Laborausrüstung und Hochleistungsmaterialien.

Performance Materials

Liquid Crystals (Flüssigkristalle)

Merck ist einer der weltgrößten Hersteller von Flüssigkristallen, die für die Herstellung von Flüssigkristallanzeigen benötigt werden. Der Weltmarktanteil liegt bei über 60 %. Das Unternehmen gilt damit als ein sogenannter Hidden Champion.^[22]

Seit einigen Jahren entwickelt und vertreibt Merck auch die mögliche Nachfolgetechnik, die organische Leuchtdiode.

Zu dem Bereich Liquid Crystals gehören auch Materialien für die Photovoltaik und die Beleuchtungsindustrie.

Pigments & Cosmetics (Pigmente und Kosmetik)

In diesem Geschäftsfeld sind alle Aktivitäten für Pigmente in Lacken, Druck- und Kunststoffanwendungen, im Bereich der Sicherheitstechnik (beispielsweise Fälschungsschutz), Pigmente für Anwendungen im Lebensmittel- und Pharma-Bereich, funktionale Materialien, sowie Kosmetikwirkstoffe und -pigmente gebündelt.

Gesellschaftliches Engagement

Beim Merck-Praziquantel-Spendenprogramm liefert Merck der WHO kostenlos Medikamente zur Bekämpfung der Bilharziose in Afrika. Anfang 2012 gab das Unternehmen bekannt, sein zunächst auf zehn Jahre ausgelegtes Engagement im Kampf gegen Bilharziose unbefristet bis zur Ausrottung der Krankheit in Afrika fortzusetzen. Bis 2019 wurden bereits über 900 Millionen Praziquantel-Tabletten gespendet, sowie die Kosten für den Transport nach Afrika übernommen.

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 Gesellschaft 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 vererbte 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 Elefantembryo.

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 Šikšnys) 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 Gentherapie 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 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 Mammot wieder auferstehen lassen. Dafür fügt er Mammot-Gene in Embryos asiatischer Elefanten ein. Bis 2020 könnte ein Mammot-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.

NEO.Life 28.6.2019

George Church und Ramez Naam über die

- **Einschränkungen (limitations) in der Evolution,**
- **die Macht der Ehestiftung (matchmaking) und**
- **warum wir einzellige Computer ins Weltall schicken sollen.**

FDA *Food and Drug Administration in den USA*

HGP-read *Human Genome Project-read von 1990 bis 2004, zuerst als HUGO bezeichnet*
Erste Vollsequenzierung eines menschlichen haploiden Genoms

WGS *Whole Genome Sequencing (Sequenzieren des gesamten Genoms)*

HGE *Human Germline Editing (Human Genome Editing plus Implantation für IVF)*

George Church ist Gentechniker an der Harvard Medical School (School), aber im Prinzip ist er weit mehr. Er ist auch ein sehr guter Ingenieur, der wesentlich bei der Entwicklung der Technologien für DNA-Sequenzierung, Geneditierung und Manipulation von Stammzellen mitgeholfen hat. Er ist auch ein begeisterter Prophet, der von grandiosen biologischen Möglichkeiten der neuen Gentechnologien spricht, die manche Menschen ängstigen mögen, aber er rät dabei auch zur Vorsicht.

Er ähnelt in seiner schöpferischen Genialität sehr John Craig Venter, der aber einen völlig anderen Weg in seiner Forschung gewählt hat, und zwar rein auf sich selber und die Venture- und Sponsormentalität in den USA vertrauend, fern von einer eigenen aktiven Beschäftigung im Lehrbetrieb. John Craig Venter ist mehr ein Manager der Biotechnologieforschung.

Der in den Lehrbetrieb fest eingebundene Prof. George Church wurde von NEO.LIFE gebeten, mit Ramez Naam zu diskutieren, der ebenfalls ein kreativer Denker ist und an der Singularity University beschäftigt ist (energy and environment). Er ist ferner Autor von

- „*More Than Human: Embracing the Promise of Biological Enhancement*“,
- „*The Infinite Resource: The Power of Ideas on a Finite Planet*“ und
- die sehr bewunderte SF-Trilogie *Nexus*.

Diese Diskussion erbrachte tiefgründige und viele Anregungen. Für eine bessere Lesbarkeit wurde das Interview nach Inhalt und Länge editiert.

Ramez Naam: George, du bist ein Pionier in Genomsequenzierung und in Planungen für Genomeditierung. Du hast dich gegenüber neuen Ideen viel weniger abweisend verhalten, wie das aber die meisten Leute so tun. Als zu Ende 2018 aus China die Meldung über die beiden geneditierten weiblichen Zwillingbabies kam, die den Plänen von Dr. He Jiankui nach dadurch resistent gegen HIV werden sollten, und was ihm eine gewaltige Abfuhr bis Verdammung durch die Scientific Community einbrachte, sagtest du vorsichtig: "Diese Verdammung ist eine Überreaktion. Wir benötigen eine ausgeglichene Sicht (we need a more balanced view)." Wie erklärt sich diese instinktive Abwehrhaltung der Masse ?

George Church: Nun, das erklärt sich vermutlich aus früheren Pannen bei der Einführung neuer Technologien. Z.B. schauen wir auf die Geschichte der Gentherapie, die viel versprochen und bei der klinischen Anwendung Erfolge und Mißgeschicke gezeigt hat. Die Leute sind also vorgewarnt und fragen nach den Langzeitfolgen dieser Genomeditierung für IVF, und manche Leute vermuten, daß die Lebenserwartung dieser CRISPR-Kinder nicht so groß ist, und dabei verweisen sie auf solche Vorfälle in den frühen Tagen der Gentherapie ?

In einem Report in Nature Magazine im Juni 2019 wurde vermutet, daß die CRISPR-Babies ein erhöhtes Risiko für Ansteckung und Tod durch Influenza und West Nile-Virus haben. Die Studie stützte sich auf die Auswertung von 400000 Genomen in der United Kingdom's Bio-

bank. Church wies darauf hin, daß Influenza in UK verbreitet ist, in anderen Staaten ist aber HIV das größere Risiko. Nimmt man an, daß die Genomeditierung für HIV-Resistenz korrekt beherrscht wird, würde das zwar für etliche Leute zu empfehlen sein, aber Risiken bleiben immer. Church: "Viele neue Therapien, auch solche, die weitläufigst bei Tieren getestet worden sind, werfen ähnliche Fragen auf."

Nach meiner persönlichen Erfahrung können sich Vorstellungen, Erkenntnisse und Technologien sehr schnell ändern, und das ist genau das, was viele Leute nicht beachten. Darum glauben sie nicht, daß neue Erkenntnisse und neue Entwicklungen sehr schnell kommen können – das erklärt ihre krasse Ablehnung gegen Neues, das sie dann gerne als unseriös bezeichnen. Genau dadurch sind die Leute nicht auf das Neue vorbereitet. Ich gebe ein Beispiel: Die Kosten für HGP-read (HUGO) beliefen sich auf 3 Milliarden US\$, und heute bekommt man eine Genomsequenzierung für ein diploides Genom in höchster Qualität fast schon gratis. Damals dachte man, daß es 60 Jahre dauern würde, bis eine WGS kostenlos sein würde, und tatsächlich war das nach 6 bis 8 Jahren der Fall.

Wir müssen mögliche negative Entwicklungen frühzeitig diskutieren. Falls sie nicht eintreten – nun, um so besser, aber wenn sie doch eintreten, sind wir besser gerüstet durch gute revolutionisierende Neuentwicklungen.

Naam: Du sprachst von einer fast kostenlosen WGS höchster Qualität für ein menschliches diploides Genom.

Church: Richtig.

Naam: Was ist die volle Bedeutung davon ?

Church: Nun, um die ganze Bedeutung davon zu erfassen, müssen Sie einmal abschätzen, was geschieht, wenn das immer mehr Menschen machen. Zum Vergleich: Wir hatten bereits in den späten 1980er Jahren eine phantastische Rechner-Infrastruktur, auch das Internet, aber kaum einer der Menschen benutzte es – höchstens taten das einige Computer-Geeks, aber dann kam der abrupte Wandel zur massenhaften Benutzung, als der erste Mosaic-Browser und HTML-Standards aufkamen. So wird das auch hier sein: Es gibt bereits die Infrastruktur für WGS und die Vermarktung der WGS-Daten, auch für jedermann, aber wir benötigen eine gesellschaftliche Revolution im Denken der Menschen und im Marketing. Wir müssen nur auf den richtigen Augenblick warten, wenn das zu einer Massenbewegung wird. *Wir müssen auf die Menschen, Firmen und Technologien schauen, die unsere Körper höher entwickeln und auch unseren Geist (*

Ich denke, daß dies jede Minute geschehen könnte, und das könnte sofort bewirken, daß wir Billionen US\$ (10^{12} US\$) einsparen könnten, allein schon auf dem Gebiet der Mendelschen Krankheiten (Mendelian Diseases, Krankheiten, die nur durch ein oder zwei fehlerhafte Gene bewirkt werden). Es ist tatsächlich so, daß es gar nicht notwendig ist, daß wir das wahre Wesen der Entstehung komplexer Krankheiten verstehen und alles das, wovon die Leute denken, daß das noch in weiter Ferne liegt. Zuerst sollten wir uns darauf konzentrieren, daß wir die häufigen Krankheiten heilen können, und das erschwinglich für jeden Kranken einer jeden gesellschaftlichen Schicht. Krankheit und Armut gehören oft zusammen und dieses Gesetz könnte in Industrienationen aufgehoben werden.

Naam: Du meinst mit Mendelschen Krankheiten solche, die nur durch ein fehlerhaftes Gen bewirkt werden ?

Church: Das können ein oder zwei fehlerhafte Gene sein. Sie bewirken einfach zu bestimmende und genau vorhersagbare Krankheiten, und sie sind sehr gefährlich. Sie mögen heutzutage noch nicht heilbar sein, aber man kann sie dennoch in der Häufigkeit ihres Vorkommens eindämmen, und zwar durch Eheanbahnung (matchmaking). Das ist bewiesen worden, sehr billig und benötigt nicht die Zustimmung des FDA. Gesellschaftlich und persönlich ist Matchmaking allerdings eine radikale Methode und nicht für alle Bevölkerungsgruppen einsetzbar. Auf diese Weise kann man aber solche gefährliche Krankheiten eindämmen, die oft das Schicksal ganzer Familien sehr verdüstern können.

"Gattaca trifft Romeo und Julia: Sie lieben sich, besitzen aber beide das mutierte, die tödliche Krankheit bewirkende, Gen."

Naam: Wenn man die Leute über ihre Veranlagung zu genetisch bedingten Krankheiten informiert und ebenfalls über die von ihrem Lebenspartner in spe (mate), können wir dadurch wirklich eine Menge solcher tödlicher Krankheitsfälle vermeiden ?

Church: So verfährt man gegenwärtig. Allerdings könnte man dasselbe erreichen, ohne daß jedermann über die Veranlagungen in sich zu tödlichen Krankheiten Bescheid weiß. Wir alle tragen irgendwelche Anlagen zu irgendetwas in uns. Also muß man nur eine Liste von vielen Menschen aus Regionen erstellen, die geographisch zutreffend sind, und die Menschen gegen zu diesen korrespondierenden Regionen, wo die anderen Menschen nach Alter, Interessen und Genen zusammenpassen. Dann müßte man niemals zwei Liebenden die herzzerreißende Mitteilung machen, daß sie genetisch inkompatibel sind und sich trennen müssen. Jeder weiß dann, daß ihre Trennung erfolgte, weil sie beide Träger des Defekts sind. Das ist eine unnötige emotionale Belastung und Stigmatisierung.

Naam: Ich erinnere mich an den Film Gattaca, der das Leben der Menschen in einem dystopischen Staat beschreibt, wo der Staat die Ehen vorschreibt. Gattaca trifft Romeo und Julia: Sie lieben sich, besitzen aber beide das mutierte, die tödliche Krankheit bewirkende, Gen. Also dürfen sie nicht heiraten und müssen sich trennen.

Church: Eher nicht. Wenn man das so früh wie nur möglich einführt, so daß jeder dieses Dating von deiner Liste für eine seriöse und verbreitete Einrichtung hält. Dann wird man auch nicht allzuvielen Dates ausschließen, vielleicht 5%.

Naam: Ja. Ich denke auch, daß die Medien gewöhnlich gewaltig übertreiben oder sich das herauspicken, was derzeit spruchreif ist, und das ist allemal die dringliche Warnung vor schädlichen Folgen bei der Einführung neuer Technologien. Was kann man da besser machen ?

Church: Nun, ich glaube nicht, daß das notwendigerweise alles Unfug ist. Es ist immer besser, auch alle möglichen fehlerhaften Entwicklungen gründlich auszuforschen, wie z.B. das Vorkommen von Y2K, was dann doch niemals in der Praxis vorkommt, als von so etwas überrascht zu werden. Es gibt immer unerwartete und unerfreuliche Entwicklungen, und darüber muß man sich zeitig ein Bild machen.

Naam: Du hast die beiden chinesischen geneditierten Kinder mit dem Fall Louise Brown verglichen, welches das erste IVF-Baby gewesen ist. Wir gingen dazu über, solche IVF-Babies als Retortenbabies ("test tube babies") zu bezeichnen.

Church: Richtig.

Naam: Stellen wir uns vor, daß 20, 30 oder 40 Jahre vergangen sind. Wird dann die Herstellung von geneditierten Babies genauso verbreitet sein wie heute IVF-Babies, die vor 40 Jahren so verteufelt worden sind ?

Church: Das ist durchaus möglich, aber es gibt Alternativen dazu und eine ist die soeben diskutierte Eheanbahnung (Matchmaking), die schon eine Menge Probleme löst. Wenn man dieses Dating-Konzept gründlich betreibt, benötigt man keine Gentherapien bei Erwachsenen oder Embryos. Betrachten wir als Beispiel Unfruchtbarkeit von Männern und Frauen, die durch IVF völlig kompensiert werden kann: Man könnte solche Leute geneditieren bis zu einer ihrer Vorfahren zurück, die noch fruchtbar waren (restoring the germline to an ancestral, healthy, functional state). Ich könnte mir denken, daß man in einem solchen Fall die medizinische Notwendigkeit für HGE anerkennt, genau so wie heute mit IVF.

Ich weise darauf hin, daß mitochondriale Geneditierung oder mitochondrialer Gentransfer auch hierhin gehört und in manchen Staaten bereits gesetzlich zulässig ist. Ich meine also, daß in einem gewissen Sinne die Anerkennung für HGE genauso über die Dekaden kommen wird wie bei der IVF.

Naam: Was ist aber, wenn die Leute HGE wünschen, ohne daß eine medizinische Notwendigkeit vorliegt, wenn sie also Human Enhancement für ihre Kinder wünschen ? Es kann damit anfangen, daß übergewichtige Eltern normalgewichtige Kinder mittels HGE wünschen. Nun ja, diese HGE-Kinder werden nicht fettleibig oder diabetesgefährdet sein, aber wollen hier nicht doch die Eltern, daß ihre Kinder hübscher anzusehen sind ?

Church: Nun, da müssen wir gemäß der medizinischen Notwendigkeit unterscheiden. Familien mit der Veranlagung zu tödlichen Krankheiten werden die beste Aussicht dazu haben, HGE-Kinder haben zu dürfen. Familien ohne solche fehlerhafte Gene haben da schlechtere Aussichten und es ist fraglich, ob sie hier urteilen dürfen. Ich glaube nicht, daß jedermann es für eine Enhancement hält, wenn jemand resistent gegen Fettleibigkeit ist. Aber ich kann andere Fälle von echter Enhancement in den meisten industrialisierten Nationen nennen, und zwar die Immunität gegenüber 20 verschiedenen infektiösen Krankheiten. Unsere Vor-

fahren lebten in tödlicher Angst vor diesen Krankheiten, aber wir Heutigen nicht, weil wir immun sind.

Wir können uns auch auf nichtbiologische Art und Weise „verstärken“ (augment) und haben dadurch biologische Wirkung. Man kann seine Muskeln trainieren und dadurch schnell laufen können. Worin unterscheidet sich das vom Einsteigen in ein Taxi (Uber) ?

Naam: Man ist nicht so schnell am Ziel wie ein Taxi.

Church: Stimmt, oder wie mit einem Flieger oder einer Rakete. Heute ist die Notwendigkeit für physische Augmentation, biologisch durchgeführt, geringer als man so denkt. Wir wollen eine Verstärkung unserer körperlichen Eigenschaften (Augmentation) gewöhnlich durch Physik und Chemie. Ich denke, daß wir nur in den seltensten Fällen nur den einen Weg gehen können und nicht auch den anderen. Wir können uns verstärken (augment) als Erwachsener, aber nicht als ein Baby. In vielen Fällen kann man präventive Medizin als Augmentation auffassen, und darauf kann man nicht verzichten, weil sie so gute Dienste leistet. Das ist so einfach wie etwas anderes zu essen oder einige Schritte mehr zu laufen, wodurch man gesünder lebt, aber wenn es um Langlebigkeit geht, muß man es umetikieren, und zwar als Verhinderung der Krankheiten, die zum Altersverfall führen.

Naam: Da gibt es das Beispiel der intellektuellen Augmentation durch das frühe Lernen von Lesen und Schreiben, wodurch unser Gehirn biologisch besser verschaltet wird.

Church: Richtig. Dieses Beispiel ist perfekt.

Naam: Nun, in den industrialisierten Staaten ist es üblich, daß die Kinder früh lernen, zu lesen und zu schreiben. Das ist heutiger Standard. Aber wäre es nicht zweckmäßig, Embryos irgendwelche Verbesserungen (augmentations) zu geben ?

Church: Das ist von Fall zu Fall zu unterscheiden. Mein Vorschlag ist, daß wir damit anfangen, den Erwachsenen Augmentations zu geben aus folgendem Grund: Jedes Jahr werden 100 Millionen Babies jedes Jahr geboren, aber es gibt 7,5 Milliarden Erwachsene – sie stellen also einen viel größeren Markt dar. Ferner gibt es etliche Augmentations, die bei Erwachsenen leichter zu erreichen sind. Unsere alternde Gesellschaft wird immer mehr mit altersbedingter kognitiver Schwächung zu tun haben, so daß wir gut daran täten, kognitive Enhancement zu fördern, und ich glaube kaum, daß wir darum herunkommen. Man hört heute häufig, daß Leute sagen, daß eine Verstärkung der Intelligenz (Enhancement) sehr kompliziert sein würde, aber wir kennen Beispiele aus Tierversuchen, daß man schon durch Editieren von bis zu drei Genen die Intelligenz steigern kann.

Wir haben heute schon gute Ansätze für Gentherapien, um beim Menschen die ersten Anzeichen von Alzheimer zu heilen oder auch Menschen zu behandeln, die ein hohes Risiko für Alzheimer haben. Es sind gegenwärtig Gentherapien nicht nur gegen Alzheimer in der Entwicklung, bei denen man jede Form von kognitivem Schwächerwerden heilen will. Wenn man solche Gentherapien bei gesunden Menschen einsetzt, würde das zu kognitiver Enhancement führen. Ich würde mich für solche Gentherapien freiwillig melden.

Naam: Wäre es für unsere Gesellschaft besser, wenn in ihr mehr überdurchschnittlich intelligente Menschen leben ?

Church: Wir müssen bei allem Neuen vorsichtig sein, selbst wenn es Namen wie Mutter und Apfelkuchen hat. Wir müssen immer fragen: „Erhalten wir die benötigte Neurodiversität ?“. Z.B. galten autistische Menschen oft als geistig unterbemerkt, aber es gibt beurkundete Fälle, wo sie intellektuell überlegene Leistungen zeigten. Sie tragen in unsere Gesellschaft Aspekte und Leistungen, die von den anderen Menschen nicht erbracht werden können. Dasselbe könnte für viele Variationen der Neurodiversität gelten, und auch du und ich haben Variationen der Geistigkeit, die zur Neurodiversität beitragen und auch zu besonderem Erfolg verhelfen können.

Church: Carl Friedrich Gauß hat die bekannte Kurve für die Wahrscheinlichkeit aufgestellt, die die Form einer Glocke hat. Man kann sagen, daß diese Gaußsche Glockenkurve ebenfalls für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Genotyp und Phänotyp gilt, und wer den richtigen Abstand von der Mitte der Glocke hat, könnte davon profitieren, weil er eine höhere Variabilität bei seinen Genen hat, was

- in der einen Ära, Region, Kultur, Nation ... Innovation und Denken in neuen Bahnen fördert, und
- in anderen Krankheit, Gefängnis oder gar frühen Tod einbringt.

Naam: Das ist besonders in unserer technisierten Welt interessant, wo wir alle diese Berichte über die Leute in Silicon Valley lesen, die kleine Dosen von Psychopharmaka konsumieren, um ihre eigene Neurodiversität kurzfristig zu erhöhen.

Church: Ich stimme zu. Diese Leute wurden in der Mitte der Gaußkurve geboren und wollen daraus flüchten.

Naam: Könnte man das auch durch gentechnische Verfahren erreichen? Ich habe vor langer Zeit gelesen, daß eines der Allele, das die höchste Korrelation mit Änderungen des IQ aufweist, auch mit einem höheren Risiko zu Schizophrenie verbunden ist.

Was ist, wenn ich mich selber intelligenter machen will, was aber mit schädlichen Nebenefekten verbunden ist?

Wenn ich ein Erwachsener bin – würde die Gesellschaft erlauben, daß ich so handle?

Church: Das mit dem „Sollte“ und „Müßte“ ist schon so eine Sache, aber probieren wir es: Sollte die Gesellschaft dir erlauben, so zu handeln, damit z.B. bessere Bücher geschrieben werden oder bessere Technologien entwickelt werden? Ich denke schon, daß unsere Gesellschaft mehr kreative Denker gut gebrauchen könnte. Aber das führt zu dem bekannten Fragenkomplex, der für Biohacker gilt: „Soll man sich selber durch Genhacks in der Hoffnung auf Superkräfte in eine solche Situation bringen, daß man für den Rest des eigenen Lebens zu einer Bürde der Gesellschaft wird?“ Die Gesellschaft wird das sicher nicht wünschen, und ähnliches könnte mit der mittels Genhacks versuchten Erhöhung der Neurodiversität erreicht werden.

Ich denke, daß die Möglichkeit, etwas nach Belieben ein- oder auszuschalten, für etliche Anwendungen von Vorteil ist gegenüber einer Dauerschaltung, und zwar einer genetischen Änderung mittels HGE. Wäre es nicht doch vorteilhaft, Variationen der Neurodiversität zeitweilig ein- oder auszuschalten?

Nehmen wir das Beispiel Autismus: Der autistische Mensch ist abseits von Kommunikation und Gesellschaft – er kann also bestens schöpferisch arbeiten, von anderen Menschen ungestört mit größter Neurodiversität. Wenn er diese Eigenschaft des Autismus abschalten könnte, wäre er zur Kommunikation fähig und könnte am Gesellschaftsleben teilhaben und erkennen, was die Gesellschaft benötigt.

Naam: Auf dem Gebiet der Gehirn-Computer-Interfaces gibt es Leute, die angeblich transkraniale magnetische Stimulation benutzen, um zu psychischen Zuständen höheren Wissens zu gelangen. Ich weiß nicht, ob das stimmt, aber irgendwie liegt das auf der Linie zur nicht-biologischen Erhöhung der Neurodiversität.

Church: Ich halte es für Wunschdenken, daß man dadurch, daß man irgendetwas Bestimmtes ißt oder trinkt oder an seinem Kopf mit elektrischen oder magnetischen Effekten herumwirkt, eine höhere und wirklich nützliche Neurodiversität erreichen kann, aber wenn wir das mit Gentherapien versuchen, haben wir Zugriff auf das gesamte biologische Spektrum, zwar nicht schon heute, aber in der Zukunft.

Naam: Wenn wir über das gesamte biologische Spektrum reden, meinst du vor allem Erweiterungen und Verbesserungen des heutigen menschlichen Genoms, z.B. durch Einfügen von Genen anderer Species oder durch ganz neuartige Gene.

Church: Das ist richtig. Wir müssen diese möglichen Entwicklungen sehr ernst nehmen.

Naam: Du sagst, daß die Zukunft der Raumfahrt davon abhängt, daß wir die Genome der Menschen dafür optimieren.

Church: Richtig, und das muß dann noch nicht einmal als Augmentation auffassen, denn wenn die Raumfahrer durch Strahlung oder Mikrogravitation sonst krank werden würden trifft hier der Fall der medizinischen Notwendigkeit zu und dann wäre die HGE für künftige Raumfahrer angemessen. Es kann in der Zukunft neue Herausforderungen für unser Leben in Städten geben, weil unsere Vorfahren dafür noch nicht komplett entwickelt waren, aber mit Sicherheit werden diese völlig neuen Herausforderungen im Lauf einer Langzeit-Kolonisierung im Weltraum auftreten.

Naam: Kannst du Vorschläge dafür machen, wie wir uns gentechnisch für die Raumfahrt rüsten können?

Church: Die Widerstandsfähigkeit gegenüber radioaktiver Strahlung ist nicht bei allen Organismen gleich und da weiß man schon heute einiges. Man könnte also biologische Systeme mit außerordentlicher Strahlungsresistenz in die menschlichen Zellen einbringen. Ferner tre-

ten beim Menschen beim längeren Aufenthalt unter Mikrogravitation Krankheitserscheinungen auf wie Osteoporose und eine andere Verteilung des Bluts im Körper, denn das steigt in den Kopf. Manche dieser Krankheitserscheinungen wie Osteoporose sind schon uns auf der Erde bekannt, aber andere werden nur bei Mikrogravitation auftreten. Ich denke, daß wir schon mit unseren heutigen Kenntnissen in Physiologie und durch weitere Forschungen solche Krankheitserscheinungen durch HGE in den Griff kriegen können. Ferner können unsere Mikrobiome verbessert werden. Auch müßte für den Langzeitaufenthalt in kleinen Räumen eine entsprechende gentechnische neurobiologische Anpassung für eine hinreichende Verhaltenskontrolle durchgeführt werden.

Streithähne kann man für Raumfahrten nicht gebrauchen.

Naam: Wir müssen also für einen langfristigen Aufenthalt in kleinen Raumschiffen oder kleinen Marsstationen unsere Neurobiologie mitsamt unserem Gehirn entsprechend gentechnisch anpassen. Wie würden diese Änderungen aussehen? Aldois Huxley und andere Vordenker für „Hacking Darwin“ haben uns gelehrt: In der Evolution der Organismen gibt es immer die Notwendigkeit und auch Möglichkeit für weitere Verbesserungen (“The lesson of evolution is that there’s constantly room for improvement”).

Church: Das denke ich auch, aber die endgültige Liste für die gentechnischen Änderungen am Genom des Menschen ist noch längst nicht fertig. Auf meiner Webseite findet man eine Liste für Gene für Förderung von Langlebigkeit und Verjüngung (longevity and aging reversal), die aus Tierversuchen gewonnen wurde, und einige von denen werden auch beim Menschen verwendbar sein. Ebenso haben wir aus Tierversuchen eine kurze Liste von Genen, die mit Kognitivität und Gefühlen wie Angst assoziiert sind. Schon einige wenige Gene können dort sehr wirksam sein, wo eigentlich Tausende von Genen in natürlichen Populationen zusammenwirken unsere Neurobiologie mitsamt unserem Gehirn dem Leben. Es ist auch zu bedenken, daß wir durch die Synthetische Biologie keineswegs mehr auf die genauen Allele oder Häufigkeit von Allelen in natürlichen Populationen angewiesen sind.

Betrachten wir das Beispiel Osteoporose: Es betrifft die Osteoplasten, das sind die Zellen, die die Knochen auf- und abbauen. Die involvierten Gene sind korreliert mit Kalzium, Metabolismus (Stoffwechsel), Vitamin D, und das ist heute verstanden. Mit dem Verfahren nach „Versuch und Irrtum“ könnten wir es bald leisten, daß Tiere nicht mehr unter Knochenschwund leiden. Auch die Umverteilung des Blutes in den Kopf bei längerem Aufenthalt unter Mikrogravitation könnte man vermutlich irgendwann gentechnisch in den Griff kriegen.

Naam: Du erwähnst Langlebigkeit (longevity), und wir meinen alle damit ein längeres Leben in voller Gesundheit. Wie können wir auf diesem Gebiet durch Gentechnik Fortschritte machen?

Church: Junge Zellen haben die Fähigkeit, sich selber durch aufwendige Zellreparatur jung zu halten. João Pedro de Magalhães von der University of Liverpool und sein Team bearbeiten ein Forschungsprojekt mit dem Namen Human Aging Genomic Resources. Sie haben eine Datenbank für Gene, die beim Altern eine Rolle spielen (sie hat den Namen GenAge), und es sind darin bereits 300 Gene verzeichnet. Es wird nun erforscht, wie sich diese Gene im Alterungs- bzw. Verjüngungsprozeß von älteren Tieren und Menschen auswirken. In den industrialisierten Staaten sterben 90% der Menschen an altersbedingten Krankheiten, und diese würden 20-Jährige nicht umbringen. Man muß nun Gentherapien entwickeln, die gleichzeitig gegen alle altersbedingte Krankheiten wirken, wodurch die Zellen ihre eigene Reparaturfähigkeit und Jugendkraft zurückbekommen.

Naam: Du redest hier von Gentherapien gegen typische Alterskrankheiten wie Herz- und Kreislauferkrankungen, Krebs, Diabetes, Alzheimer ...

Church: Richtig.

Naam: Und gibt es Gentherapien, die das Risiko zu diesen Alterskrankheiten mindern würden?

Church: Das ist anzunehmen, und in manchen Fällen können sie eine Verjüngung (Aging Reversal) bewirken. Wir kennen die 9 Wege zum Altern, und es kann sein, daß es nur eine relativ geringe Anzahl von Genen ist, die beim Altersprozeß involviert sind. Durch die richtige Gentherapie werden die Zellen jünger und können sich wieder selber reparieren. Es ist dabei gar nicht notwendig, daß der Arzt die Zellreparatur managed, sondern durch die Gentherapie wird die Zelle in die Lage versetzt, ihre Arbeit – also die Zellselbstreparatur – selber zu tun.

Europäische Forscher haben im Magazin Cell 2013 Alterungsmechanismen für Säugetiere angegeben, und das waren nur 9 „common denominators of aging“:

- genomische Instabilität (genomic instability),
- Telomerenverkürzung (telomere attrition),
- epigenetische Änderungen (epigenetic alterations),
- Verlust von Proteostasis (loss of proteostasis),
- falsch geregelte Nahrungsempfindlichkeit (deregulated nutrient-sensing),
- mitochondriale Fehlfunktion (mitochondrial dysfunction),
- Zellalterung (cellular senescence),
- Verlust an Stammzellen (stem cell exhaustion) und
- veränderte interzelluläre Kommunikation (altered intercellular communication).“

Naam: Wir sollten hier weiter ausholen und zu deinem kürzlichen Ausspruch kommen: “Das Gehirn des Menschen hat vermutlich nicht die ideale Größe.” Kannst du etwas dazu sagen ?

Church: Es ist höchst unwahrscheinlich, daß irgendeine Eigenschaft

- des menschlichen Körpers,
- seines Ökosystems oder
- seiner Umgebung

nicht mehr verbessert werden kann. Die Evolution der Organismen über Hunderte von Millionen Jahren beweist, daß immer Notwendigkeit und Möglichkeit zur Verbesserung von Eigenschaften gegeben sind. Im evolutionären Sinn ist die Schöpfung niemals fertig, also alles ist vorläufige Schöpfung, insbesondere können sich Evolutionskriterien ändern, durch Klimawandlungen, Nahrungsmittelangebot oder auch durch eine rasch fortschreitende Technisierung unserer Lebensumwelt. Heute gibt es genug Nahrung, aber Energie wird knapp, und hier sind die Ansätze zu neuen evolutionären Entwicklungen über Biotechnologie und Synthetische Biologie, die besonders das menschliche Gehirn betreffen mögen.

Die optimale Größe des menschlichen Gehirns wird sich ergeben aus

- Entwicklungshöhe von Biotech und Synbio und
- gewünschter bis notwendiger Funktionalität.

Man kann also nicht sagen, daß es rein um die Größe des Gehirns geht, wie es ja auch nicht nur um die Größe des Computers geht. Die Ausgereiftheit der zur Verfügung stehenden Technologie und die Menge an gewünschten Leistungen, Funktionen und Eigenschaften von Gehirn oder Computer definieren seine Größe. Einst hat man nach immer größeren Computern geschrien, und heute werden sie immer kleiner bei steigender Leistungsfähigkeit, rein infolge des technologischen Fortschritts. Es ist die Funktionalität, die bei gegebener Technologie Größe von Computer oder Gehirn definiert.

Naam: Wenn du das Gehirn mit neuen Funktionen versehen oder sonstwie verbessern willst, welche Upgrades schlägst du für das Gehirn vor.

Church: Manche Leute meinen, daß wir den Schlaf abschaffen sollten, aber ich neige nicht dazu. Ich fokussiere mich mehr auf eine Verbesserung des Gedächtnisses. Wir sehen ja auch bei unseren Rechnern, daß wir mit ihnen umzogen mehr machen können, je größer ihr Arbeitsspeicher (RAM) und auch je schneller er ist.

Naam: Man kann gleichzeitig viel mehr im Kopf behalten.

Church: Ja. Unser Gehirn erweckt für uns persönlich den Eindruck, daß wir unsere Umwelt 3-dimensional sehen, aber mathematisch können wir in 4 Dimensionen operieren. Aber vielleicht wäre es interessanter, daß unsere Fähigkeit zu Fühlen und unser Bewußtsein verbessert werden. Oder: Nach einem Arbeitstag bin ich ermüdet und ich kann hoffen, daß meine Arbeitsleistung am Tag durchschnittlich gewesen ist, aber wäre es da nicht von Vorteil, zusätzliche Reserven und Fähigkeiten mobilisieren zu können ?

Aber auch hier haben wir wieder das Problem, was mit den anderen Menschen ist, die Stephen W. Hawking in seinen letzten Arbeiten im Frühjahr 2018 als „Have nots“ bezeichnet hat, also Menschen, die keinen Zugang zu HGE zum Zweck von Human Enhancement und Brain Upgrading bekommen oder ihn nicht wollen.

Rund um den Globus gibt es viele Menschen, die sich darüber Gedanken machen, wie Human Enhancement und Brain Upgrading im Einzelnen aussehen sollten, und es werden sich Leute finden, die dagegen sprechen. Es gibt eine fast endlose Liste über gewünschte Verbesserungen am Menschen, die aber von anderen Menschen abgelehnt werden.

Damit wir uns zeitig vorbereiten, benötigen wir eine SF-Kultur in enger Verbindung mit dem Willen, SF-Vorstellungen in Wissenschaft, Hochtechnologie und reale Erscheinungen umzuwandeln.

Naam: Nehmen wir uns eine deiner SF-Ideen vor, die du in die Realität übertragen willst, und zwar daß wir kleine Mengen von biologischen Maschinen in das Weltall schicken, so daß sie vor unserer Ankunft vor Ort ferne Welten umformen für unsere Bedürfnisse.

Church: Richtig. Die ins Weltall geschickten Sonden müssen echt winzig sein, sonst können wir sie nicht auf hinreichend hohe Geschwindigkeiten beschleunigen. Die bisherigen Sonden benötigen schon Jahrhunderte, um nur unser Sonnensystem zu verlassen. John Craig Venter hat 2013 das Buch geschrieben „Life at the Speed of Light“ und darin Vorschläge zur Kolonisierung ferner Welten mittels winziger Mikroben gemacht (siehe Inhaltsangabe nach diesem Bericht). Wir können noch nicht einmal Sonden von 1 Gramm auf hohe Geschwindigkeit bringen, aber möglicherweise Sonden im Nanogrammbereich. Ferner müssen wir diese Sonden auf dem Himmelskörper absetzen, weil ein Vorbeiflug (fly-by) nicht so informativ ist. Also gilt: Wir müssen die Mikrobe auf relativistische Geschwindigkeit bringen und am Zielplaneten wieder abbremsen.

Zur Mikrobe: 1 Nanogramm ist die Gewichtsklasse einer eukaryotischen Zelle. Wir wissen, daß eine eukaryotische Zelle eine Unmenge an Informationen beinhalten kann und sie kann einen riesigen Organismus im 100 kg-Bereich durch laufende Zellverdoppelung erzeugen. Also kann diese eukaryotische Zelle vor Ort viele Intelligente Wesen hervorbringen, die eine Technische Zivilisation aufbauen, die leistungsfähig genug ist, um per Laserstrahlen an die Erde Informationen zurückzuschicken, und wir auf der Erde antworten darauf mit unseren Laserstrahlen und somit haben wir eine bidirektionale Kommunikation per Lichtstrahlen.

Eine weitere SF-Idee ist, daß wir einen 3D Drucker so leistungsfähig machen, daß wir damit Menschen „drucken“ können. Solche Kopien von uns könnten wir ins nahe Weltall schicken.

Naam: Ich liebe es, daß man SF-Ideen in Wissenschaft und Hochtechnologie überführt. Wir schicken also eine einzelne Zelle zu einer anderen Welt, mit relativistischer Geschwindigkeit, und am Zielort teilt sich die Zelle fleißig und wird zum Intelligenen Organismus, der eine Sendestation auf Basis von Laserstrahlen baut und die Leute auf der Erde informiert. Das würde zu den ersten Schritten gehören, um einen anderen Planeten zu kolonisieren.

Church: Ja, ich denke, daß wir eine Zelle auf relativistische Geschwindigkeit bringen können. Das wäre die kleinstmögliche sinnvolle „Sonde“ und könnte noch während unserer Lebenszeit gebaut werden.

Life at the Speed of Light: From the Double Helix to the Dawn of Digital Life

By J. Craig Venter, erschienen 2013

Das Buch gibt eine sehr optimistische Sicht auf die Synthetische Biologie, ihr Wesen und ihre Möglichkeiten, von einem sehr schöpferischen und berühmten Forscher, der für Jahrzehnte in der vordersten Linie der Forschung gestanden hat. Er spricht der Synthetischen Biologie unbegrenzte Möglichkeiten zu – Schlagwort: genetic engineering.

Wegen seiner genialen Ideen erscheint er in etlicher Hinsicht als SF-begeistert, aber wegen seiner Fähigkeiten kann er sie auch realisieren. Er nimmt Bezug auf seine Autobiographie „A Life Decoded“. 1995 sequenzierte er Haemophilus influenzae. Das ist der erste lebende Organismus, der sequenziert wurde, wobei er eine neuartige Technik verwendete, die sein Team entwickelt hat: „whole genome shotgun sequencing“. Danach Konstruktion von der Bakteriophage Phi X 174, unter Verwendung von synthetischer DNA. Er wurde gelobt wegen der erstmaligen Herstellung von synthetischem Leben (Mycoplasma genitalium).

Venter gibt eine Übersicht über seine eigenen Arbeiten, um zu zeigen, wie groß das Potential der Synbio ist. Er erkennt die großen Risiken, die mit Synbio verbunden sein können, aber diese werden weit überwogen von den möglichen Vorteilen der Synbio-Forschung für die Menschheit. Bei seiner Darstellung der „life“ sciences merkt man, daß er regulierend in Biologie und Evolutipon eingreifen will.

News GCLab: Genetic Eng & Biotech News, 1.7.2019

Gefährlicher Fortschritt (Cutting Edge)

Ob CRISPR für uns ein Segen ist, hängt nur von uns ab – so "Human Nature"

By Courtney Klotz, 1.7.2019

Dieser Bericht von Klotz ist eine Inhaltsangabe und Diskussion des Filmes „Human Nature“.

HGE Human Germline Editing (Human Genome Editing zum Zweck von IVF, mit Implantation des editierten Embryos für Schwangerschaft

SCD sickle-cell disease (Sichelzellenanämie)

Der Film „Human Nature“ beginnt mit dem Thema Gentherapien gegen SCD, denn die haben in den USA begonnen. Der berichtet über einen Test an dem SCD-kranken jugendlichen David Sanchez, der monatlich Infusionen von roten Blutkörperchen erhält. SCD ist eine Krankheit, die durch ein einziges mutiertes Gen ausgelöst wird (Single-Gen-Disorder oder monogenic disorder), und genau deshalb ist sie ein bevorzugtes Testgebiet für gerichtete Gentherapien (targeted gene therapies), einschließlich von CRISPR-basierten Gentherapien. Gegenwärtig laufen in den USA etliche Therapien gegen SCD, und manche von diesen sind CRISPR-Gentherapien unter Verwendung von Geneditierung. Die Proben mit den CRISPR-Geneditierungskomponenten werden in kleinen Phiole zum Patienten gebracht und injiziert. [Derek Reich]

Als Editor-Manager von The CRISPR Journal versuche ich, als Vermittler von Wissenschaft (science communicator) zu dienen. Falls ich nicht zum Auffrischen meiner Gentechnikenkenntnisse als PhD (Dr.) im Labor von Rudolphe Barrangou arbeite, versuche ich, die Ausbildung in der Wissenschaft zu verbessern in der Hoffnung auf eine Förderung des Dialogs über Geneditierungstechnologien. Aber nichts von dem, was ich erreichen konnte, reichte an das heran, was der Filmemacher Adam Bolt mit seiner Dokumentation Human Nature geleistet hat.

Kürzlich erhielt unser Labor den Auftrag, diesen Film anlässlich vom Annual Full Frame documentary Film Festival in Durham, NC, anzuschauen. Die Besucher waren sichtlich begeistert über die ausverkaufte Filmvorstellung. Der Film brachte Passagen über die berühmtesten Gentechniker in der CRISPR-Community, einschließlich Jennifer Doudna, Feng Zhang und George Church: Sie sind die großen Pioniere und Experten der CRISPR-Geneditierungstechnologie und können ideal interessierte Leute ansprechen. Was diesen Film wirklich auszeichnet ist sein Bestreben zu einer ausgeglichenen Darstellung von Für und Wider. Alle die einzelnen wissenschaftlich erläuterten Episoden des Films waren begleitet von Kommentaren von Bioethikern, betroffenen Patienten und ihren Familien, und auch ein genetischer Berater (genetic counsellor) kam zu Wort.

Die besondere Bedeutung von Protein Cas9

Am Stanford University's Lucile Packard Children's Hospital wurden wir mit dem SCD-kranken Jugendlichen David Sanchez bekannt gemacht, der gerne mit seinen Freunden Basketball spielt. David hat eine A→T-Punktmutation in seinem b-globinen Gen, die bewirkt, daß sich seine roten Blutkörperchen sichelförmig verformen, was häufige Besuche in Krankenhäusern für Bluttransfusionen notwendig macht. Wahrscheinlich hat er eine verminderte Lebenserwartung. Er macht zwar an einer Testreihe mit, aber er ist für uns keine statistische Größe oder ein Datenwert, sondern ein kranker Junge, dem wir helfen wollen. Matthew Porteus, einer seiner betreuenden Wissenschaftler und Ärzte in Stanford, weist bedauernd darauf hin, daß bis vor kurzer Zeit keine Möglichkeit zu einer zuverlässigen Geneditierung des mutierten Gens existierte, was die Entwicklung von guten Gentherapien dringlich machte, denn die bisherigen waren eher so etwas wie ein Schrotschuß: Es konnten korrekte oder unerwünschte Geneditierungen auftreten. Man arbeitete viel mit Vertrauen auf glücklichen Zufall und hatte laufend mit der Gefahr von Editierungen an falschen Stellen des Genoms zu kämpfen.

Das alles änderte sich abrupt mit dem "unsterblichen" Bericht in Science 2012 von Doudna und Charpentier – so der Genomeditierungspionier Fyodor Urnov. Die Biochemikerin Jennifer Doudna erzählte später, daß sie damals nur ein Werkzeug für den Laborgebrauch erstellen wollte, aber dann erkannte sie, daß ihre Gruppe dabei war, etwas zu erschaffen, das uns in ganz fundamentaler Weise erlauben würde, unsere eigene Natur zu verändern ("fundamentally allows us to change our relationship with nature"). Emmanuelle Charpentier stand mit ihr in enger Zusammenarbeit, wenn auch räumlich durch den Atlantik getrennt.

Virginijus Šikšnys arbeitete völlig unabhängig von Doudna und Charpentier an der Universität Vilnius, Litauen (Lituania) und kam zu einem sehr ähnlichen Ergebnis.

Doudna, Charpentier und Šikšnys sind gleichermaßen die Erfinder der neuen CRISPR-Genomeditierungstechnologie, und mit dieser war es nun möglich, klinische Gentherapien zur Heilung von SCD zu starten.

Ein großer Verband von Wissenschaftlern

In den späten 1980er Jahren entdeckte der spanische Mikrobiologe Francisco Mojica ungewöhnliche, sich wiederholende DNA-Sequenzen (CRISPR) im Genom von Archaea. Eigentümlicherweise erhielt CRISPR seinen Namen von diesen Wiederholungen, wo doch die eindringenden Spacer-Sequenzen das wahrhaft Faszinierende sind.

Mojica scherzhaft dazu: "Wo zum Teufel kommen diese Sequenzen her?"

Auf die entsprechende wissenschaftliche Antwort mußte man ein Jahrzehnt warten, bis dann die Firma Danisco (Hersteller von Joghurt) sich dafür interessierte. Rodolphe Barrangou erinnerte sich an seine Zeit in der Industrie, als er und seine Kollegen zeigten, daß diese Spacer-Sequenzen zu einem bakteriellen adaptiven Immunsystem gehören. Er versuchte, sie dafür zu nutzen, gegen Phagen resistente Joghurt-Starterkulturen herzustellen, aber damals, auch noch in den 2000er Jahren, verstand man die eigentlichen Mechanismen nicht.

Dann erzählte Jill Banfield, Forscherin für Mikrobiologie an der University of California, Berkeley, ihrer Kollegin Jennifer Doudna von diesen einzigartigen DNA-Sequenzen in bakteriellen Genomen – man wird ihr ewig dafür dankbar sein.

Heutzutage ist die CRISPR-Genomeditierungstechnologie in vielen Laboratorien in aller Welt ein sehr gutes und häufig genutztes Werkzeug.

Hank Greely, Jura-Professor an der Stanford University, vergleicht es gerne mit dem Modell T von Henry Ford, obwohl dieses Auto bereits Vorläufer hatte. Was Ford wirklich leistete, war die durchorganisierte Fließbandproduktion für Modell T, so daß es so billig, zuverlässig und frei verfügbar war, daß ihn sich jeder leisten konnte.

Die neue CRISPR-Cas9-Technologie ist der neue PCR. Firmen wie Synthego (mit Sitz in California) wollen zwar dazu beitragen, daß diese Technologie breitere Verwendung findet, aber vor der Kamera betonen sie, daß sie nicht an jeden liefern werden, denn es macht sich zunehmend die Sorge wegen Biohackern und „rogue scientists“ im Stil von He Jiankui breit.

Vermeidung von Irrtümern, die aus der Geschichte bekannt sind

Urnov führt aus, daß mit dem Fortschritt in den CRISPR-Cas-Genomeditierungstechnologien für die Menschen neue Möglichkeiten in Sicht kommen, und zwar werden die Menschen ihr eigenes genetisches Erbe, ihren Genom, nach Wunsch ändern können, und der Film legt deutlich dar, was da an 2 Extremen kommen kann:

- Gentechnische Heilung der Menschen von allen Krankheiten.
- Gentechnische Herstellung von Superhumans, was an die Hitler-Eugenik erinnert.

Inzwischen ist Human Enhancement machbar: Wir kennen Gene, die den Aufbau von Muskelmasse fördern, die die Notwendigkeit des Schlafes reduzieren oder die Schmerzunempfindlich machen.

Urnov bringt folgende Visionen: Man kann bei einem Menschen im letzten Krebsstadium mittels Genomeditierung das Schmerzgefühl schwinden lassen, aber man kann auch das zum Zweck von Human Enhancement machen, um schmerzunempfindliche Spezialeinheiten zu erschaffen.

Hier kommen wir auf ein Gebiet, das zu hitzigsten ethischen Debatten unserer Generation führt, denn es ist zwar wunderbar, wenn man durch Genomeditierung dem eigenen Kind gute Gesundheit garantieren kann, aber wo zieht man die Grenze zu Human Enhancement? Wir wollen natürlich die Krankheiten auslöschen, aber was ist, wenn wir die Farben von Haupthaar und Augen, Körpergröße und Intelligenz nach Elternwunsch ändern?

Viele Wissenschaftler stimmen darin überein, die Krankheiten durch Genomeditierung in der Zukunft verschwinden zu lassen, aber schon 2015 gab es warnende Stimmen, publiziert in Nature: "Don't edit the human germ line." Darin wandten sich die Autoren, zu denen Urnov und der frühere CEO von Sangamo Ed Lanphier gehörten, gegen jede Form von HGE: "Genomeeditierung an menschlichen Embryos können unter Verwendung gegenwärtiger Technologien zu unvorhersehbaren Effekten bei späteren Generationen führen." HGE an Spermien, Eizellen oder Embryos ist gefährlich und nicht zu akzeptieren.

Obwohl wir noch so wenig von der Welt wissen, ist es doch eher eine Frage des Wann und nicht des Ob, nämlich ob und wann wir mit der HGE zur Änderung zukünftiger Generationen

übergehen. Eine meiner beliebtesten Szenen in diesem Film „Human Nature“ war folgende: Der junge SCD-Patient David wurde mit der Frage konfrontiert, wie er zu seiner Krankheit stehe und da antwortete er: „Ich würde nicht ich sein wollen, hätte ich keine SCD.“

Von dieser Haltung führt eine direkte Linie zu den Appellen von genetisch bedingten Kranken, keine PID zu machen, um festzustellen, ob der Fötus genetisch abnorm ist. Menschen, die genetisch krank und behindert sind, hätten ein Recht darauf, so geboren und akzeptiert zu werden. In UK im Unterhaus hat es bei Einführung der gewohnheitsmäßigen PID mit Eliminierung defekter Embryos heftigste Debatten gegeben, wo Behinderte ihre volle Anerkennung verlangten.

Welche Gentechnik-Anwendungen erhalten den Vorrang ?

Neben den Problemen um Gentherapien und HGE beim Menschen bringt der Film auch einige Szenen mit Anwendungen der CRISPR-Cas-Technologie bei Pflanzen und Tieren.

Das Biotech-Startup eGenesis Bio, mit begründet von George Church, verwendet die CRISPR-Cas9-Technologie zur Herstellung von transgenen Schweinen, in denen Organe heranwachsen, die menschlich sind und Kranken implantiert werden können (Xenotransplantation), und es soll sogar gelingen, die Immunabwehr des Patienten zu verhindern, so daß das neue Organ nicht abgestoßen wird.

Obwohl Church Veganer ist, unterstützt er dieses neue Vorhaben der Schweinezüchtung, weil er weiß, wieviele Menschenleben dadurch gerettet werden können, und gegenüber der riesigen Anzahl von Schweinen, die für Herstellung von Schinken geschlachtet werden, sind das nur sehr wenige.

Auch das geschilderte Vorhaben von George Church, das Wollhaarmammut wieder durch Gentechnik zum Leben zu erwecken, ist sehr medientauglich. Einst sollen im Eiszeitpark im Nordosten Sibiriens wieder Mammuts über die Tundra ziehen, und man will dort ein richtiges Eiszeit-Ökosystem schaffen. Dieses Projekt hat durch den Filmklassiker „Jurassic Park“ besonders viel Aufsehen erregt. Der fiktionale Mathematiker Ian Malcom sagt darin: „Ihre Wissenschaftler waren dermaßen von den gentechnischen Verfahren zur Lösung der Probleme eingenommen, daß sie sich nicht um die Frage kümmerten, ob sie das überhaupt tun dürfen.“ Der Film unterstreicht, daß anders als im Film Jurassic Park das Projekt zur Wiederbelebung des Mammuts und des Eiszeit-Ökosystems nur wissenschaftlich geleitet und fern von Profitdenken ist.

Sehr nützlich können auch die gentechnischen Arbeiten z.B. der Firma Syngenta zur Entwicklung neuer landwirtschaftlich nutzbarer, trockenheitsresistenter Pflanzen (wie z.B. Feldfrüchten) sein. Damit will sie den Herausforderungen durch den Klimawandel begegnen und dabei mithelfen, eine stetig wachsende Weltbevölkerung zu ernähren. Der Film zeigt Szenen von Treibhäusern, die unglaublich futuristisch und schön aussehen. Dennoch hat es den Anschein, daß der Film die möglichen Wohltaten der Genomeditierung an landwirtschaftlich nutzbaren Pflanzen nicht hinreichend abgedeckt zu haben – das ist vielleicht Thema einer Fortsetzung dieses Films ?

Nach der Filmvorführung beim Full Frame-Festival, beantworteten

- Direktor Adam Bolt,
- Rudolphe Barrangou und
- Syngenta-Beauftragter Ian Jepson

Fragen aus dem Auditorium.

Bolt hatte folgende Antwort auf die Frage, warum er nicht den CRISPR-Patentstreit Doudna-Zhang erwähnt hat: „Gegenwärtig reden wir über das Patent, aber in 10 bis 15 Jahren werden wir darüber sprechen, was diese CRISPR-Technologie geleistet hat.“ Das weist die dem Film zu Grunde liegende Frage hin: Wie können wir mit dieser neuen Technologie den Menschen helfen ?

Urnov tröstet sich mit der Vorstellung, daß wir zwar unsere Genome ändern können, aber kaum unsere menschliche Natur, denn die Eigenschaften, die das Menschliche definieren, sind genetisch sehr komplex realisiert. Wir sind gegenwärtig in keiner Weise dazu fähig, Eigenschaften wie Gefühle – z.B. Liebe und Kreativität – gentechnisch gezielt zu verändern.

Vorschau auf das Buch „Die Industrielle Revolution 6.0 II“

Inhaltsverzeichnis

„Die Industrielle Revolution 6.0 II“
ist noch in Bearbeitung
9.5.2019

Seite	Kapitel
1	1 Konstruktion von Superhumans – Androiden
1	1.1 Vorbereitungen für die gentechnische Veredelung des Menschen
7	1.2 Der Aufruf zu einem vorerst 5-jährigen Moratorium im März 2019 ist falsch
10	1.3 Intelligenz und Bewußtsein – kann unser Gehirn diese „verstehen“ ?
14	1.4 Die möglichen grandiosen Entwicklungen durch HGE und Human Enhancement
17	1.5 Rassismus, Nationalismus ... und Ablehnung von Human Genome Editing
22	1.6 Vom Menschen gesteuerter Artenwandel und beschleunigte Evolution
31	1.7 Multiversum und höchstentwickelte Superintelligenzen in Universen
37	2 KI-gesteuerte Maschinen für die Konstruktion von Superhumans
37	2.1 Genstrukturator – Erzeugung von fertigen Chromosomensätzen für Geschöpfe
44	2.2 Biotechplazenta – Entwicklung des Chromosomensatzes zum fertigen Baby
48	2.3 Ökoharmonisator – Errechnung und Bereitstellung der optimalen Umwelt – NIW-Staaten als NIW-VIW-Transformationssysteme
53	3 Neuformulierung von Buddhismus und Christentum als transhumanistische Lehren
53	3.1 Die Menschen als die Dinosaurier in der Superzivilisation
62	3.2 Kapitalverbrechen der Menschheit – Einrichtung von Tierschutzämtern
71	3.3 Zivilisation-Leben-Vertrag
73	3.4 Versagen der klerikalen Eliten
80	3.5 Jesaia und damit verknüpfte Mißverständnisse der Christen
100	3.6 Mithraismus und dadurch bewirkte Irrwege des Christentums
102	3.7 Den Kreuzzug gegen die Tier- und Pflanzenwelt beenden
107	3.8 Wissenschaftliche Aufarbeitung und Neugestaltung der Religionen
121	3.9 Religionen und Ideologien sind durch Vernunft-Moral-Systeme zu ersetzen
141	4 Einige Religionen als Beispiele für bisherige zentrale geistige Systeme
141	4.1 Vedische Religion
148	4.2 Buddhismus
159	4.3 China - Im Umfeld von Lao-Tse und K'ung-fu-tse
173	4.4 Das Christentum
181	4.5 Quellen des Christentums
199	4.6 Zur Realität des Christentums – Fehler christlicher Eiferer Von den Hoffnungen Tertullians zur Realität der Borgias-Päpste
209	5 Transhumanismus – Transhominisierung – Künstliche Intelligenz (KI)
209	5.1 Die moderne, kommende Welt unter dem Einfluß des Transhumanismus
224	5.2 Der letzte Generationenkonflikt bei den natürlichen Hominiden
226	5.3 Werkzeuge für Human Genome Editing und Human Brain Upgrading
235	5.4 Generationenkonflikt, Artenwandel, Artenneuentstehung und Artentod
237	5.5 Zu Aussterben und Artentod der Neandertaler
241	5.6 Ältere Zivilisationen in anderen Sonnensystemen
242	5.7 Reich Gottes, Götterdämmerung, Jenseits ...
245	6 Fortschritte in Synthetischer Biologie

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“

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.

„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 kleine Sammlung von Artikeln zur entstehenden Synthetischen Biologie

„Die Industrielle Revolution 5.0 – Fortschritte in Synthetischer Biologie“

„Die Industrielle Revolution 5.0 II – Fortschritte in Synthetischer Biologie“

Dieses Buch enthält vor allem Berichte von der Publikationsplattform der HMS „News GCLab“ und aus den Harvard Medical News.

„Die Industrielle Revolution 6.0 – Superzivilisation und Androiden im Kyberzoikum“

„Entwicklung von Superhumans (→ Androiden)“

„Die Industrielle Revolution 6.0 II – KI-gesteuerte Konstruktion von Superhumans –

Neuformulierung von Buddhismus und Christentum als transhumanistische Lehren“

Auf der Internetseite www.aionik.de können alle diese Schriften kostenlos heruntergeladen werden. Die o.g. Titel sind am Ende der Liste zu finden.