

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

2.9.2020

## Mangel an Starwissenschaftlern in Deutschland

**Ab 1955 in UK genial-schöpferisch forschend: Fred Hoyle, Francis Crick, Dennis Sciama, Roger Penrose, Stephen W. Hawking, Martin Rees ...**

**Ab 1965 in USA genial-schöpferisch forschend: John Archibald Wheeler, Steven Weinberg, Sheldon Glashow, Alan Guth, Edward Witten, Kip S. Thorne ...**

**Ab 1965 in UdSSR genial-schöpferisch forschend: Yakow B. Zel'dovich, Alexander Starobinsky, Alex Vilenkin, Anfrei Linde ...**

Erkennen Sie, worum es hier geht ?

Die führenden Politiker und Wissenschaftler im Nachkriegsdeutschland sind zuerst ab 1945 von den Alliierten im Rahmen von *Democratic Reeducation* mit Restriktionen in Forschung und Wissenschaft belegt worden, und einige Jahrzehnte später haben sie unter dem Eindruck der Kapitalverbrechen der Nazis unter dem Verbrecher-Reichskanzler Adolf Hitler von 1933 bis 1945 die Restriktionen für die Forschung selber vertreten und verantwortet – und das auch noch heute, über 70 Jahre nach Kriegsende.

*Die restriktive Forschungspolitik in Deutschland nach 1945 und die Einladungspolitik der Kanzlerin im Herbst 2015 könnten eine gemeinsame Wurzel haben, in denen der Haß auf alles Deutsche systematisch an Heranwachsende und zugewanderte Immigranten weiter gegeben wird, wie er zu finden ist in*

- „Autorität und Familie“ 1936 von Max Horckheimer, Erich Fromm, Herbert Marcuse ...
- „Dialektik der Aufklärung“, geschrieben 1942 bis 1944 von Max Horckheimer und Theodor Wiesengrund-Adorno
- Theodor W. Adorno nach 1945: "Nach den Vorgängen in Auschwitz ist es unmöglich, ein Gedicht zu schreiben ... Verschlimmernd war ab 1939 der extreme Rückfall in die Barbarei."
- Klaus Croissant, RAF, „Links“-Anwalt und Werbefachmann für den RAF-Nachwuchs 1973: „Deutschland gehört in Sicherungsverwahrung“
- Die Lehrerin Susanne Albrecht, am Schuldgefühl wegen der Nazi-Verbrechen zerbrochen, zu ihren Eltern, bevor sie sich der 2. RAF-Generation anschloß, sinngemäß: „In Auschwitz ermorden wir Millionen Menschen und Ihr hebt ein Schwimmbad aus.“ Ab 1980 tauchte sie wie andere RAFler in der DDR unter.

Dd durch erklärt sich die linksgrüne Haltung vieler Politiker etlicher Parteien und vor allem der Journalisten und Medien.

Inzwischen beschwerten sich aber US-amerikanische Forscher über zuviele Restriktionen in der deutschen Forschung.

Der weltberühmte Stargentechniker John Craig Venter kritisiert Forschungspolitik und **Medien in Deutschland, und dem schließt sich George Church an, Professor für Genetik an Harvard University und MIT sowie Leiter der Harvard Medical School.**

Es ist dringend angebracht, zu klären, warum in UK und USA geniale Forscher in den Medien großartig gefeiert werden wie z.B.

- Steven W. Hawking und Martin Rees in UK und
- Steven Weinberg, Kip S. Thorne, John Craig Venter und George Church in den USA, während in Deutschland keine Wissenschafts-Medienstars existieren – seit 1945. Die Wissenschaftler von der KWG (Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft wurden einstmals sehr gefeiert – warum nicht auch in unseren Tagen die ihrer angeblichen Nachfolge-Gesellschaft ?

Es ist dringend zu klären, warum in Deutschland die Forschungspolitik so rigoros restriktiv gelenkt wird, daß gute Forscher lieber ins Ausland gehen als sich von der Regierung so

rigoros gängeln zu lassen. Politik und vor allem die Medien verbreiten ein extrem forschungsfeindlich gesinntes gesellschaftliches Klima.

Darum ist es gut, in Deutschland die schöpferische Genialität z.B. von Harvard University und University of Berkeley einzuführen.

Es ist völlig klar, daß in den heutigen Industriestaaten der Markt der alten Technologien wie Autoindustrie, Bergbau nach Eisenerz und Kohle ... zusammenbrechen wird, weil Gesetze, Gewohnheiten und Bedarf sich verändern oder weil diese Technologien in die heutigen Entwicklungsländer abwandern.

Deutschland muß sich den neuen Technologien öffnen, besonders der aufkommenden Synthetischen Biologie.

Ein Eingeständnis ihrer Schlafmützigkeit auf dem Gebiet der KI machte die deutsche Bundesregierung, als sie zu Ende 2018 eine hochrangige Delegation aus Politikern, Wissenschaftlern und Industriellen nach China schickte, um sich in KI fortbilden zu lassen.

Zu den Versuchen der Spitzenpolitiker in Deutschland, restriktive Forschungspolitik und Einladungspolitik der Kanzlerin durch „Studien“ von Universitäten und „Statistiken“ von Forschungsinstituten zu verteidigen, sei gesagt: Jede „Studie“ oder „Statistik“ sagt das aus, was ihr zahlender Auftraggeber wünscht.

### **Schluß mit der restriktiven Forschungspolitik in Deutschland !**

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

*Von "News GCLab", der HMS-Publikationsplattform, George Church Lab*

*Weil die meisten der hier angegebenen Reports davon entnommen worden sind, wird das bei den nachfolgenden Reports nicht mehr extra angegeben.*

### **George Church, Synthetische Biologie und Bioengineering**

George McDonald Church wurde 1954 nahe Tampa in Florida geboren. Von 1968 bis 1972 besuchte er die High School an der Phillips Academy, in Andover, Massachusetts. Danach studierte er an der Duke University und machte seinen Bachelor-Abschluß in Zoologie und Chemie im Herbst 1973. Church begann seine Forschungsarbeit an der Duke University bei dem Assistenzprofessor Sung-Hou Kim für Biochemie, wo sie die 3D Struktur der Transfer RNA (tRNA) mittels Röntgenstrahlungs-Kristallographie bestimmten, Die tRNA dekodiert Teile der Zell-DNA und bringt sie zu den Ribosomen. Ab 1977 widmete Church sich an der Harvard University unter Anleitung von Walter Gilbert seiner weiteren akademischen Laufbahn und erwarb 1984 den Ph.D. für Biochemie und Molekularbiologie. Während dieser Zeit arbeitete er an Verschiebungen in Introns bei Hefe-Mitochondrien und Immunglobulin-Genen von Mäusen. In den 1980er Jahren arbeitete Church viel bei der DNA-Sequenzierung mit, was auch große ingenieurtechnische Fähigkeiten erforderte. Ab 1980 entwickelte er Konzepte für die DNA-Sequenzierung, die aber erst ab 1994 mit fortschreitender Automatisierungstechnik mit der Sequenzierung des Genoms von *Helicobacter pylori* zu einer kommerziellen Anwendung führte.

Als Postdoktorand arbeitete er 1984 für 6 Monate bei der Biogen Research Corporation, und anschließend bei der Life Sciences Research Foundation an der University of California, San Francisco, unter Anleitung von Gail R. Martin, einem Mitglied der National Academy of Sciences und Mitentdecker einer Technik zur Entnahme von embryonalen Stammzellen bei Mäusen.

1986 erhielt er eine erste Professur (Assistant Professor) an der Harvard Medical School. 1992 wurde er Associate Professor, 1998 erhielt er eine ordentliche Professur und wurde dann Professor für Genetik an der Harvard Medical School.

Von 1986 bis 1997 forschte er zusätzlich für das Howard Hughes Medical Institute (HHMI).

Church ist mit der Genetik-Professorin Ting Wu verheiratet; das Paar hat eine Tochter.

Im Jahr 2012 entdeckten Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier die CRISPR-Methode zur gezielten Änderung an Genen, und Church bewog den jungen Wissenschaftler Feng Zhang in seinem Labor, die neue Technologie bei menschlichen und anderen Säugetierzellen einzusetzen. In diesem Zusammenhang von CRISPR und tRNA arbeitete Church bei Hunderten von Publikationen mit, z.B. mit

- "Predicting regulons and their cis-regulatory motifs by comparative genomics" und
- "Characterization of Cas9-guide RNA orthologs."

Seit 2005 hat sich Church an der Gründung entsprechender Firmen beteiligt und bis 2016 sollen 9 Firmen dazu kommen, in denen seine postdocs (postdoctoral fellows) mitarbeiten.

Church: "It's not sufficient to just write out a patent and lob it over the fence. You have to accompany it. ... Probably 10 percent of my time is spent making sure that the technologies that I work on get a fair shake in the marketplace."

Church: „Es reicht nicht, etwas als Patent auszuschreiben, sondern man muß immer versuchen, es kommerziell einzusetzen, z.B. um ein menschliches Genom zu synthetisieren, das gegen HIV, Krebs, Krankheiten oder Altersverfall resistent ist.“

Heute ist George Church der Robert Winthrop Professor of Genetics at Harvard Medical School und Mitglied der Fakultät von Harvard-MIT Health Sciences and Technology. Dort wird versucht, besonders Medizin und Technologien zusammenzuführen zur Verbesserung der menschlichen Gesundheit (Institute for Medical Engineering and Science (IMES) am MIT). Ebenso war er Gründungsmitglied des Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering at Harvard University. Bis Mai 2014 hatte Church bei mehr als 330 Publikationen mitgewirkt, hielt 60 Patente und hatte ein populärwissenschaftliches Buch geschrieben.

Church war auch Direktor vom Center of Bioenergy Technology at Harvard, bezahlt vom U.S. Department of Energy und Center of Excellence in Genomic Science (CEGS) at Harvard für die Forscherleistung über mehrere Jahre, weiterhin bezahlt von einem P50-Typ-Preis vom National Human Genome Research Institute (NHGRI), einer Teilorganisation von The National Institutes of Health.

Church hat seit 1997 Technologien für Genome Engineering mitentwickelt.

Church hat herausragende Leistungen gezeigt auf den Gebieten

- Sequenzierung von Genomen und Interpretieren der diesbezüglichen Daten,
- Synthetische Biologie und Genome Engineering,
- Neuroscience zur Kartierung von Gehirnaktivitäten und Einrichtung eines "functional connectome",
- Personal Genomics,
- Gründung von kommerziell orientierten Firmen, die auf diesen Gebieten arbeiten, aber auch auf anderen wie Grüner Gentechnik, besonders bei landwirtschaftlichen Nutzpflanzen, auch zur Herstellung von Treibstoffen, eingeschlossen Knome, LS9 und Joule Unlimited.

Church publizierte zusammen mit Walter Gilbert die erste Methode zur direkten Genomsequenzierung 1984, was großen Einfluß hatte auf die Sequenzierung ganzer Genome bis 2005. Church war ebenso Mitinitiator vom Human Genome Project 1984.

Die Verwendung der Technologie seines Labors in Harvard für automatische Sequenzierung und der entsprechenden Software in seiner Firma Genome Therapeutics Corp. ermöglichte die erste Genomsequenzierung des pathogenen Bakteriums *Helicobacter pylori* 1994. Church war Miterfinder von der Nanopore Sequenzierung 1995, die nun kommerziell verfügbar sind (z.B. Oxford Nanopore Technologies).

Church startete 2005 das Personal Genome Project (PGP) zur statistischen Erfassung der Genome vieler Menschen, wobei alle Daten öffentlich einsehbar sind. Aus dem PGP hat man 8 Kleinfamilien (Mutter, Vater und Kind) ausgewählt.

Seit 2004 arbeiteten Church und sein Team an DNA-array-Synthesizern (aka DNA chip) für kombinatorische Bibliotheken und die Herstellung langer Genomesegmente. Er war an der Entwicklung von Multiplex Automated Genome Engineering (MAGE) beteiligt und an der Optimierung der CRISPR/Cas9-Technologie, 2012 entdeckt von Jennifer Doudna und

Emanuelle Charpentier. Inzwischen hat er damit an vielen Genomen gearbeitet, und zwar von Hefe- bis Menschenzellen.

Sein Labor verwendet bei CRISPR zur präzisen Humangentherapie menschliche pluripotente Stammzellen (human induced pluripotent stem cells = hiPS).

Church und sein Team leisteten die erste genomweite Änderung im genetischen Code bei einer industriell genutzten Mikrobe mit einem Genom von 4.7 Millionen Basenpaaren (E. coli) mit dem Ziel, eine sicherere und produktivere Struktur zu erschaffen, wobei sie non-proteinogenic Aminosäuren in Proteinen verwendeten. Das Ergebnis war metabolisch und genetisch isoliert von anderen Spezies.

Church hat ferner die Verwendung der DNA auf vielen anderen Gebieten gefördert, wie z.B. der Entwicklung von Nano-Robotern gegen Krebs. Auch hat er die Nützlichkeit der gleichzeitigen Verwendung von Polymerase erkannt.

2012 haben 6 Wissenschaftler – darunter Church – den Vorschlag gemacht zur Brain Activity Map, später als BRAIN Initiative (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies) bezeichnet. Ferner entwickelten sie Technologien für drahtlose, minimal-invasive Erforschung von Gehirnaktivität, wobei sie entweder Mikroelektronik oder Synthetische Biologie via enzymatisch erzeugter DNA verwendeten.

Church ist Mitbegründer von 9 Firmen:

- Veritas Genetics (human genomics, 2014, mit Mirza Cifric, Preston Estep, Yining Zhao, Joe Thakuria),
- Warp Drive Bio (natural products, 2011, mit Greg Verdine und James Wells),
- Alacris (cancer systems therapeutics, 2010, mit Hans Lehrach, Bernhard Herrmann, und Shahid Imran),
- Knome (human genomics, 2007, mit Jorge Conde und Sundar Subramaniam),
- Pathogenica (microbe and viral NGS diagnostics, 2009, mit Yemi Adesokan),
- AbVitro (immunomes, 2010, mit Francois Vigneault und Mirza Cifric),
- Gen9 Bio (synthetic biology, 2009, mit Joseph Jacobson und Drew Endy),
- EnEvolv (Genome Engineering),
- Joule Unlimited (SolarFuels, 2007, mit Noubar Afeyan und David Berry), und
- LS9 (green chemistry, 2005, mit Chris Somerville, Jay Keasling, Vinod Khosla, Noubar Afeyan, und David Berry).

Church hat durch Vergabe von Lizenzen die Entwicklung der Next-Generation Sequencing companies ermöglicht wie

- Complete Genomics,
- Life Technologies,
- Illumina,
- Danaher Corporation,
- Roche Diagnostics,
- Pacific Biosciences,
- Genia, und
- Nabsys.

Church war seit 2002 ein Verfechter der öffentlich zugänglichen Ausbildung. Er organisierte das Personal Genetics Education Project. Seit 2008 versorgt sein Team die jährliche "Genomes, Environments and Traits (GET) Conference" mit frei zugänglichen Videos.

Church verfaßte mit Ed Regis 2012 das Buch "Regenesis: How Synthetic Biology Will Reinvent Nature and Ourselves".

Das Genom des Menschen besteht aus 3 Milliarden Basenpaaren (Nukleotiden), die in HGP-read gelesen wurden. Bis 2004 hatte man um 95% sequenziert.

Seitdem laufen etliche Projekte:

2006 hat Church das Personal Genome Project ins Leben gerufen, womit er die persönliche Genomik (personal genomics) gegründet hat.

Weitere Anwendungen und Unternehmen, die von ihm entwickelt beziehungsweise gegründet wurden, waren das Fluorescent In Situ Sequencing (FISSeq, 1999), ABI-SOLiD (2006), der Open-Source-Sequenzierautomat Polonator (2007), das Unternehmen Complete Genomics (NASDAQ-gehandelt, 2008) und die Endkunden-orientierten Unternehmen Knome und 23andMe.

Weitere Projekte zu diesem Thema:

- BRAIN Initiative
- ENCODE
- EuroPhysiome
- Genome Compiler
- HUGO Gene Nomenclature Committee
- Human Cytome Project
- Human Microbiome Project
- Human Proteome Project
- Human Protein Atlas
- Human Variome Project
- List of biological databases
- Personal Genome Project

Darwin erklärte, wie sich Arten entwickeln. Church will diesen Prozeß der Artenentwicklung beschleunigen, d.h. eine durch DNA Editing künstlich-technisch beschleunigte Evolution bei Steuerung durch den Menschen erreichen, wobei er neue Gene in die Genome der Mazaoten einbringt oder bestehende entfernt.

Church hat zusammen mit Luhan Yang CRISPR dazu verwendet, um 62 Gene bei Schweinen zu ändern mit dem Ziel, daß die Organe dieser Schweine in Menschen transplantiert werden können.

Church arbeitet an 48 genterapeutischen Verfahren, um das Altern rückgängig zu machen, was besonders die Transhumanisten begeistert.

Seine Arbeit mit der organischen Biosynthese von Oligonukleotiden und deren homologer Rekonstruktion führten ihn in den 1990er Jahren zur Forschungsarbeit an der Synthese von Mini-Proteinen und zur photosynthetischen Produktion von Alkanen aus Kohlendioxid.

Church betont die Notwendigkeit einer Entwicklung von neuen ethischen Grundsätzen und Sicherheitsüberlegungen bei der Einführung von neuen Technologien. Die künftige Konstruktion neuer Genome, die einen genetischen Code enthalten, der resistent ist gegen Viren, oder andere nützliche genetische Veränderungen besitzt, gehört für ihn dazu. Überlegungen dieser Art führten ihn zum Start des Personal Genome Project, das menschliche Genomik mit Umweltdaten und biografischen Merkmalen verknüpft und diese Daten unter Einbeziehung einer Ethikkommission als Open Access zur Verfügung stellt.

Church hat (Stand 2014) mehr als 330 wissenschaftliche Veröffentlichungen publiziert und ist Inhaber von mehr als 60 Patenten. Seit 2016 zählt ihn Thomson Reuters aufgrund der Zahl seiner Zitierungen zu den Favoriten auf einen Nobelpreis (Thomson Reuters Citation Laureates).

### **Die enorme Spendenbereitschaft in den USA**

Die Spenden der Blavatnik Family Foundation an Harvard University und Harvard Medical School werfen ein charakteristisches Licht auf die Forschungsförderung in den USA, wo viele Ausbildungsstätten, Professuren und Forschungsprojekte nur durch Spenden von Privatleuten ermöglicht werden, und zwar Spenden im Einzelfall bis zur Höhe von etlichen Hundert Millionen US\$. Wegen der Wichtigkeit dieses Phänomens werden diese Spenden von der Blavatnik Family Foundation, die schon seit 10 Jahren erfolgen, hier in mehreren Artikeln von verschiedenen Autoren beschrieben. Der Leser mag sich dann Gedanken darüber machen, warum das in Deutschland zumindest seit 1945 so anders ist.

*Auffällig ist:*

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

Man gibt sich erstaunlicherweise in Deutschland auf ganz breiter Front damit zufrieden, eben nicht genial-schöpferisch wie die großen angelsächsischen, russischen und jetzt auch chinesischen Forscher zu sein. Welche Absicht steht dahinter ? Warum ist das ganze Forschungsumfeld in USA, UK und jetzt auch in China soviel effektiver und genial-

schöpferischer als in Deutschland ? Können die Regierenden in Deutschland das nicht auch hierzulande bewirken oder wollen die das garnicht, und wenn die das wirklich nicht wollen – ist das dann Landesverrat, und zwar Landesverrat von den verantwortlichen Politikern und den darum Wissenden in Forschungsinstituten, Universitäten und Medien ?

### **Richtungweisende Spende begünstigt Harvard Medical School**

Entnommen dem Nachrichtenmagazin Harvard Medicine News (herausgegeben von der Harvard Medical School = HMS) vom 13.11.2018. Dieses Magazin der HMS kann sich jeder per Email zuschicken lassen: Homepage der HMS anklicken und dort bestellen (subscribe). Bericht über das Symposium der Research HMS Community vom 8.11.2018 zu Ehren des Spenders Len Blavatnik.

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

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

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

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

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

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

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

Auf dem Symposium umrissen Forscher und wichtige Persönlichkeiten von Harvard, HMS und anderen akademischen Institutionen sowie von Harvards angegliederten Hospitalen und

der Biotech-Industrie ihre laufenden Forschungsarbeiten und diskutierten darüber, wie die Arbeiten und Fortschritte von heute die Grundlagen für besseres Gesundheitswesen und höhere Lebenszufriedenheit in der Zukunft ermöglichen.

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

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

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

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

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

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

Weiteres siehe die 4 Bände "Die Industrielle Revolution 5.0", erschienen im selben Verlag.

### **Angelsächsische Literatur – ein Segen**

Wann immer man sich über großartige und brandneue Ideen, Projekte und Bauvorhaben informieren will, muß man die angelsächsische Literatur studieren. Im deutschen Sprachraum ist besonders der Heise-Verlag dafür zu loben, daß er über die neuesten molekularbiologischen bis gentechnischen Projekte und auch Vorhaben in USA, UK und China berichtet, von denen einige sind: BRAIN Initiative, ENCODE, EuroPhysiome, Genome Compiler, HUGO Gene Nomenclature Committee, Human Cytome Project, Human Microbiome Project, Human Proteome Project, Human Protein Atlas, Human Variome Project, List of biological databases, Personal Genome Project ...

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

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

In Deutschland nehmen Politiker, Wissenschaftler und Medienvertreter eine sehr restriktive Haltung gegenüber gentechnischen Veränderungen am menschlichen Genom ein, was von

angelsächsischen Forschern sehr getadelt wird. Auch gegenüber Multiversum-Vorstellungen und Mondstation verhielt man sich in Deutschland von offizieller Seite her sehr restriktiv.

Ganz anders viele deutsche SF-Autoren: Herbert W. Franke, Hans Kneifel und besonders das Autorenkollektiv der Weltraumserie "Perry Rhodan – der Erbe des Universums" ab 1961 mit Walter Ernting alias Clark Darlton, William Voltz, Kurt Brand, Horst-Germann Ewers, Karl-Herbert Scheer, W.W. Shols ... haben in Deutschland als SF-Autoren die Fahne schöpferischer Ideen hochgehalten. In den angelsächsischen Staaten waren das nun nicht nur SF-Autoren wie Isaac Asimov, Arthur C. Clarke und Gene Roddenberry, sondern auch Politiker, Journalisten und besonders Forscher.

US-Präsident John F. Kennedy 1961: "Ich glaube, diese Nation sollte sich das Ziel setzen, vor Ende dieses Jahrzehnts einen Menschen auf den Mond und wieder sicher zurück zur Erde zu bringen." Tatsächlich betrat im Juli 1969 der US-Astronaut Neil Armstrong als erster Mensch den Mond.

US-Präsident Ronald Reagan verfügte 1984 den Bau einer Raumstation, die binnen eines Jahrzehnts die Erde umkreisen sollte - in Anlehnung an Kennedys berühmte Mondrede.

Und in Deutschland ? Als George W. Bush jun. in seiner Mondrede 2003 verkündete, daß die USA nun auf den Mond zurückkehren wollen, sagte die damalige Bundesministerin für Forschung in Deutschland Edelgard Bulmahn (unter rot-grüner Regierung 1998-2005), daß so etwas für Deutschland nicht in Frage käme – das geschah schon eher reflexhaft.

Nasa-Chef Sean O'Keefe: Die Gesamtkosten für das Marsprojekt belaufen sich auf etwa 150 Milliarden Dollar. Raumfahrtexperten halten die Marspläne für realistisch und finanzierbar, auch wenn es 400 oder 500 Milliarden kosten würde. "Diese Summen klingen nach wahnsinnig viel Geld, aber über 30 Jahre verteilt sind es jährlich nur noch 13 bis 20 Milliarden Dollar", sagte Sven Knuth, Sprecher der Deutschen Mars Society.

Lutz Richter, Projektleiter beim Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR), hält konkrete Kostenprognosen des Marsprojekts zwar für schwierig, setzt sie aber in Relation zu aktuellen Raumfahrtprojekten. "Die Kosten der internationalen Raumstation ISS werden sich bis 2010 auf rund 40 Milliarden Dollar summieren." Das jetzt angekündigte Programm der neuen Mondmissionen dürfte "in der gleichen Größenordnung" liegen. Der Aufwand werde sich allerdings erhöhen, wenn eine feste Station auf dem Mond installiert werde.

Forschungsministerin Edelgard Bulmahn (SPD) hat sich damals insgesamt gegen die bemannte Raumfahrt ausgesprochen. Weltraumprojekte müßten "den Menschen auf der Erde nutzen". Insofern sei es zu rechtfertigen, Investitionen in unbemannte Expeditionen ins All zu tätigen, weil sie zur Entwicklung neuer Robotertechniken beitragen, die auch auf der Erde zu nutzen seien. Bemannte Missionen jedoch seien ein Vielfaches teurer und auch riskanter. Ihre große Abneigung gegen die bemannte Raumfahrt formulierte die damalige Forschungsministerin Edelgard Bulmahn folgendermaßen: "Kosten und Risiken stehen in keinem vernünftigen Verhältnis zum Nutzen". Roboter seien die besseren Instrumente, um wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen. "Der Fußabdruck eines Menschen auf dem Mars bringt uns hier keinen Schritt weiter." Solche Aussagen könnte man als Sinnbild der Technikfeindlichkeit der 1968er nehmen, und diese Einstellung charakterisiert die gesamte deutsche Forschung seit den 1960er Jahren, seien das nun Multiversum-Vorstellungen, gentechnische Veredelung des Menschen oder Bau einer Station auf dem Mond.

Es gibt eine europäische Hoffnung mit dem Esa-Projekt "Aurora": Europäer wollen 2024 auf den Mond und 2030 zum Mars.

Es ist tatsächlich so, daß 1990/91 bei den Zwei-plus-Vier-Gesprächen zur deutschen Einigung Deutschland aufgefordert wurde, sich im Gegenzug in der Forschung auf militärstrategischen Gebieten zurückzuhalten, etwa wie bei den Staustrahltriebwerken.

Wenn sich aber vor allem angelsächsische Forscher darüber beschwerten, daß Deutschland auf gewissen Gebieten der Gentechnik bewußt mauert, dann geht diese Zurückhaltung zu weit. Ebenso ist das mit der Ablehnung von Mondstation und Multiversum-Modellen.

Spitzenforschung und Spitzentechnologie werden in USA, UK, Rußland und nun auch in China gemacht, und daß diese Länder ihre Fortschritte machen, können die Politiker, Medienvertreter, "Wissenschaftler" ... in Deutschland nicht verhindern – Welch' ein Glück, und das gilt insbesondere für das Projekt HGP-write ! Das wird nicht nur in USA, China und UK durchgeführt, und zwar ganz unabhängig von Meinungen deutscher Politiker.



## **Ursprung der Synthetischen Biologie**

### **Ist das echtes Leben oder nur Fälschung (Falsifikation, forgery) ?**

Die Idee, daß Menschen eines Tages dazu in der Lage sein könnten, selber Leben zu synthetisieren, geht in die frühen 1910er Jahre zurück, als der französische Biophysiker Stéphane-Armand Nicolas Leduc als Erster die Bezeichnung "Synthetische Biologie" verwendete. Leduc war von einem Kollegen inspiriert worden, der versucht hatte, aus anorganischen Materialien Harnstoff (urea) zu synthetisieren, ein organisches Molekül, das man im Urin von Säugetieren findet. Heute ist die Synthese von Harnstoff ein chemisches Experiment für einfache Studenten, aber damals war das eine gewaltige Leistung.

Floyd Romesberg, Biochemiker am Scripps Research Institute in La Jolla, California: "Es gab dann eine Zeit lang die Vermutung, daß es außerhalb menschlicher Möglichkeiten stehe, solche Moleküle synthetisch herzustellen, die in lebenden Zellen hergestellt werden. Einige Leute meinten sogar, daß dafür der göttliche Funke oder eine Art von Lebenskraft notwendig sei. Eines Tages schaffte das aber ein Chemiker, und das erschütterte die damalige Vorstellung über die Grenzen von Leben und Nichtleben."

Die Genforscher (Genetic Engineers) haben historisch eine enge Verbindung mit der künstlich-technischen Herstellung von Organismen, also mit der Herstellung von KL. So sagte der polnische Genforscher Wacław Szybalski auf einer Tagung 1973:

"Wir sind bisher in der beschreibenden Phase der Mikrobiologie ... Aber die wirkliche Herausforderung beginnt, wenn wir in die synthetische Phase eintreten ... Wir werden dann neue Steuerungselemente entwickeln und diese neue Module in existierende Genome einfügen oder wir werden vollständig neue Genome entwickeln."

Er sagte auch voraus, daß man einst neue Organismen erschaffen könne.

Die moderne synthetische Biologie gibt es etwa seit 15 Jahren und ergab sich aus dem Zusammenwirken von Ideen und Techniken u.a. auf den Gebieten Ingenieurwesen (engineering), Molekularbiologie und Biotechnologie. Als die Genomsequenzierung immer schneller und billiger wurde, schien es nur noch eine Frage der Zeit zu sein, wann Wissenschaftler dazu in der Lage sein würden, nicht nur den Code zu lesen, sondern auch mittels DNA Zellen nach Wunsch neu programmieren zu können, so wie Biologen und Chemiker früherer Generationen lernten, organische Moleküle synthetisch herzustellen, die man in der Natur nicht findet.

Zu Zielen und Terminologie beim Bioengineering

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

James Mitchell Crow, Jeffrey Phillips.

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

Willkommen in der Welt der synthetischen Biologie (Synbio), in der die Möglichkeiten nur durch die Vorstellungskraft begrenzt werden. Die Synbio-Forscher sehen Lebensformen nicht als Mysterien mit innerem Gottesfunke an, sondern als durch biologische Evolution entstandene biologische Maschinen, die bei entsprechender Ausstattung die globalen Probleme um Gesundheit, Energie und allgemeine Versorgung lösen können.

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

### **Biologie**

John Craig Venter gehört zweifellos zu den erfolgreichsten Synbio-Forschern. 2010 hat sein Team die erste synthetische Lebensform erschaffen – eine synthetische Kopie von dem Rinder-Bakterium *Mycoplasma mycoides*, bezeichnet als JCVI-syn 1.0. Sein Genom wurde am Computer entworfen, zusammengebaut in einer Testeinheit und in ein entkerntes Bakterium eingesetzt. Seine Schöpfer kodierten ihre Namen in die DNA-Sequenzen

zusammen mit dem Text von James Joyce: "To live, to err, to fall, to triumph, to recreate life out of life." Damit wollte man den Quantenphysiker Richard Feynman kopieren: "Was ich nicht erschaffen kann, verstehe ich auch nicht."

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

2016 gab er eine Antwort auf die Frage nach der Bedeutung von Leben. Das war 473 – zumindest für *Mycoplasma mycoides*. Das ist die Mindestanzahl für die Gene, die das Bakterium zum Überleben benötigt, und Venter's Team entdeckte diesen Sachverhalt, als es JCVI-syn 1.0 zur Herstellung von JCVI-syn 3.0 verkleinerte. Die abgespeckte Lebensform hatte halb so viele Gene wie ihr Vorgänger.

Venter denkt ungeheuer praktisch und projektbezogen:

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

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

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

Ian Paulsen, dessen Labor an der Macquarie University in Sydney ist und am globalen Synthetic-Yeast-Projekt arbeitet: "Ich behaupte, daß die Gemeinschaft der Synbio-Forscher die ist, die ethisch am verantwortlichsten orientiert ist." In diesem Zusammenhang ist auf das 2. International Summit on Human Genome Editing in Hong Kong am 28. und 29.11.2018 hinzuweisen, auf dem um die Erarbeitung und Erfüllung unbedingt einzuhaltender ethischer Vorstellungen und Normen gerungen wurde.

Auf dem Gebiet der Synbio erhält das Genetic Engineering mit den Schwerpunkten der Editierung (Änderung) bis Herstellung von Genomen die meiste Aufmerksamkeit, denn damit kann man die Nahrungsmittelindustrie revolutionieren. Z.B. kann man Golden Rice synthetisch so konstruieren, daß man damit Vitamin A herstellen kann.

## **Genompionier Craig Venter will die genetischen Ursachen für das Sterben herausfinden**

### **Food & Drug Administration (FDA)**

Chris Crouse 28.3.2018

- Craig Venter sequenzierte das erste menschliche Genom 2000.
- Sein letztes Start-up verbindet Genomsequenzierung mit anderen medizinischen Tests, um tödliche Krankheiten in Menschen zu entdecken, die für andere Mediziner als gesund erscheinen. Diese Tests sind heute noch sehr teuer.
- Der Forscher und Gründer von Human Longevity glaubt, daß er bewirken kann, daß Menschen alter werden können als heute, in der Regel über 100 Jahre.

John Craig Venter, der hervorragende Gentechniker, widmet sich einem, neuen Ziel, und zwar will er die genetisch bedingten Ursachen für den Altersverfall und Sterben herausfinden. Mit einer großen Testserie an scheinbar gesunden Menschen (mit den Kosten für die einzelnen Tests um 4950 bis 25000 US\$ will Venter die genetischen Ursachen für Krankheiten und Altersverfall herausfinden.

Venter (Gründer, Executive Chairman und der Leiter der wissenschaftlichen Strategie von Human Longevity): "Wir machen von jedem Genom eine vollständige Gensequenzierung. Interessant ist dabei, wie der klinische Befund für die scheinbar gesunde Testperson ist und was wir mit unserem Test an verborgenen Krankheiten herausfinden. Bei Human Longevity, einer Firma mit dem Ziel der Gesundheitsvorsorge, wollen wir die tieferen Ursachen für Altersverfall und Krankheiten herausfinden. Diese Firma ist ein guter Detektiv, die auf Entdeckungen aus ist und nicht auf Diagnosen."

Die 4 Kerngebiete dieser Firma sind Krebserkennung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, körperliche und neurologische Degeneration und Neurovaskular-Krankheiten.

Venters Firma konnte bei etwa 40% der scheinbar gesunden Testpersonen Hinweise auf vorliegende Krankheiten entdecken. Sie reklamiert für sich, daß viele der aufgefundenen Hinweise auf vorliegende Krankheiten sonst nicht bekannt geworden wären. Sie fanden Krebs und Tumore in den Phase 0 und 1 in Leuten, die davon gar keine Beschwerden fühlten. Dagegen wird üblicherweise bei den meisten Menschen ein Krebs erst im Stadium Phase 4 entdeckt, wenn sie durch Schmerzen darauf aufmerksam geworden sind und der Krebs schwerer zu heilen ist.

Venter: "Bei den ersten paar tausend Menschen untersuchten wir nur Menschen, die sich selbst für gesund hielten. Sie fühlten sich gut und sie sahen auch gut aus, aber wir fanden Hinweise auf vorliegende Krankheiten."

Leute, die sich dem Haupttestprogramm unterzogen (es schließt CT-Scans mit dem Computertomographen oder MRI für den ganzen Körper ein, Knochendichtemessungen und neben anderen Tests und Auswertungen auch eine vollständige Genomsequenzierung) erhalten einen ausführlichen Bericht von 300 bis 400 Seiten über ihren Gesundheitszustand. Die höchste HNX-Platin-Mitgliedschaft bei Human Longevity kostet die Leute anfänglich 25000 US\$, ausgelegt für 3 Jahre. Nach diesen 3 Jahren betragen die Kosten für zusätzliche Tests jährlich 6000 US\$.

Die normale HNX-Mitgliedschaft, die Genomsequenzierung und CT-Scans für den ganzen Körper umfaßt, kostet 4950 US\$ im 1. Jahr und 2950 US\$ für jedes weitere Jahr.

Venter: "Nur ein kleiner Teil der Menschen erreicht ein Alter von über 90 Jahren. Wir dagegen hoffen, daß die meisten Leute 100 Jahre und noch älter werden."

Die Firma hat Krebs bei 5% der Leute über einem Alter von 50 Jahren entdeckt, und die wußten von ihrem Krebs gar nichts. Das Screening (CT-Scan) zeigte bei 1% der Menschen ein unentdecktes Aneurysma. Hinweise auf Krankheiten fand man auch bei vielen Leuten unter 50.

Venter: "Rund 40% der Männer, die ein Alter von 50 Jahren erreichen, wollen gar nicht 74 Jahre alt werden, und bei Frauen sind das 28%. Longevity will so etwas Altmodisches ändern."

Viele Mediziner lehnen diese umfassenden Testprogramme bei scheinbar gesunden Menschen ab, weil auch immer die Gefahr falscher Diagnosen besteht, aber Venter wendet sich gegen die übliche Auffassung von "gesund". Er meint, daß die Tests an "gesunden" Menschen ergeben können, daß ein Mensch die Veranlagung zu einer Krankheit hat, die er erst im höheren Alter bekommen wird. So kann bei gesunden Menschen die Veranlagung zu Diabetes gefunden werden, und diese Menschen können wegen diesem Wissen ihren Lebensstil so gestalten, daß Diabetes bei ihnen doch nicht auftritt. So fand Venter schon verschiedene Krebsarten im Vorstadium bei 18-Jährigen, und diese wie auch ihre Familien wollen bei Human Longevity für weitere Untersuchungen bleiben. Wenn dann eines Tages der Krebs tatsächlich ausgebrochen ist, kann er sofort bekämpft werden.

Es gibt auch "gesunde" Menschen, bei denen die Tests keine Krankheiten gezeigt haben, aber auch dann haben die Leute einen Vorteil, weil sie das nun bestätigt bekommen haben.

Venter: "Manche Leute fühlen sich ganz gesund, haben aber einen Elternteil, der an einer bestimmten Krankheit wie z.B. Alzheimer verstarb, und dann werden sie froh sein, wenn die Tests ihr gesundes Gehirn gezeigt haben. Die Menschen sind zu jeder Zeit in Sorge um ihr Leben, und wir versuchen eben, den Menschen mehr die Kontrolle über ihr Leben zu geben und ersparen es ihnen, daß sie darauf warten müssen, zu erfahren, an welcher Krankheit sie sterben müssen."

Human Longevity verwendet einen Algorithmus zur Auswertung der CT-Scans des Gehirns (brain MRI). Venter: "Wir untersuchen besonders Hirnregionen, von denen wir wissen, daß sie am meisten Kennzeichen von Alzheimer aufweisen, und wir schauen ganz genau hin und versuchen genaue Vorhersagen zu machen für die Entwicklungsstadien von Alzheimer mit zunehmendem Alter." Bei der Entwicklung von Alzheimer hat das Alter den meisten Einfluß, denn es gibt eine starke Korrelation zwischen Beanspruchung und Demenz, bewirkt durch Fehler des Herz-Kreislauf-Systems, das dadurch schlechter mit Blut versorgt wird. Mit präventiven Messungen senkt man das Risiko.

Venter, auch Chairman und CEO vom J. Craig Venter Institute, einer Nonprofit-Genom-Forschungsorganisation und einer der leitenden Wissenschaftler von Synthetic Genomics:

“Wir verstehen auch nach der vollständigen Sequenzierung des Genoms nur um 1% des Genoms des Menschen. Heutige Genomtestfirmen mögen auf diesem neuen Markt großen Erfolg bei Kunden haben, aber ihre Tests sind oft sehr unvollständig und ergeben falsche Ergebnisse, und genau dadurch kommen neue Risiken.”

Venter meint, daß die FDA bisher noch nicht den Weg zu einer vernünftigen Regulierung des Markts der Genomanalysen von Menschen gefunden hat und führt ein negatives Beispiel mit der Firma 23andMe von 2013 an. Die FDA arbeitet bisher nicht genau und konsequent genug. Venter: "Die FDA macht auf diesem neuen Markt der käuflichen Genomanalysen keinen guten Job. Vor allem prüft sie die Fehlerfreiheit der vorgelegten Daten nicht nach. Die Leute in der FDA mögen zwar ehrenvolle Absichten haben, aber sie sind mit ihren Arbeitsmethoden überfordert. Bei einem Genom von 6.4 Milliarden genetischen Buchstaben brauchen sie bei der Prüfung einen entsprechenden mengenmäßigen Durchsatz, und davon sind sie weit entfernt. Sie müßten auf die Expertise von Fremdfirmen zurückgreifen. Wir tragen alle diese Daten zusammen, aber wir befinden uns noch in einem frühen Stadium."

Venter meint noch, daß es noch SF ist, von einem Alter von 130 zu träumen, aber Wissenschaftler können heute noch keine absolute Altersgrenze für Menschen angeben. Je früher Wissenschaftler im Genom Risiken für Krankheiten finden können und daraus Vorgaben für einen vernünftigen Lebensstil ableiten können, um so größer sind die Chancen auf ein längeres Leben.

### **John Craig Venter will Ursachen für Altern bekämpfen**

Matthew Herper 28.2.2017 Forbes

Craig Venter will wie George Church (s.u.) die genetischen Ursachen für den Altersverfall herausfinden.

Venter wurde 1946 geboren und wuchs in Millbrae, California, auf, nahe dem heutigen Silicon Valley. 1965, zur Regierungszeit von US-Präsident Lyndon Johnson, bekam er die Einberufung für den Einsatz im Vietnamkrieg als Marinearztshelfer (Navy hospital corpsman). Er wurde sofort mit den vielen Verwundeten bei der Tet-Offensive konfrontiert, wo im Navy-Hospital zu entscheiden war, wer zuerst medizinisch zu behandeln sei, und das war eine Aufgabe, die ihn psychisch sehr belastet hat.

Nach seiner Rückkehr in die USA ging er an die University of California, San Diego, wo er Medizin, Physiologie und Pharmazie studierte und schon nach 6 Jahren seinen Ph.D. erwarb, dann wurde er Professor an der State University of New York bei Buffalo 1976. 1984 schloß er sich den National Institutes of Health an (NIH).

Er erfuhr den Konflikt bei der Entscheidung zwischen Wissenschaft und industriellem Geldfluß. Das NIH meldete seine Arbeiten unter seinem Namen als Patent an, gegen seinen Willen. Es kam zu den ersten Mißverständnissen mit Kollegen, sogar mit James Watson.

Craig Venter machte sich 1998, im Alter von 52 Jahren, selbstständig und gründete Celera Genomics mit Risikokapital zur DNA-Sequenzierung des menschlichen Genoms. Dafür verwendete er die DNA-Sequenzierer für bakterielle Genome, die Perkin-Elmer in Kalifornien baute.

*Für die Arbeit von Venter und Celera bei HGP-read siehe „HGP-write – Neukonstruktion des Menschen – Konstruktion von Androiden“ von 2018, von der Webseite [www.aionik.de](http://www.aionik.de) kostenlos herunterzuladen.*

HGP-read erbrachte die Kenntnis über die durchschnittlichen menschlichen DNA-Sequenzen, aber interessant sind eben die Unterschiede in den Genomen verschiedener Menschen, wie sie Haarfarbe, Augenfarbe, Nasengröße ... und auch die Veranlagung zu Krankheiten steuern.

Venter meint, daß er diese Fragen mit seinen modernen Desktop-DNA-Sequenzierern beantworten kann, die das Genom eines Menschen in wenigen Tagen für etwa 1000 US\$ sequenzieren können.

Craig Venter erhielt von Investoren wie Celgene und GE Ventures für das neue Start-up Human Longevity 300 Millionen US\$ mit dem Ziel, die beim Projekt HGP-read erhaltenen DNA-Sequenzen auf ihren Einfluß auf Krankheit, Altern und Sterben zu überprüfen und

mittels dieser Informationen die Mittel zur Lebensverlängerung zu finden, zumindest für einige Jahre, wenn möglich für einige Jahrzehnte.

Die Firma Illumina mit Sitz in San Diego, die die von Venter benutzten Desktop-DNA-Sequenzierer baut, ist auch Investor in Human Longevity.

Craig Venter: "Unsere Arbeit erfordert, daß wir bei vielen gesunden Menschen CT-Scans (Scans mit Computertomographen, MRI, Screening) machen und sie dabei gründlich auf Herz-Kreislaufkrankheiten überprüfen."

Jede Untersuchung eines Menschen mit CT-Scan kostet 25000 US\$ und darum wird ein Screening auch als \$25000 physical bezeichnet.

Etliche Ärzte lehnen Einsatz von CT-Scans bei Gesunden ab, weil sie meinen, daß sie mehr schaden als nutzen, wie z.B. Steven Nissen, Chairman of Cardiology, Cleveland Clinic.

Venter fragt aber dagegen, woher man vor dem Screening weiß, daß der Betreffende gesund ist. Venter: "Die Ärzte verwenden Definitionen für "gesund" aus dem Mittelalter: Wenn ein Mensch gut aussieht und sich auch so fühlt, dann sei er gesund ... In Vietnam studierte ich die Ergebnisse von Autopsien von Leuten im Alter zwischen 18 und 22 Jahren, und bei vielen stellte ich Herz-Kreislauf-Krankheiten fest,"

Venter stößt nicht nur bei Arbeitskollegen an, die ihn für überheblich und arrogant halten und ihm vorwerfen, mehr an Profit als an Wissenschaft interessiert zu sein.

Georg Church, der eine hohe Meinung von Venter hat, bedauert, daß sich so viele Leute von Venter irritiert fühlen.

Mit Human Longevity kann sich Venter neue Verdienste erwerben und den Menschen eine Antwort auf folgende Frage geben: Wie und wann werde ich sterben ?

Anfänglich sequenzierte Human Longevity die DNA von 40000 Menschen, die an klinischen Versuchen der pharmazeutischen Unternehmen Roche und AstraZeneca teilgenommen hatten. Venter entdeckte, daß junge Leute genetische Besonderheiten haben, die man bei alten Menschen nicht mehr findet: Die jungen Leute haben genetische Besonderheiten, die mit zunehmendem Alter verschwinden. Würde man die Ursachen dafür finden, könnte die Genomsequenzierung der Lebenserhaltung dienen.

Um bedeutend mehr klinische Daten über die Menschen zu erhalten, begann Venter mit klinischen Versuchen mit CT-Scans zuerst für 500 Menschen. Weil die Leute bereit waren, dafür jeweils 25000 US\$ zu bezahlen, konnte Venter 2 Vorteile verbuchen:

- Eine Massenstudie mit CT-Scans am Menschen und
- Anhäufung von Geld für neue Investitionen für neue Projekte.

Venter möchte 2000 Menschen jährlich mit CT-Scans untersuchen, was 50 Millionen US\$ einbringen sollte. Auch damit stößt Venter auf Ablehnung bei Fachkollegen: Gesundheit sollte kein Luxus nur für Reiche sein.

Benjamin Davies, Urologe bei der University of Pittsburgh, zu Reihentests bei Gesunden: "CT-Scans bei Gesunden zeigten, daß nur 1,5% Krebs hatten".

Otis Brawley, chief medical officer of the American Cancer Society, meinte, daß Venters Arbeit faszinierende Wissenschaft sei – wenn die Leute verstehen, daß sie einen Beitrag zur Forschung leisten und sie hier nicht medizinisch notwendig behandelt werden.

Venter meint dagegen, daß seine früheren CT-Scans zuwenig Daten erbrachten und keineswegs zuviel. Er war der erste Mensch, der seinen eigenen Genom sequenzierte und er glaubte aus dem Ergebnis sehen zu können, daß er keine Veranlagung dazu hatte, Krebs zu bekommen – aber 2016, im Alter von 70 Jahren, bekam er Prostatakrebs, den er operieren ließ. Man versuchte, das Auftreten von Prostatakrebs durch die Wirkung von Testosteron auf die Gene seiner Körperzellen zu erklären, das er zusätzlich gegen den Rat seiner Ärzte eingenommen hatte – weil er durch Studien seines eigenen Körpers zuvor glaubte herausgefunden zu haben, daß sein Körper zuwenig Testosteron erzeugt.

Es kann also auch von Nachteil sein, wenn man zuviel klinische Untersuchungen am Körper des Menschen macht, weil das auch zu falschen Behandlungen führen und zur Hypochondrie verleiten kann. So meinten um 40% der Teilnehmer an CT-Scans, es wäre bei ihnen doch etwas Ernstes gefunden worden.

Bei Ham Smith wurde tatsächlich mittels CT-Scan Lungenkrebs entdeckt, der sofort klinisch behandelt werden mußte, was ihm das Leben gerettet hat. Venter meint, daß Smith sonst wenige Wochen später gestorben wäre.

Bei den meisten Patienten von Human Longevity zeigen die CT-Scans keineswegs so deutlich eine Krankheit an, aber sicher ist es verlockend, möglichst viel über den eigenen Gesundheitszustand zu wissen.

Venter meint wie viele andere Wissenschaftler nach der Beendigung von Projekt HUGO, daß man nun zum Schreiben von DNA übergehen muß. Seit 2016 geht man von HGP-read zu HGP-write über, eingeschlossen die vollständige synthetische Herstellung eines Genoms, was Venter zusammen Hamilton Smith und Daniel Gibson leistete: Sie stellten 2010 den Genom für das Bakterium *Mycoplasma mycoides* vollständig synthetisch her, mit geringfügigen willkürlich angebrachten Änderungen, und zwar mit Hilfe von Risikokapital, weil es dafür keine öffentlichen Forschungsgelder gab. Sie setzten das künstliche Genom in ein Bakterium ein und zerstörten das originale Genom des Bakteriums – das Bakterium lebte.

Bei weiteren Forschungen stießen sie auf das bekannte Problem der scheinbar überflüssigen Gene, und das nun auch bei Bakterien. Sie fanden bei einem Bakterium 473 Gene, aber sie konnten nur für 250 Gene nachweisen, daß sie für die Lebensfunktionen des Bakteriums wichtig sind. Bei 149 Genen fragten sie sich, wozu diese da sind. Es kam die Frage auf nach dem Minimalgenom, das bereits alles das leistet, was das originale Genom mit scheinbar überflüssigen Genen leistet.

Craig Venter segelte 2004 auf seinem 30-m-Segelboot *Sorcerer II* wie Charles Darwin 1831 auf dem Schiff *Beagle* um die Welt und entdeckte Tausende von neuen Arten (species).

Venter beteiligte sich 2005 an der Gründung der Firma Synthetic Genomics Inc. (SGI).

Es kam 2009 von Exxon Mobil ein Auftrag im Wert von 300 Millionen US\$ zur Herstellung von Algen, die Biotreibstoff billig herstellen, billiger als Gasoline.

Weitere SGI-Projekte betreffen

- die Herstellung von Medikamenten und Impfstoffen in einer Partnerschaft mit Johnson & Johnson in medizinischer Forschung,
- die Herstellung von Schweinen, deren Organe in Menschen transplantiert werden können in einer Partnerschaft mit der Biotechnologie-Firma United Therapeutics,
- die Konstruktion eines DNA-Druckers zur leichten Veränderung genetischen Materials im Preis zwischen 50000 und 75000 US\$. Davon wurden bisher 50 Stück verkauft. SGI chief executive Oliver Fetzer schätzt für ihn den Markt auf 500 Millionen US\$.

Heute lebt Craig Venter in Rockville im Bundesstaat Maryland.

### **HGP-write und GP-write**

Der kontinuierlich genial-schöpferischen Forschungsarbeit der angelsächsischen und auch russischen Forscher verdanken wir Entwicklung und Akzeptanz der multidimensionalen Weltsysteme: Annahme höherer Dimensionalität der Raumzeitwelten durch Andrei Linde, Schüler von Yakow B. Zel'dovich, und von Alan Guth mit der Annahme sprießender Kinduniversen am Megauniversum, beginnend ab 1979. Befürworter der Multiversum-Vorstellungen mindestens seit dem Jahr 2000 sind Stephen W. Hawking und Lisa Randall.

SF-Autoren, darunter auch viele deutsche, haben aber schon in den 1960er Jahren geradezu einen Standard an Modellen und Bezeichnungen geschaffen wie Hyperraum, Paralleluniversum und Pararaum. Hawking hat sich viele Mühe gegeben, um zu beweisen oder auch nur plausibel zu machen, daß für Entwicklung bzw. Schöpfung unseres Universums kein Gott notwendig gewesen ist. Charles Darwin hat 1871 gezeigt, daß für Entwicklung bzw. Schöpfung des Menschen kein Gott notwendig gewesen ist.

2011 hat die NASA dem damaligen US-Präsidenten Barrack Obama ein Konzept für eine Mondstation vorgelegt, die dieser wegen Fehlens des kulturell-wissenschaftlichen Hintergrundes seinerseits verworfen hat. Nach seiner Ablösung durch fortschrittlicher denkende US-Präsidenten ab Januar 2017 ändert sich das, und das für den Marsflug (um das Jahr 2035 geplant) entwickelte Space Lounge System (SPS) läßt sich gut für den Bau einer Mondstation einsetzen.

Auch die Chinesen und Russen wollen zum Mond. Die Mondstation Yuegong 1 der CNSA kann seit 2014 im Modell besichtigt werden. „Yuegong 1“ bedeutet „Mondpalast 1“.

Um das Jahr 2025 wollen sich auch die Russen auf dem Mond einnisten.

Auch hier haben SF-Autoren schon in den 1960er Jahren viele schöpferische Ideen produziert, die für heutige Wissenschaftler und Ingenieure sehr wichtig sind.

Im Jahr 2014 hat die Royal Society (RS) in London in einem eher symbolischen Akt den Bau einer Mondstation befürwortet und 900000 Pfund Sterling dafür gesammelt. Auf jeden Fall ist das ein Symbol für den fortschrittlichen Geist der Briten. Deutschland mit seiner extrem restriktiven Forschungspolitik sollte sich daran ein Beispiel nehmen.

Am 2. Juni 2016 haben die sehr vielseitigen und fortschrittlichen Molekularbiologen und Gentechniker Jef Boeke von der Universität von New York und George Church von Harvard, Massachusetts, das Projekt HGP-write ins Leben gerufen. Die Bezeichnung HGP-write steht für Human Genome Project-write, als Fortsetzung des Projekts HUGO (heute als HGP-read bezeichnet) von 1990-2004 zur Entschlüsselung des menschlichen Genoms (die ungefähren Kosten für HUGO lagen bei 3 Milliarden US\$).

Angelsächsische und chinesische Forscher arbeiten seit der Entdeckung der CRISPR/cas9-Technologie (durch Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier 2012 entdeckt bzw. erfunden) an der Technologie, an den Chromosomen des Menschen gezielt Änderungen durchzuführen (Human Genome Editing als neues Gebiet der Gentechnik), als wichtiges Projekt der Synthetischen Biologie, und diese zeigt, daß die Entwicklungen, Handlungen und Wirkungen des Menschen immer mehr den Charakter einer Naturkraft annehmen – und wir fragen, wie groß diese Naturkraft werden mag.

Auch hier haben SF-Autoren schon in den 1960er Jahren reichlich gedankliche Vorarbeit geleistet. In der SF-Literatur wurde öfter das Wort Androide für einen gentechnisch auch stark veränderten „Menschen“ verwendet. SF-Autoren schufen das Wort Roboter (vom tschechischen Wort für Arbeit: Rabota), und Norbert Wiener hat in seinem Buch „Cybernetics“ von 1949 den Weg gewiesen zu den Cyborgs, oft sind das elektromechanische Trägersysteme mit einem menschlichen Gehirn im „Kopf“.

In den Goldenen Zwanziger Jahren des 20. Jahrhunderts der sich entwickelnden Atomphysik hat Niels Bohr den Entwicklungsprozeß unseres Wissens in seiner Dramatik um 1930 erkannt und die Forscher als Zuschauer und Teilnehmer (Mitspieler) im Weltenschauspiel gesehen. Wären wir hier in einem Theaterstück von Aischylos, Sophokles oder Euripides, würden wir nach dem Willen der Götter fragen, der sich im Handeln der Menschen offenbart. Heute fragen wir nach den Naturgesetzen, die dieses Weltenschauspiel lenken. Also fragen wir nach der Naturgesetzlichkeit der Synthetischen Biologie, die sich kaum unterscheiden wird von der Naturgesetzlichkeit bei der Entwicklung von Atomphysik und Kosmologie. Verbindet man das mit Multiversum-Modellen und Konsequenzen aus der Drake-Gleichung, dann werden in geeigneten Welten auf geeigneten Planeten in geeigneten Sonnensystemen in vielen Galaxien vieler Universen immer wieder Multiversum-Vorstellungen, Raketentechnik, Synthetische Biologie, Mathematik, Natur- und Ingenieurwissenschaften, Staatswissenschaft und Staatstheorien ... entwickelt. Was wir also heute z.B. mit der Entwicklung der Synthetischen Biologie erleben, ist bereits schon in vielen anderen Welten geschehen und wird immer wieder neu in anderen Welten geschehen.

Schon in den 1920er Jahren ist Lawrence Henderson aufgefallen, daß Kohlenstoff (C), Wasserstoff (H), Sauerstoff (O), Phosphor (P) und andere für das Leben wichtige Elemente sowie auch das Molekül Wasser eine ungeheure Spezifität haben, so als ob sie für Entwicklung und Erhaltung von Leben zugeschnitten worden wären.

Wasser z.B. erreicht seine höchste Dichte bei 4 Grad Celsius und ermöglicht dadurch, daß sich Fische im Winter am Boden des Sees tummeln können, während der See an seiner Oberfläche von einer dicken Eisdecke bedeckt ist. Im Gegensatz zu den meisten Stoffen dehnt sich Wasser im gefrorenen Zustand aus – diesem Umstand verdanken wir auch Verwitterung und Abtragung der höchsten Berge.

Das Leben stützt sich zwar auf Biomoleküle, aber die entscheidenden Strukturen befinden sich nicht auf der Stufe der Biomoleküle, supramolekulare Komplexe und Lebensformen, sondern im subatomaren Bereich, und der ist in unserem Universum in vergleichbaren Regionen weithin identisch, also in anderen vergleichbaren Sonnensystemen und Galaxien, und eventuell etwas mehr oder weniger verschieden bis ganz gleich in anderen Universen.

Es sieht so aus: Die Elemente sind in unserem Universum so beschaffen, daß sie in geeigneten Umgebungen Lebensformen bilden müssen. Solche Vorstellungen führten zur

Entwicklung der Anthropischen Kosmologien (sehr gut beschrieben in dem Buch „Die Urkraft“ von 1986 des Kosmologen Paul C.W. Davies).

Darwin und Hawking haben gezeigt, daß es auch ohne Gott geht, und Fred Hoyle und Martin Rees haben vermutet, daß unser Universum auch Bauarbeit sein könnte – und das betrifft durchaus die Entwicklungs-, Handlungs- und Wirkungsmöglichkeiten unserer gentechnisch beliebig weit und hoch verbesserten und veredelten Nachfahren.

Wir stehen hier nämlich vor der Frage, wie hoch sich die Menschen mittels der Synthetischen Biologie entwickeln können – vielleicht bis zur Stufe von Göttern, die Universen erschaffen ? Dann wäre es möglich, daß unser Universum Bauarbeit ist, und unsere gentechnisch beliebig hoch entwickelten und veredelten Nachfahren werden eventuell ebenfalls Universen erschaffen.

Meinungen in den USA zu HGP-write:

- National Academy of Sciences (NAS) expert committee: Die gentechnische Verbesserung an menschlichen embryonalen Zellen (Human Germline Editing) könnte in Zukunft erlaubt sein, um Krankheit oder genetische Defekte in dem Kind und seinen Nachfolgern zu verhindern, wenn bestimmte Kriterien erfüllt sind.

- Ein Komitee aus Wissenschaftlern, Juristen, Medizinern und Genforschern aus der ganzen Welt stellte noch im Februar 2014 fest, daß zur Zeit die gentechnische Verbesserung des menschlichen Nachwuchses nicht erlaubt sein sollte – trotz der Verlockung, durch gentechnische Verbesserung des Genoms von Embryos Generationen von Menschen zu erzeugen, die intelligenter, stärker und gesünder sind.

- 40 Nationen und das Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine haben die vererbare Veränderung am menschlichen Genom (Human Germline Editing) verboten bzw. abgelehnt. Die US Food and Drug Administration ist gesetzlich gehalten, klinische Tests zu verbieten, die an menschlichen embryonalen Zellen vererbare Änderungen bewirken – Verbot von Human Germline Editing.

- Am Howard Hughes Medical Institute und Cancer Research at the Massachusetts Institute of Technology in Cambridge ist man aber der Meinung, daß man mit der gentechnischen Verbesserung des Genoms von Embryos in 5 bis 10 Jahren beginnen kann – so George Church. Er und Jef Boeke schlugen am 2.6.2016 in „Science“ vor, die Grundlagen zur vollständigen Synthese eines menschlichen Genoms zu erarbeiten – das Human Genome Project-Write (HGP-write).

-

In den USA ist in manchen Staaten die Forschung an menschlichen Embryos in Richtung HGP-write (Human Germline Editing) zumindest nicht verboten.

Streng verboten ist aber Human Germline Editing (HGE): Editierung z.B. von menschlichen embryonalen Zellen mit anschließender Implantation für Schwangerschaft (also als neuer Zweig der IVF).

Dr Hynes (Howard Hughes Medical Institute) und Daniel K. Ludwig (Professor for Cancer Research am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge): Mit dem weiteren Fortschritt könnte Human Germline Editing mit vererbaren Eigenschaften bei den Embryos möglich werden, vielleicht in 5 bis 10 Jahren.

Das ist US-amerikanischer Forschergeist, und Germline Editing ist in UK und China auch ein Forschungsziel, bei Beachtung ethischer Kriterien und Richtlinien.

Dem Projekt HGP-write vom 2.6.2016 ging das Projekt HUGO voran.

Im November 1984 wurde auf dem DOE Atla Meeting die vollständige Sequenzierung des menschlichen Genoms vorgeschlagen. Das Großprojekt HUGO (Entschlüsselung eines kompletten menschlichen Genoms) unter Führung von Francis Collins startete am 1.10.1990 und endete 2004 mit der vollständigen Sequenzierung des menschlichen Genoms bei einem Kostenaufwand von 3 Milliarden US\$. Hunderte von Wissenschaftlern aus 40 Ländern waren dabei beteiligt, auch Wissenschaftler in Deutschland.

Das Projekt HUGO wurde unter dem Einfluß der Wortschöpfung HGP-write nachträglich umbenannt in Human Genome Project-read (HGP-read), denn bei HUGO war das menschliche Genom nur gelesen worden.



Jef Boeke und George Church sind seit dem 2.6.2016 treibende Kräfte beim Projekt HGP-write (s.u.), aber sie hatten bedeutende Wegbereiter wie John Craig Venter (geb. 1946 in Salt Lake City, Utah), ein US-amerikanischer Biochemiker und Unternehmer, dessen Firma Celera Corporation führend war bei

- der Sequenzierung des gesamten menschlichen Genoms und
- der synthetischen Erzeugung eines Erbguts und seines Einbaus in eine Zelle, so dass ein lebensfähiges Bakterium entstanden ist.

Craig Venter gründete 1998 das Unternehmen Celera Corporation, um auf Basis privater Finanzierung die Gene des Menschen durch automatisierte Sequenzierung zu kartieren. Damals lief schon das Projekt HUGO (heute bezeichnet als HGP-read) als internationales Forschungsprojekt, das damals noch weithin aus öffentlichen Mitteln finanziert wurde – außer bei Craig Venter. Er zerstückelte die DNA und führte sie seinen Sequenzierrobotern zu – diese waren nicht vom Staat, sondern von Risikokapital finanziert ! Nach Abschluß der Sequenzierung konnte er binnen eines Jahres mittels extrem leistungsfähiger Rechner die komplette Genkartierung leisten. Viele Firmen schlossen Verträge mit Celera, damit sie schnell und umfangreich auf die von Venter in Datenbanken geschriebenen Informationen zugreifen konnten. Die relativ früh gelungenen Sequenzierungen einiger Gene ließ sich Venters Firma mit dem Ziel neuer Pharmaprodukte patentieren.

Im April 2000 kündigte Venter die gesamte Entschlüsselung an, beantragte im Oktober 2000 etwa 6500 Patente und publizierte einen Teil seiner Ergebnisse.

Auch Deutschland hat für HUGO einen Beitrag geleistet. Am MPI für Molekulare Genetik in Berlin hat eine Forschergruppe das menschliche Chromosom 21 vollständig entschlüsselt.

George Church von Harvard leistete bei HUGO ebenfalls wichtige Arbeiten und hat zur Entwicklung der gängigen Sequenziermethoden und ihrer kommerziellen Anwendungen beigetragen. Er ist Koautor von über 370 Publikationen, hat ein Dutzend Firmen gegründet und hält 60 Patente. Er hat 2005 das Personal Genome Project in Harvard gegründet, das Genomdaten von inzwischen vielen tausend Menschen mit Umweltfaktoren und ihrem Lebensstil verknüpft, und die Ergebnisse veröffentlicht.

George Church, Jim Watson und Craig Venter sind die ersten Menschen, deren Genom vollständig entschlüsselt und veröffentlicht worden ist.

Church ist überzeugt davon, daß eine Genomanalyse für die Betroffenen viele Vorteile bringen kann. Dadurch würden viele Krankheiten erkennbar und heilbar werden. Er weist aber auch auf Gefahren hin, die Menschen entstehen könnten, wenn Versicherungen und Arbeitgeber sie mißbräuchlich verwenden würden.

Die erfolgreiche Fertigstellung von Projekten wie HUGO gilt als sehr große Forscherleistung, die eine umfassende Revolution in Wissenschaft und Medizin ausgelöst hat, besonders bei Genom-basierten Verfahren zu Diagnose und Therapie. Francis Collins leitete das Projekt HUGO und beschrieb die Entschlüsselungsarbeiten am menschlichen Genom als den ersten Blick in unseren eigenen Bauplan (“the first glimpse of our own instruction book”).

Seitdem hat man das Genom von Menschen vieler Populationen sequenziert (HapMap) und statistische Untersuchungen über die Funktionalität der Basenpaare ermöglicht (Encyclopedia of DNA Elements = ENCODE).

Es wurden Beziehungen zwischen natürlichen Variationen im Genom der Menschen vieler Populationen geprüft. Man hat seltene Effekte der Vererbung gemäß Gregor Mendel untersucht mittels Identifizierung verantwortlicher Gene und fortschrittlicher Berechnungsverfahren (genome-wide association studies = GWAS).

Das Projekt HUGO oder HGP-read wurde zwar 2004 erfolgreich abgeschlossen, aber man mußte erkennen, daß auch nach der erfolgreichen Sequenzierung des menschlichen Genoms viele Fragen offen geblieben sind und auf diese Weise nicht beantwortet werden konnten. Die Kenntnis von den 3 Milliarden Basenpaaren des menschlichen Genoms ist zwar sehr erstrebenswert gewesen, aber sie bringt das Verstehen von ihrem Funktionieren nicht viel weiter. Das veranlaßte Jef Boeke und George Church zu ihrem Vorschlag vom 2.6.2016 zu dem Projekt HGP-write (Human Genome Project-write).

Viele Forscher waren nach Beendigung von HGP-read dazu übergegangen, im Genom von Bakterien, Pilzen, Pflanzen und Tieren gezielt Veränderungen anzubringen (man bezeichnet

das als Schreiben der DNA) und deren Auswirkungen zu studieren bis hin zur völligen Neukonstruktion bakterieller Genome.

Im Jahr 2005 gründete Venter zusammen mit Mitgliedern seines Forschungsteams das Unternehmen Synthetic Genomics Inc., um mit veränderten oder künstlich hergestellten Mikroorganismen Biokraftstoffe herzustellen.

Einer Forschergruppe am J. Craig Venter Institute (JCVI) gelang es 2007 erstmals, das Erbmateriale eines Bakteriums (*Mycoplasma genitalium*, mit einem der kleinsten bekannten Genome von 582970 Basenpaaren) komplett synthetisch herzustellen. Der Nachbau erhielt den Namen *Mycoplasma genitalium* JCVI-1.0.

2010 gaben Forscher um Craig Venter die Herstellung des künstlichen Bakteriums *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0 bekannt. Zuvor hatten sie erfolgreich das 1,08 Millionen Basenpaare umfassende Erbgut eines Laborstammes des Erregers der Lungenseuche bei Rindern (*Mycoplasma mycoides*) aus chemischem Rohmaterial synthetisiert und in ein zuvor von der DNA befreites Bakterium von *Mycoplasma capricolum* übertragen.

Unter Leitung vom National Human Genome Research Institute (NHGRI) sind inzwischen die Kosten für DNA-Sequenzierung eines menschlichen Genoms von 3 Milliarden US\$ auf weniger als 1000 US\$ im Jahr 2014 abgesenkt worden (im Verlauf vom Advanced DNA Sequencing Technology Development-Programm).

Heutige Wissenschaftler in USA, UK und China meinen, daß ein wirkliches Verstehen der DNA-Sequenzen im Genom des Menschen nur dann möglich sein wird, wenn man in den DNA-Sequenzen des Genoms gezielt Veränderungen vornimmt (Schreiben von DNA, DNA Editing, DNA-Editierung, Germline Editing) und studiert, wie sich das auswirkt, was sicher nur unter größtem technischem Aufwand und mit hohen Kosten erreicht werden kann. Ein Erfolg könnte aber viele Probleme der Menschen auch auf ganz anderen Gebieten lösen.

Leider sind auch heute noch die Möglichkeiten für Sequenzierung, Analyse und Editieren (Schreiben) von DNA sehr beschränkt, obwohl auf diesem neuen Gebiet der Synthetischen Biologie geradezu rasante Fortschritte gemacht werden. Bei der Precision Medicine Initiative der US-Regierung in 2015 wurde beschlossen, in Kenntnis des Genoms der Patienten eine für sie spezielle medizinische Behandlung zu ermöglichen.

Zur Gründung von HGP-write:

Jef Boeke, Ph.D., Director, Institute for Systems Genetics, Professor, Department of Biochemistry and Molecular Pharmacology, NYU Langone Medical Center, ein führender Wissenschaftler beim Synthetic Yeast Project (Sc2.0) zur gezielten Änderung von Genen an lebenden Hefezellen (yeast bedeutet Hefe).

George Church, Ph.D., Robert Winthrop Professor of Genetics at Harvard Medical School, Core Faculty Member at the Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering at Harvard University, Professor of Health Sciences and Technology at Harvard and the Massachusetts Institute of Technology (MIT), ferner Senior Associate Faculty member am Broad Institute. Dr. Church arbeitete zeitweilig an der gezielten Änderung des Genoms des Bakteriums *E.coli* (Darmbakterium *Escherichia coli* = *E.coli*).

Andrew Hessel, engagierter Forscher, Bio/Nano Research Group bei Autodesk. Er leitet ein multidisziplinäres Team zur Erforschung von Computerunterstützter Planung und Herstellung für Biotechnologie und Nanotechnologie (R&D). Autodesk will Menschen dabei helfen, sich eine bessere Welt vorzustellen und diese zu entwerfen und zu erschaffen. Sie benutzen dafür Autodesk Software, und zwar von Entwurfsspezialisten, -ingenieuren und -architekten bis hin zu IT-Künstlern, -studenten und -liebhabern, um ihre Kreativität frei zu entfalten und wichtige Herausforderungen zu bewältigen.

Siehe weiteres bei [autodesk.com](http://autodesk.com) oder [@autodesk](https://twitter.com/autodesk).

Nancy J Kelley, J.D., M.P.P., President & CEO, Nancy J Kelley & Associates, früherer Founding Executive Director, New York Genome Center. Sie ist für Koordinierung und Durchführung der Arbeiten für HGP-write und das dafür gegründete Center of Excellence for Engineering Biology verantwortlich.

Nancy J Kelley + Associates (NJK+A) hat sich als Team der Lösung schwierigster Probleme bei Wissenschaft und Medizin verschrieben, sei dies auf dem Gebiet von DNA-Editierung zur

Heilung von Krankheiten bei Menschen oder um durch Synthetische Biologie die Herstellung von Nahrung und Treibstoff zu erleichtern und ganz allgemein die Welt zu verbessern. NJK+A will wissenschaftliche und medizinische Spitzenleistungen und Durchbrüche erbringen. NJK+A ist sehr erfahren auf allen Gebieten von Bau, Finanzierung, Förderung und Beurteilung von Organisationen, von der strategischen Planung bis zur Durchführung einer ausgefeilten Strategie. NJK+A hat auch erfolgreich große und komplexe Projekte bei der privaten oder öffentlichen Gesundheitsfürsorge bewältigt, bei öffentlichen Genehmigungsverfahren, bei Entwurfs- und Konstruktionsprogrammen, bei der Aufteilung von Projekten und ihrer Dokumentation (siehe weiteres bei [www.nancyjkelly.com](http://www.nancyjkelly.com)).

NYU Langone Medical Center ist eines der bedeutendsten wissenschaftlich-medizinischen Forschungszentren der USA. Es ist von Weltklasse, patientenbezogen und gleichzeitig ein akademisches Forschungszentrum für klinische Medizin, biomedizinische Forschung und medizinische Ausbildung. Es liegt mitten in Manhattan. NYU Langone enthält 4 Hospitale: Tisch Hospital, vor allem für Notfallmedizin; Rusk Rehabilitation; Hospital für Gelenkerkrankungen und Orthopädie; Hassenfeld Kinder-Hospital zur Behandlung von allen bei Kindern auftretenden Krankheiten mit modernsten medizinischen Verfahren, unterstützt vom ganzen Medical Center.

NYU Langone enthält auch die NYU School of Medicine, worin seit 1841 Tausende von Ärzten und Wissenschaftlern ausgebildet worden sind, die der Geschichte der Medizin ihren Stempel aufgedrückt haben. Das Medical Center hat eine 3-fache Mission: Es will dienen, lehren und forschen, und das für 365 Tage im Jahr durch eine vollendete Integration von sorgfältigster Patientenbehandlung, Ausbildung und Forschung (siehe [www.NYULMC.org](http://www.NYULMC.org) mit der Diskussionsmöglichkeit mit ihm mittels Facebook, Twitter und YouTube).

The Herstellung von synthetischem genetischem Material ist nicht neu. Schon in den 1970er Jahren wurden die ersten künstlich erschaffenen Genome hergestellt und erfolgreich in Bakterien oder andere Organismen eingebaut, um wichtige biologisch-medizinische Substanzen zu erzeugen wie z.B. Insulin.

Neu ist nun die Fähigkeit, viel größere Gensequenzen künstlich herzustellen, bis hin zur Synthese und Transplantation des vollständigen Genoms eines Bakteriums mit über 1 Million Basenpaaren – das menschliche Genom ist mit 3 Milliarden Basenpaaren etwa 3000 mal länger. Bis zur Synthese eines vollständigen menschlichen Genoms könnte es noch mindestens 10 Jahre dauern.

Auch wenn wir die Synthese eines menschlichen Genoms geleistet haben sollten, sind wir noch weit davon entfernt, menschliches Leben aus nichtlebendem Material herzustellen. Die Information im Genom ist zwar notwendig, aber nicht hinreichend für die Erschaffung von Leben. Das Genom muß richtig gepackt und epigenetische Abänderungen mögen notwendig sein, und dann müssen vor allem die benötigten Enzyme und Proteine bereitgestellt werden. Sogar dann, wenn wir alle diese Bedingungen erfüllt haben, mögen wir wegen anderer fehlender Kenntnisse völlig unbrauchbare Ergebnisse erhalten. Die künstlich-biotechnische Erschaffung von komplexen Lebensformen wie Menschen könnte unmöglich sein.

Die vollständige synthetische Herstellung von Menschen wird also, falls sie uns überhaupt möglich ist, in einer fernen Zukunft liegen, aber jüngste Fortschritte bei der DNA-Editierung durch die CRISPR-Technologie haben uns doch die Fähigkeit zur gezielten Änderung von Genen gegeben, und diese DNA-Editierung erfolgt mit verblüffender Leichtigkeit.

Am 31. Oktober 2015 haben führende Wissenschaftler auf den Gebieten der Gentechnik und Synthetischen Biologie bei einem Treffen im Institute for Systems Genetics im NYU Langone Medical Center in New York City die Möglichkeit zur Synthese eines vollständigen menschlichen Genoms diskutiert und eine Roadmap dafür entworfen – das ist HGP-write.

Heute liegt aber vorerst die Herausforderung darin, im Rahmen von GP-write einfachste Organismen herzustellen bei einem Minimum an Ausschuß, aber dennoch können Forschungsergebnisse bei der DNA-Editierung bei GP-write wichtig sein bei der Anwendung auf den Menschen:

- Bei Gesundheitsfürsorge und Versuchen zur Verlängerung der Lebenszeit.

- Künstliche Herstellung vom transplantierbaren menschlichen Organen, mit denen man Tausenden von Menschen das Leben retten kann, die sonst beim Warten auf ein Spenderorgan gestorben wären.
- Herstellung der Immunität von Zelllinien gegen Virenbefall oder Krebs.
- Herstellung von sehr effektiven und kostengünstigen Vaccinen (Impfstoffen) und pharmazeutischen Mitteln für menschliche Zellen und Organoide, die die medizinische Behandlung präziser, effektiver und universeller machen würden.

Die Biotechnologen (Gentechniker)

- Jef Boeke vom New York University's Langone Medical Center in New York City und
- George Church von der Harvard Medical School, zur Harvard-Universität in Boston (Massachusetts) gehörig, (Church lehrt auch am Massachusetts Institute of Technology oder MIT)

sowie der Futurist Andrew Hessel von der Software-Firma Autodesk, San Francisco, California, und weitere 25 Forscher sprachen sich in einer Publikation dafür aus, ein neues Human Genome Project zu starten. Church meinte, daß neue DNA-Editierungstechniken wie CRISPR/Cas9 am meisten dazu geeignet seien, komplette Genome herzustellen.

George Church und Jef Boeke haben am 2.6.2016 in der Fachzeitschrift Science auf 3 Seiten ihr Projekt umrissen, das Genom eines Menschen zu synthetisieren, mit einem Startkapital von 100 Millionen US\$. Angelegt sei das Projekt auf zehn Jahre. Ein weiteres wichtiges Ziel des Projekts ist, die Herstellung künstlicher DNA sehr viel billiger zu machen. Beim 2016 von Jef Boeke und George Church ins Leben gerufenen Projekt Human Genome Project-write (HGP-write) gibt es die Ziele, den Genom des Menschen gentechnisch zu verändern (Human Genome Editing, Human Genome Engineering) und ihn später komplett synthetisch herzustellen, also in seiner Gesamtheit neu zu schreiben.

Start von HGP-write:

Am 30.11.2016 haben Jef D Boeke, George Church, Andrew Hessel, Nancy J Kelley und andere das umfassendere Projekt Genome Project-write (GP-write) gestartet.

Das Genome Project-write (GP-Write) wurde mit Teilprojekten (Pilotstudien) begonnen:

- Microbial Genome Projects-write

Man erforscht Technologien für Konstruktion und Test künstlicher Hefe-Chromosomen und synthetischer Genome für Bakterien, die gegenüber Viren und Phagen resistent sind, besonders für industrielle, landwirtschaftliche und medizinische Anwendungen.

- Human Genome Project-write

Das menschliche Genom besteht aus 3 Milliarden DNA-Basenpaaren, die im Verlauf von HGP-read sequenziert bzw. beschrieben worden sind. Ein erstes Ziel ist, menschliche Zelllinien künstlich herzustellen, die gegenüber Virenbefall resistent sind.

Es wurden große Fortschritte gemacht, um mittels CRISPR (siehe Kap. 1.2) umfangreiche genetische Veränderungen mit zunehmender Genauigkeit in Zellen durchzuführen.

Es wurden auch Pilotprojekte vorgeschlagen, um Genom-Editierung für die Humanmedizin einzusetzen:

- Menschliche Zellen sind genetisch so zu verändern, daß sie Menschen widerstandsfähiger gegen Virenbefall machen.
- Man injiziert einem Patienten Stammzellen zur Krebsbehandlung, so daß die Zellen des Patienten ihre Neigung zur Tumorbildung verlieren.
- Herstellung menschlicher Zellen, die für das Anlegen von Zellkulturen geeigneter sind.
- In transgenen Schweinen werden menschliche Organe für die Transplantation in Menschen hergestellt.
- 

Das Projekt GP-write

Organisation und Administration von GP-write und HGP-write liegen zu großen Teilen in den Händen von

- Dr. Jef Boeke von der New York University School of Medicine, Gentechniker und verantwortlich für das Sc2.0-Projekt, und
- Dr. George Church von Harvard Medical School, Gentechniker und verantwortlich für das rE.coli-Projekt.

Sie haben sich freiwillig dazu bereit erklärt, eine anfängliche Gruppe von Wissenschaftlern, Ethikern und Politikern aufzubauen, die in Human-Biologie, Gesundheitswesen und Synthetischer Biologie involviert sind. Diese Gruppe traf sich am 31.10.2015 am NYU Langone Medical Center in New York City. Etliche führende Wissenschaftler für Gentechnik und Synthetische Biologie trafen sich im Institute for Systems Genetics im NYU Langone Medical Center, um ihr Konzept auszuarbeiten für die Synthese eines ganzen menschlichen Genoms (HGP-write). Sie formulierten ihre Diskussionsergebnisse in einem Weißbuch.

Am 10.5.2016 trafen sich an der Harvard-Universität in Boston 130 Forscher, Industrielle, Ethiker, Genetiker, Biotechnologen, Anwälte und Politiker und versuchten, die Grundlagen für GP-write und allgemein die synthetische Biologie bis hin zur Humanmedizin zu definieren, auch die Grundanforderungen für Entwurf, Technologie, Ethik und Einfluß auf soziale Entwicklungen für das Testen von großen Genomen in Zelllinien, Organisationsform, Technologie, ethische und soziale Belange, Anforderungen an die Industrie ...

Im Verlauf des Projekts „Human Genome Project-Write“ (HGP-write) will man letztlich mittels DNA-Editierung (DNA Editing) das komplette menschliche Genom synthetisch herstellen (Schreiben eines Genoms). Man erhofft sich durch die neue Synthetische Biologie u.a. eine Verlängerung der Lebenszeit des Menschen, eine stärkere Widerstandsfähigkeit gegen Krankheiten, Krebs und Altersverfall. HGP-write umfaßt DNA-Synthese, Genome Editing und andere verwandte Technologien, gentechnische Veränderung und Testen von lebendigen Organismen bis hin zu menschlichen Zellen (Human Genome Editing).

Am 2.6.2016 publizierten Church und Boeke im Fachmagazin Science auf 3 Seiten ihr Human Genome Project-Write ((HGP-Write). Es seien rund 100 Millionen Dollar als Startkapital nötig, um das Projekt zu starten. Boeke und Church: Dank HGP-read ist es heute möglich, die komplette DNA einer einzelnen Person für umgerechnet 900 Euro zu entschlüsseln. Mittels HGP-write will man die Kosten für das Herstellen eines künstlichen Genoms ebenfalls sehr reduzieren.

Man entschied sich dazu, HGP-write als Teilprojekt von Genome Project-read (GP-write) zu führen. Bei GP-write sollten also auch große Genome von Pflanzen und Tieren untersucht und synthetisiert werden, das des Menschen eingeschlossen. Dadurch erhoffte man sich eine bessere Akzeptanz. Der Start für GP-write wurde für das Jahr 2016 festgelegt, über 2 Jahrzehnte nach dem Start von HUGO (heute HGP-read).

Die nun geplante Genomsynthese geht weit über die Forschungen der Biotechnologie in den letzten 40 Jahren hinaus, denn die neuen Technologien revolutionieren laufend das gesamte Forschungsgebiet der Genom-Editierung, z.B. mit der Entwicklung hochkomplexer elektronischer Hilfsmittel, standardisierter Bibliotheken für Genome und Parteien von ihnen ...

Wenn man in einigen Jahren wirklich mit der Synthese des gesamten menschlichen Genoms beginnen will, will man die Öffentlichkeit miteinbeziehen und gründliche ethische, juristische und soziale Überlegungen anstellen (ELSI). Nationale und internationale Gesetze und Vorschriften unterscheiden sich, und wie in der Stammzellforschung müssen die Wissenschaftler und ihre Gesellschaft die Erarbeitung einheitlicher Normen anstreben.

Federführend für GP-write soll eine neue, unabhängige Nonprofit-Organisation mit dem Namen Center of Excellence for Engineering Biology sein. Zuerst ist sie eher virtuell, aber sie wird bald real werden und die Organisation von GP-write übernehmen. Es gibt in dieser Behörde das Scientific Executive Committee, das die wissenschaftlichen Belange und Fragen behandelt. Die Verwaltung und Planung wird Nancy Kelley (JD/MPP) übernehmen, mit Assistenz von Wilmer Hale.

Das Treffen am 9. und 10. Mai 2017 am New York Genome Center unter Federführung vom Center of Excellence for Engineering Biology brachte folgendes:

- Plan für die Projektdurchführung (Ablaufplan, Aktionsplan = roadmap) von GP-write.
- Forschungsrichtungen und notwendige technische Entwicklungen, aber auch Anforderungen für ethische, soziale und juristische Standards und Infrastruktur.
- Neue Pilotprojekte und Gründung eines entsprechenden Industriekonsortiums.

Ähnlich wie bei anderen großen Genom-Projekten wie HGP-read, Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE) und Synthetic Yeast Project (Sc2.0) wurde GP-write in einzelne Phasen aufgeteilt, mit Feststellung der Anforderungen an Finanzen, technische Hilfsmittel und Forschungsabschnitte in Meilensteinen.

Die früheren Projekte begannen meistens mit Pilot-Projekten. Für GP-write wurden etliche Pilotprojekte definiert, wobei festgelegt wurde, welche Hilfsmittel für fortgeschrittene biomedizinische Forschung und/oder biotechnologische Entwicklungen und Ausstattung zur Verfügung gestellt werden mußten.

Beispiel: Man benötigt menschliche Stammzellen (induced pluripotent stem cells - iPSCs), um Experimente zur Herstellung von menschlichen Zellen mit viel mehr Resistenz gegen Virenbefall durchführen zu können. Bei Erfolg könnte man endemische Viruserkrankungen, wie sie in der Vergangenheit eingetreten sind, besser bekämpfen, auch bestimmte Polio-Viren (SV40 contamination of the Sabin oral polio vaccine) und Vesivirus in der Genzyme Orphan Drug Production (Fermenter) in EU und USA.

Die Gesamtkosten für GP-write mögen bei 3 Milliarden US\$ liegen wie bei HGP-read.

Die Treffen im Oktober 2015 und Mai 2016 gehörten zu einer Reihe von Diskussionszirkeln in den letzten Jahren. Zuerst sprach man über Themen wie die Synthese von Genomen von Hefe und Bakterien und die Zukunft der Synthetischen Biologie.

Neuerdings dominieren Themen wie die Synthese großer Genome, die Bedeutung für Menschenbild, Gesundheitswesen und technische Ausrüstung. Man will einer neuen Generation fortschrittlicher Wissenschaftler den Weg ebnen bei gleichzeitiger Förderung öffentlicher Diskussionen über HGP-write. Ein Fernziel bei HGP-write ist die Synthese eines kompletten menschlichen Genoms. Das allgemeinere projektierte GP-write nutzt Genome Editing und die Methoden der synthetischen Biologie, um lebendige Systeme wie Bakterien besser zu verstehen, mittels DNA Editing zu verändern und zu testen. So verspricht man sich von GP-write ein echtes Verstehen des funktionalen Zusammenhangs zwischen

- der Abfolge der Nukleotide in den DNA-Abschnitten und
- ihren Auswirkungen auf Zellen und Organismus.

Zukunftsprojekt: Im Genom sind durch DNA-Editierung Änderungen vorzunehmen (Einfügen und/oder Entnehmen von DNA-Sequenzen), und das auch bei großen Genomen für Tiere und Pflanzen (large Giga-base (Gb) genomes) bis hin zum Menschen.

Die Anforderungen an Ausstattung mit Rechnern und Programmen sind sehr hoch. Die IT-Infrastruktur von GP-write ist ein offenes Netzwerk, bestehend aus den beteiligten Forschungszentren vieler wissenschaftlicher Disziplinen von etwa 40 Nationen.

Den Forschern werden leistungsfähigste Rechner und Programme, insbesondere Expertensysteme und Datenbanken, zur Verfügung gestellt zur Lösung schwieriger wissenschaftlicher Probleme. Es wird Programme geben, mit Hilfe derer man DNA-Stränge entwirft, im Rechner testet und dann "schreibt". Es wird eine Plattform geben, auf der sich Wissenschaftler aller Nationen und Disziplinen austauschen können. Dazu gehören Global Alliance for Genomics and Health, UCSC Genome Browser, Sanger Institute, Broad Institute, Beijing Genomics Institute, OpenHumans.org, Sage Bionetworks, Google Genomics, the Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering and Cloudera ...

Es sind in Zusammenarbeit mit dem Center of Excellence in Engineering Biology ethische, juristische, politische, soziale, religiöse ... Fragen in Zusammenhag mit GP-write abzuhandeln und die Öffentlichkeit zu informieren. Bisher haben bereits die Human Practices-Gruppe in SynBERC, JCVI und das Woodrow Wilson Center for International Scholars bei Fragen zur Synthetischen Biologie mit der Wissenschaftlergemeinschaft zusammengearbeitet, unterstützt von der Sloan Foundation.

Das Projekt GP-write sollte mit 100 Millionen US\$ starten. Es schließt HGP-write ein mit Genom-Editierung an menschlichen Zelllinien, aber auch anderen Organismen mit landwirtschaftlicher oder humanmedizinischer Bedeutung.

GP-write umfaßt u.a. DNA Synthese und Genome Editing. Dazu gehören auch Verstehen, Engineering und Testen von lebendigen Wesenseinheiten wie Einzellern. Die Synthetische Biologie mit Schreiben von DNA und Erstellen ganzer Genome bedeuten die Zukunft der

Biomedizin und Gentechnik und verheißen viel Gutes für die Humanmedizin.

Man will bei GP-write durch Synthese von Chromosomen neue Funktionsweisen, Strukturen und Entwicklungswege von Metazoen (also neue Formen des Metabolismus) erforschen.

Kleine Viren und bakterielle Genome werden vollständig synthetisch hergestellt. Organismen, die einer weitläufigen Genom-Editierung unterzogen worden sind, könnten die Machbarkeit und Nützlichkeit synthetischer Organismen beweisen.

Die ersten mittels der Synthetischen Biologie (also über Genom-Editierung) hergestellten Organismen sind Viren. Schon 2002 hat man den Poliovirus in seiner Gesamtheit synthetisch hergestellt, und seit 2003 weitere Viren und einfachste Genome.

2010 hat man ein bakterielles Genom (1.05 Mbp, Mycoplasma mit 1,05 Millionen Basenpaaren) synthetisch hergestellt als nahezu identische Kopie des natürlichen Genoms.

2013 ergab sich mittels Genom-Editierung ein synthetisch hergestelltes Genom mit der bis dahin größten Abweichung vom natürlichen Genom (bei E. coli mit etwa 4,7 Millionen Basenpaaren oder etwa 4,7 Mbp). Das ergab eine bedeutend größere Resistenz gegen Virenbefall, was bis 2015 weiter ausgearbeitet worden ist zu rE.coli 2.0.

Bei der Auswahl der total zu synthetisierenden Genome denkt man auch an das Genom des Menschen, wodurch GP-write in HGP-write übergeht. Vorher will man erforschen, wie sich gezielt durchgeführte Genomveränderungen auf den gesamten Organismus auswirken, wie man das klinisch anwenden kann in der Humanmedizin und die Ergebnisse auf andere Organismen mit anderen Genomen übertragen kann.

Bei der Komplettsynthese der menschlichen DNA mit ihren 3 Milliarden Basenpaaren würde man bei HGP-write sicher enorme Fortschritte machen, was man bei den aktuell laufenden Arbeiten für GP-write bei kleineren Genomen bereits feststellen kann.

DNA-Editierung und Genom-Editierung bis hin zur Synthese vollständiger Genome revolutionieren gerade die sich entwickelnde Synthetische Biologie (genome engineering).

Seit kurzer Zeit sind haploid menschliche Stammzellen verfügbar, die das Schreiben menschlicher Genome bedeutend vereinfachen könnten durch die geringere Komplexität des Genoms. Von den Säugetieren hat man bisher die Maus am besten erforscht und vermutlich wird man ihren Genom zuerst komplett synthetisch herstellen.

Für die Durchführung von GP-write und HGP-write werden Ablaufpläne (roadmaps) erstellt, die die Arbeiten für die ersten 3 bis 5 Jahre in Phasen einteilen, und wo man nach dem Erreichen von Meilensteinen (milestones) den Fortschritt der Arbeiten mißt, wie das auch bei HGP-read (HUGO), ENCODE und dem Synthetic Yeast Project geschehen ist (yeast = Hefe). Alle diese früheren Projekte begannen mit Pilotprojekten, wobei man sich zuerst auf einen Bruchteil des Genoms konzentriert hat, vielleicht in der Größenordnung von 1%.

Man hofft, daß in diesen 3 bis 5 Jahren die Technologie der Synthetischen Biologie so weit fortgeschritten ist, daß man sich nun dem gesamten menschlichen Genom zuwenden kann – wenn man sich entschließt, daß dieser Schritt wissenschaftlich, wirtschaftlich, juristisch und ethisch gerechtfertigt ist. Es könnte sich auch zeigen, daß man sich dazu entschließt, sich auf den gesamten Genom der Maus zu konzentrieren.

Bei HGP-write wählt man die Pilotprojekte danach aus, daß sie möglichst bald erbringen: Erfolge für die biomedizinische Forschung, Hilfsmittel und Verfahren der Synthetischen Biologie allgemein (biotech production) und sicherere therapeutische Stammzell-Plattformen. Z.B. kann die Verwendung von künstlich hergestellten pluripotente Stammzellen (induced pluripotent stem cells = iPSCs) dazu führen, daß sich Risiken und Kosten zur Herstellung von menschlichen Zellen, die gegen Virenbefall resistenter sind, bedeutend vermindern lassen. Es gibt sowohl in USA als auch in der EU bei den Produktionsverfahren zur Herstellung von Impfstoffen (vaccine) Risiken durch Virenbefall.

Ein Teilprojekt könnte Verfahren der Synthetischen Biologie verwenden, die bei dem Projekt zur Herstellung künstlicher Hefe (Synthetic Yeast Genome) entwickelt worden sind.

Es könnten auch neue wünschenswerte Eigenschaften dem menschlichen Genom mittels Genome Editing zugefügt werden in Richtung einer gentechnischen Verbesserung des Menschen (Human Enhancement).

Man könnte hier an eine sorgfältig ausgearbeitete Plattform für verbesserte menschliche Zellen denken, die jeweils für sich in Pilotprojekten entwickelt werden.

DNA-Editierung an menschlichen Zelllinien, die man aus solchen Plattformen ausgewählt hat, könnten das Risiko mindern, daß beim HGP-Projekt durch DNA-Editierung das erzeugte Genom Fehlfunktionen aufweist, und die Chancen dazu erhöhen, daß man dem neuen Genom wertvolle Eigenschaften zufügt wie größere Resistenz gegen Virenbefall, Krebs, Krankheiten und Alterungsprozesse.

Wenn man künstlich hergestellte pluripotente menschliche Stammzellen zur Herstellung menschlicher Organe verwendet, kann man die Anzahl der notwendigen Tierversuche mindern und Genauigkeit und Erfolgsquote beim Testen von Funktionen und Therapie erhöhen. Projekte dieser Art werden auf jeden Fall dazu führen, daß Forscher bessere Fortschritte bei Entwicklung und Testen innovativer Technologien zur Synthetischen Biologie erzielen können.

Gegenwärtig wäre der Versuch, den menschlichen Genom synthetisch herzustellen, viel zu teuer. Indem man bescheidenere Pilotprojekte startet, kann man im Laufe der Entwicklung die Kosten für die vielen Schritte und Technologien der Synthetischen Biologie laufend verringern. Man verspricht sich aber von den Pilotprojekten nicht nur eine weitere Kostensenkung wie beim Verlauf von HGP-read, sondern enorme Fortschritte in der Humanmedizin zur klinischen Anwendung.

Man wird mit einer finanziellen Ausstattung von 100 Millionen US\$ beginnen.

Für kleine Pilotprojekte wurden schon 40 Millionen US\$ gespendet (für Studien der Synthetischen Biologie an Mikroben und Mäusen).

Roadmap (Fahrplan, Ablaufplan oder Aktionsplan) für GP/HGP-write:

2016-2020: Maximale Anstrengungen der internationalen Wissenschaftler-Gemeinde zur Entwicklung der notwendigen Technologien für Entwurf, Testen am Rechner und Schreiben von Genomen für E. coli, Hefe und Säugetierzellen. Bearbeitung von Pilotprojekten, die die Synthese großer Genome zum Ziel haben. Entwicklung von gentechnisch zugeschnittenen Pflanzen und von Verfahren zu Diagnostik und Therapie in der Humanmedizin. Abstimmung mit öffentlichen Interessen.

2020-2025: Weitere Definition von Pilotprojekten für die Höherentwicklung der für Synthetische Biologie notwendigen Technologie mit dem Ziel, Kosten beliebiger Art zu senken bei steigender Leistungsfähigkeit aller Maschinen und Verfahrensystem. Übergang zu Projekten mit dem Ziel, den Genom von Nutzpflanzen, Säugetieren und Menschen zu synthetisieren mit Übergang zur industriellen Nutzung und zu klinischen Tests in der Human-Medizin.

Das Management von HGP-write erfordert sehr viel internationale und interdisziplinäre Zusammenarbeit. Es ist für die Akzeptanz von HGP-write von Vorteil, die Bevölkerung gut zu informieren und teilnehmen zu lassen. Steuerung und Verwaltung von HGP-write und Information der Öffentlichkeit liegen verantwortlich bei Barbara Evans, Todd Kuiken und Jeantine Lunshof.

Für das Projekt wurde von Anfang an größte Offenheit und Öffentlichkeitsarbeit festgelegt und angestrebt: Federführend dafür ist das dafür neu gegründete The Center of Excellence for Engineering Biology (Webseite: [www.gpwrite.org](http://www.gpwrite.org)).

Für Kontakte: Nancy J Kelley unter [info@engineeringbiologycenter.org](mailto:info@engineeringbiologycenter.org).

Man erhofft sich vom DNA-Schreiben im Rahmen von GP-write einen Schub in Forschung und Entwicklung bei

- neuen Therapien, Impfstoffen, Materialien, Energiequellen, Krankheitsursachen, Ernährung ...,
  - kommerzieller Entwicklung von Analysen, Entwurf, Synthese und Zusammenbau von Genomen,
  - neuen Technologien zur Klassifizierung von Phänotypen und
  - vor allem für die biomedizinische Forschung,
- was weit mehr ist als beim Projekt HUGO.



Weitere Spezifizierung:

- Entwicklung von Rechnern und entsprechender Software zur genau geplanten und gezielt durchgeführten Veränderung beliebiger Genome, zusammen mit dem virtuellen Erstellen des neuen Genoms am Rechner und seines Austestens, bevor man den Genom wirklich real erstellt.
- Statistiken zur Erfassung von Phänotypen bei beliebigen Zellkulturen, die die genaue Analyse und Klassifizierung der Ergebnisse des DNA-Schreibens überschaubar machen, in Hinsicht auf Variationen und unbekannte Eigenschaften.
- Billigere und genauere DNA-Synthese und DNA-Zusammenbau für Teile von Genomen und auch von ganzen Genomen.
- Verbesserte Genome Editing-Techniken und Zusammenbauverfahren.
- Gezielte Anlieferung an bestimmte Zelltypen oder Metazoen.
- Man will verstehen, was die DNA-Sequenzen im Genom wirklich bewirken, z.B. in Sicht auf Eigenschaften des Organismus und seines Phänotyps.
- Es sollen verbessert werden: Qualität der Werkzeuge für DNA-Schreiben, die Methoden für Genom-Zusammenbau, Verfahren zur Automatisierung, Künstliche Intelligenz (artificial intelligence), Standards und Verfahren zur optimalen Handhabung und Verwaltung der großen Datenmengen.
- Erhebliche Verminderung aller Kosten im Umfeld von DNA-Schreiben, Erstellen neuer Genome (editing new genomes) und Herstellung von DNA in großen Mengen.
- Förderung von Entwicklung und Kommerzialisierung von neuen verwandten Technologien.
- Um die Akzeptanz in der breiten Öffentlichkeit zu erhöhen, sind die Forschungsergebnisse hinreichend publik zu machen, besonders im Internet.
- Die ethischen, juristischen und gesellschaftlichen Auswirkungen von GP-write sind sorgfältig zu diskutieren.

•

Für die ersten Forschungen stellte Jef Boeke fest: „Wir wollen keine Armee von Klonen züchten oder eine neue Ära der Eugenik starten.“ Das Ziel ist also vorerst die sorgfältige Erarbeitung der wissenschaftlichen Grundlagen und technischen Voraussetzungen für das künstliche Erstellen einfachster Genome von Mikroorganismen. Das wurde bezeichnet als Genome Project-write oder GP-write.

Die Vorgabe ist also: Bevor man in etlichen Jahrzehnten mit HGP-write beginnt, ist zuerst das notwendige Fachwissen und die notwendige Technologie im Rahmen von GP-write bei Mikroorganismen, Mikroben und anderen Organismen bis hin zu Mäusen zu erarbeiten.

Zur besseren internationalen Akklamation wurde das Projekt geändert von HGP-write in GP-write, vorerst besonders bezogen auf Mikroorganismen, obwohl die Anwendung der neu gewonnenen Ergebnisse auf HGP-write in langzeitlicher Sicht immer im Raume stehen sollte. Wie es sich für ein wissenschaftliches Projekt gehört, will man bei GP-write über Jahrzehnte sehr sorgfältig vorgehen, angefangen bei einfachsten Organismen, und dabei will man auch immer die pragmatische Seite beachten, nämlich inwieweit die Forschungsergebnisse allgemein biologisch und auch medizinisch nutzbar sind bis hin zur Human-Medizin.

Vor allem ist man bei GP-write daran interessiert, bei der Erforschung neuer technischer Verfahren für DNA Synthese, Genome Editing und Testen von DNA-Veränderungen die Kosten zu senken. Bei GP-write will man Technologien für Genome Editing und Synthese von Genomen in Zelllinien studieren, und zwar von Mikroorganismen über Pflanzen bis hin zu einfachen Säugetieren.

Man erhofft sich von GP-write wichtige neue Erkenntnisse über den Einfluß der Nukleotidsequenzen in der DNA auf physiologische Eigenschaften und funktionales Verhalten von Zellen, und zwar zuerst in Mikroorganismen. Aus pragmatischer Sicht will man gleichzeitig erforschen, wie sich die neuen Erkenntnisse dafür verwenden lassen, in der Humanmedizin billigere und effektivere therapeutische Behandlungen bei mehr Sicherheit für

die Patienten zu erreichen. Weiterhin verspricht man sich zahlreiche kommerzielle Anwendungen der neuen Technologien für Landwirtschaft, Gesundheitswesen und Biologie. Wie man bei HGP-read gesehen hat, können im Verlauf der Forschung über etliche Jahre die technischen Verfahren sehr viel effektiver und billiger werden, und genau das erhofft man sich auch bei GP-write, z.B. für Analyse, Entwurf, Synthese, Zusammenbau und Testverfahren von neuen Genomen. Man will alle die damit verbundenen Verfahren effektiver, billiger und leichter erreichbar machen. Bei HGP-write will man menschliche DNA künstlich erschaffen. Auch wenn das menschliche Genom seit 2004 offiziell als entschlüsselt gilt, gibt es viele offene Fragen. Seit Jahren versuchen Wissenschaftler, die Gesamtheit der Aufgaben einzelner Gene zu erfahren, um eines Tages Erbkrankheiten besser heilen oder Krebsbildung besser verstehen zu können.

Bei ethisch orientierten Diskussionen ist zu bedenken: Ein tieferes Verständnis unserer Gene könnte unser Leben verbessern. HGP-write wird über die Jahrzehnte mehr als 2,5 Milliarden Euro kosten. Bei HGP-write will man erreichen, die Kosten für das Herstellen künstlicher Genome um das 1000-fache zu reduzieren.

George Church schnitt 2013 mittels der Crispr-Cas9-Technik etliche Gene des seit 10000 Jahren ausgestorbenen Wollhaarmammuts aus, um sie anschließend in die Zellen von Elefanten einzusetzen. Church meint, daß es möglich sein werde, das ausgestorbene Mammut zu rekonstruieren. Ferner meint Church, dass es mit Hilfe von Genom Editing eines Tages möglich sein werde, den Neandertaler wiederzubeleben, indem man dessen Genom in die Eizelle einer Menschenfrau einpflanzt.

Das Projekt HGP-read brachte zwar die Kenntnis über die Abfolge der Nukleotide, der Bausteine der DNA, aber man lernte eben nur wenig über die Bedeutung der Gene und was sie tatsächlich im Organismus bewirken.

Ernst Hafen, Molekularbiologe an der Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) in Zürich: „Ich halte es prinzipiell für möglich, dass es Church und seinen Leuten gelingt, ein menschliches Genom künstlich herzustellen. Aber verstehen werden sie es deshalb noch lange nicht“. Das bloße Schreiben von DNA, helfe nur dann weiter, wenn man den Text – also die Sprache und die Grammatik der DNA – auch verstehen könne. Nur so könnte man irgendwann ein menschliches Genom herstellen, in dem die Anlagen zu Erbkrankheiten entfernt werden. Auf Basis dieser Forschung könnten neue Medikamente entwickelt werden. Die Forscher hoffen, Mikroorganismen zu züchten, die resistent gegenüber bestimmten Viren sind. Auch ist es vorstellbar, Organe von Schweinen gentechnisch so zu verändern, dass sie in den menschlichen Körper transplantiert und dann auch akzeptiert werden.

Andrew Hessel, Research Scientist bei Autodesk und einer der Projektführer bei GP-write, hat 250000 US\$ von Autodesk erhalten für Anfangsplanungen und Start von GP-write. Dafür werden aber noch weitere Geldmittel benötigt.

Das Jahr des Starts von HGP-write ist 2017, bei einer finanziellen Ausstattung mit 100 Millionen US\$. Diese liegen aber noch nicht vor und man hofft darum auf Spenden aus öffentlichen Kassen und privatem Bereich, von Philanthropen, von Industrie und akademischen Quellen, und das aus aller Welt.

GP-write wurde schon 2016 gestartet, um 25 Jahre nach dem Beginn von HGP-read. Man hofft darauf, daß dadurch die Entstehung einer neuen Generation von wißbegierigen Forschern gefördert wird. In einem Weißbuch (White Paper) wurden Ziele von GP-write genannt. Man will nicht nur unser Verstehen über Genome Editing vertiefen, sondern es wird auch viel Wert gelegt auf die Entwicklung von Technologien, um ganz pragmatisch bei niederen Kosten und größerer Qualität bei DNA-Synthese, DNA-Zusammensetzung in Zellen, Testen von vielen DNA-Sequenzen mit geringen Variationen erfolgreicher zu arbeiten. Auf der Webseite von Center of Excellence for Engineering Biology kann dieses White Paper abgefragt werden. 2016 haben fast 200 Wissenschaftler von über 100 Institutionen bzw. Firmen von 14 Nationen ihr Interesse an GP-write bekundet und etliche Nationen wollen sich finanziell daran beteiligen.

Die Agenda umfaßt Diskussionen über Roadmaps für GP-write, z.B. wissenschaftliche Ausrichtung und Ziele, Entwicklung benötigter Technologien, Behandlung ethischer, juristischer und gesellschaftlicher Auswirkungen ...

Besondere Schwerpunkte in der wissenschaftlichen Diskussion sind Definition und Diskussion neuer Pilotprojekte und die Gründung eines geeigneten Industriekonsortiums. GP-write befaßt sich vor allem mit Schreiben, Editieren und Zusammenbau großer Genome und man erhofft ähnlich wie bei HGP-read eine große Menge an neuen Erkenntnissen über den Zusammenhang zwischen

- der Abfolge der Nukleotidbasen in der DNA und
- ihren physiologischen Auswirkungen und Folgen für den Organismus.

Man erhofft sich davon die Entwicklung von sichereren, billigeren und effektiveren therapeutischen Maßnahmen in der Humanmedizin und bei Anwendungen wie Energieerzeugung, landwirtschaftlichen Nutzpflanzen, Gesundheitswesen, Chemikalien und Bioremediation, ferner bei der kommerziellen Entwicklung von Verfahren zur Analyse neuer Genome, zu ihrem Entwurf, ihrem Zusammenbau und bei den benötigten Testverfahren, besonders in der Richtung, daß diese immer leistungsfähiger, billiger und schneller werden und von jedermann verwendet werden können.

Man will beim Sc2.0-Projekt Chromosomen für Hefe synthetisch herstellen und das Erbgut dieser Hefe einer künstlichen Evolution unterwerfen. Alle Gene, die nicht essentiell für das Überleben der Hefe sind, werden bei der Neusynthese für eine spätere Eliminierung vorgemerkt. Dazu erhalten sie eine Bindungsstelle für das Enzym Cre-Rekombinase, welches Sequenzen herausschneidet und die losen Enden der DNA-Stränge wieder verbinden kann. Dieser Vorgang (Rekombination genannt) kann einzelne Gene vollständig entfernen oder längere Abschnitte der Chromosomen an andere Positionen verschieben.

Die Cre-Rekombinase kann nach Belieben angeschaltet werden, aber ihre Wirkung bleibt vollständig dem Zufall überlassen. Das Ergebnis ist ein beschleunigter und zufälliger Evolutionsprozess, an dessen Ende eine drastische Verkleinerung oder sogar grundlegende Neuordnung des Genoms stehen könnte. Ein Vergleich der neu entstandenen Varianten mit dem natürlichen Erbgut soll dann neue Einblicke ermöglichen, sowohl über die Funktion und Aufbau des Genoms als auch über den Ablauf der natürlichen Evolution.

Man will einen Hefe-Stamm züchten, der alle synthetischen Chromosomen in sich vereinigt.

Bislang beschränkte sich der Austausch auf einzelne Chromosomen. Nur ein einziger Stamm enthält bereits zwei synthetische Versionen (plus ein halbfertiges Chromosom).

Das Projekt Sc2.0 weckt bei manchen Forschern die Lust auf mehr. George Church, der mit dem Projekt HGP-write die Synthese des menschlichen Genoms anstrebt, hält radikalere Eingriffe in das Erbgut für möglich, und Paul Freemont, Ko-Direktor eines Zentrums für Synthetische Biologie in London, sagt bereits voraus, dass das natürliche Genom nur eine von vielen Optionen sein könnte.

Tatsächlich hat die Hefe bislang alle Manipulationen problemlos überstanden. Dies stützt die Hypothese, dass das Genom einem Bauplan gleicht, der in weiten Teilen verändert und angepasst werden kann. Wenn sich dies bewahrheitet, ist das synthetische Genom nur der erste Schritt, aus dem in vielen Jahren oder Jahrzehnten ein synthetischer Organismus entstehen könnte.

Ein dritter Eingriff erfolgt bereits im Hinblick auf eine spätere praktische Anwendung, den Einbau künstlicher Aminosäuren. Voraussetzung dafür ist eine freie Stelle im genetischen Code, die am einfachsten durch den Wegfall eines Stopp-Codons erzeugt werden kann. Drei redundante Stopp-Codons signalisieren im natürlichen Code den Abbruch der Protein-Herstellung, und eines davon soll nun vollständig aus dem Hefe-Genom entfernt werden. Wenn dieses Codon mit einer künstlichen Aminosäure verknüpft wird, wären Enzyme mit neuen Eigenschaften denkbar.

Mit dem Genome Project-write (GP-write) will man für ein tieferes Verständnis gezielte Änderungen an den Chromosomen eines Genoms anbringen und die Auswirkung davon testen (Gentechnik mit Konstruktion und Testen auch von großen Genomen bis hin zum menschlichen Genom).

Anders als bei der Entwicklung der Nuklearwaffen im 2. Weltkrieg, wo extreme Geheimhaltung oberstes Gebot gewesen ist, will man bei GP-write für alle Staaten offen sein mit vielen wissenschaftlichen Spitzenkräften aus vielen wissenschaftlichen Disziplinen.

Es stehen so pragmatische Aspekte im Vordergrund wie

- Reduktion der Kosten für gentechnische Experimente (Konstruktion und Testen großer Genome, einschließlich das des Menschen) bei Zelllinien vorerst über 10 Jahre,
- Entwicklung neuer Technologien und neuer technischer Apparaturen,
- Ausarbeitung der ethischen Richtlinien für Genome Engineering und
- Anwendung der Forschungsergebnisse und Technologien im Bereich der Human-Medizin.

HGP-write wird begleitet von dem Projekt ELSI zur Ausarbeitung der Vorgaben für das Arbeiten an menschlichen Genomen aus ethischer, juristischer und Sozialer Sicht (ELSI = ethical, legal and social implications of the HGP-write).

Gegenwärtig gibt es noch etliche Restriktionen bei den Arbeiten für HGP-write. GP/HGP-write wird als interdisziplinäres und internationales Projekt geführt von Biologen, Chemikern, Softwarespezialisten mit mikrobiologischer Erfahrung, Sozialwissenschaftlern, Ethikern, Juristen ...

Man verspricht sich von HGP-write großen Nutzen für das persönliche, praktische Leben der Menschen mit Lebensverlängerung, Verminderung der Anfälligkeit gegen Krankheiten und Altersprozesse, Förderung allgemeiner Volksgesundheit ..., was die Finanzausgaben für die öffentliche Volksgesundheit sehr mindern könnte.

Beispiele:

- Herstellung künstlicher Organe für die Transplantation
- Zelllinien gegen Virenbefall immunisieren
- Einbau von Resistenz gegen Krebs in neue therapeutische Zelllinien
- Herstellung von viel besseren Impfstoffen.

Man will die Synthetische Biologie dazu einsetzen, neue Therapien in der Human-Medizin zu entwickeln, auch neue Medikamente und Impfstoffe gegen Viren, neue Verfahren zur Energiegewinnung und gentechnisch nach Plan hergestellte Agrarpflanzen, und dabei werden nicht nur neue wissenschaftliche Kenntnisse gewonnen, sondern es wird auch laufend das zur Verfügung stehende technische Gerät verbessert.

Das soll für die biomedizinische Forschung viele Vorteile bringen wie z.B.:

- Sehr leistungsfähige Rechner und Programme, mit deren Hilfe man Genome entwerfen und auch sofort am Rechner austesten kann, bevor man mit dem Schreiben der DNA beginnt.
- Sammlung von Phänotypen für Organismen in Relation zu ihrem Genom, so daß man beim Testen der vom Rechner vorgeschlagenen Genome die Auswirkungen der DNA-Änderungen am Bildschirm verfolgen kann. Man benötigt eine beliebig große Menge an Klassifizierungen von DNA-Änderungen. Gen-Veränderungen mögen zu Eigenschaften der Organismen führen, die noch unbekannt sind.
- Berechnung, Herstellung und Testen von DNA-Sequenzen für immer höhere Organismen müssen immer besser und billiger werden.
- DNA Engineering ist ein wichtiger Teil der Synthetischen Biologie, aber man will die Genome auch von Organismen wie E. coli und Hefe komplett synthetisch herstellen, wobei aber die Endprodukte immer nur Variationen ihrer natürlichen Vorbilder sein werden.
- Die Versuche werden mit Zellkulturen von vielen vielzelligen Organismen (Metazoen) gemacht, was die Kosten für die Experimente minimiert und dem Tierschutz dient.
- Vor dem Treffen am 10.5.2016 wurde schon von OpenHumans.org am 26.4.2016 festgesetzt, daß die Verwendung menschlicher Zellen die Zustimmung von Institutional Review Board (IRB) erfordert, um menschliche Versuchspersonen vor unerlaubten Veröffentlichungen und Zugriffen auf ihre Daten zu schützen.
- GP-write dient der Erforschung beliebiger Genome, auch von denen des Menschen. GP-write soll in erster Linie die Kosten senken für die gentechnische Herstellung von Agrarpflanzen und die Herstellung von Arzneimitteln für die ärmsten Menschen der Erde.

- Man benötigt menschliche Zellen, um zu testen, wie gezielte DNA-Veränderungen ihre Resistenz gegenüber Virenbefall erhöhen.
- Bisher hat man virale und bakterielle Genome komplett synthetisch hergestellt.
- Jef Boeke (NYU) hat beim Synthetic Yeast Project das 12Mb genome of *Saccharomyces cerevisiae* (normale Backhefe) hergestellt. Dieses Projekt Dubbed Sc2.0 wurde begleitet von Forschern von USA, UK, Australien, Frankreich, Deutschland, Singapur and China mit Fertigstellung im Jahr 2017.
- Neuere technologische Fortschritte wie standartisierte Genom-Partien, Synthese vollständiger Genome und CRISPR/Cas9 Genome Editing revolutionieren gegenwärtig die Synthetische Biologie, aber man weiß noch nicht, inwieweit sie erfolgreich angewendet werden können.
- Die neue Technologie CRISPR/Cas9 mit ihrer Anwendungsmöglichkeit auf menschliche Spermien-, Eizellen und embryonale Zellen (germ-line gene editing) hat die Ausarbeitung ethischer Richtlinien erzwungen.

Für die Diskussion anstehender Ziele, Probleme und Fragen um GP-write finden seit einigen Jahren Treffen statt von Biologen, Chemikern, Computerspezialisten auf dem Fachgebiet der Biologie, Ingenieuren, Socialwissenschaftlern und Ethikern. Es werden auch im Rahmen von ELSI ethische, juristische und soziale Belange von GW-write diskutiert (ELSI = Ethical, Legal and Social Implications).

Beim Treffen am 10.5.2016 in Boston waren 325 Leute aus aller Welt eingeladen – der Raum für das Treffen faßte aber nur 135 Menschen. Alle Arbeiten um GP-write sollen völlig transparent für die Öffentlichkeit verlaufen. Mit großem Nachdruck halt man sich an die Vorgabe, daß ein Projekt mit derartig großer moralischer Relevanz nicht hinter verschlossenen Türen diskutiert werden soll. Um eine breite öffentliche Diskussion über GP-write zu erreichen, gab es Präsenz von Medienvertretern vor Ort, aktuelle Videoübertragung der Tagung, Bereitstellung einer Website ...

Der Tagungsreport wurde veröffentlicht in Science am 2.6.2016.

Das nächste Treffen war am 17.5.2017 in New York und wurde hier schon beschrieben.

GP-write erfordert in der Durchführung eine solide Kenntnis von Biochemie, Molekularbiologie und Gentechnik. Die genetischen Instruktionen der DNA findet man in den Nukleotiden in den speziellen Sequenzen von Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T), wodurch die genetisch-biologische Information (Erbgut eines Organismus) definiert wird. Das Genom des Menschen besitzt etwa 3 Milliarden Basenpaare.

Wissenschaftler sollen Computerprogramme entwickeln, mit deren Hilfe sie den genetischen Code (die Erbinformation) für bestehende Organismen umschreiben bzw. für völlig neue biologische Systeme ganz neu konstruieren können.

Man erzeugt eine DNA mit Hilfe von DNA-Syntheseverfahren, die in den letzten Jahrzehnten entwickelt und laufend verbessert worden sind, und zwar kann man schon heute DNA-Moleküle beliebiger Größe synthetisch herstellen. Mit Verfahren der Synthetischen Biologie kann man Gene gezielt verändern, z.B. um die Genexpression besser erforschen zu können.

### **Geplante oder schon laufende Forschungsprojekte für GP-write**

Sehr sichere menschliche Zelllinien (ultrasafe human cell lines)

Forscher: Jef Boeke, Farren Isaacs, Marc Lajoie, Nili Ostrov

Für HGP-write benötigt man menschliche Zelllinien als Ausgangspunkt für Synthetische Biologie am menschlichen Genom. Auf den Chromosomen gibt es weite Bereiche, die keine Gene definieren und deren Funktion man heute noch nicht verstanden hat.

Vorläufiges Ziel: Es reicht, wenn man um 1% des Genoms gentechnisch verändert.

Es sind auf einer Plattform sehr sichere menschliche Zelllinien zur Verfügung zu stellen, für biomedizinische Anwendungen, von der Produktion synthetischer Zellen bis zu ihrem Einsatz bei klinisch-therapeutischen Anwendungen.

Sehr sichere Zelllinien haben eine große philanthropische Bedeutung für Pharmazie, Impfstoffe und biotechnologische Firmen:

- Virus-resistente Zelllinien widerstehen Virenbefall durch Kodon/tRNA Recoding.
- Prion-resistente Zelllinien widerstehen Prionen durch Recoding des Genoms.
- Sehr leistungsfähige DNA-Reparatursysteme.
- Gezielte gentechnische Veränderung menschlicher Zellen, um sie gegen Virenbefall und schädliche Genmutationen resistenter zu machen.

#### Synthese prototropischer Säugetier-Genome

Forscher: Pam Silver, Harris H. Wang

Chronische Mangelernährung ist eine Herausforderung für das Gesundheitswesen in aller Welt und eine Ursache für viele systematische Mangelerscheinungen, für frühe Sterblichkeit und schlechte wirtschaftliche Verhältnisse, die besonders Kinder, aber auch Erwachsene in Entwicklungsländern betrifft.

Bakterien können bei ausreichender Versorgung mit Zucker und einfachen Substanzen wie Wasser und Kohlendioxid alles erzeugen, was sie brauchen.

Menschen sind von ihrem Metabolismus her darauf angewiesen, komplexere Biomoleküle in ausreichender Menge und Vielfalt zu sich zu nehmen. Menschen können 9 von 20 Aminosäuren in ihrem Körper nicht synthetisieren. Weiterhin gibt es 10 lebenswichtige Vitamine, die der Mensch nicht in seinem Körper erzeugen kann, und weiterhin gibt es viele Vitamine, die der menschliche Körper nicht in ausreichender Menge produzieren kann. Daraus herrührende Mangelernährung könnte durch eine geeignete gentechnische Anpassung des menschlichen Genoms verhindert werden. Inzwischen kennt man die körpereigenen Verfahren zur Herstellung (Biosynthese) von lebenswichtigen Aminosäuren und Vitaminen sowie die verantwortlichen Gene.

Die Kenntnisse für die gezielte gentechnische Verbesserung des menschlichen Genoms zur Beseitigung der Fehlleistungen menschlicher Zellen kann man zu Anfang durch Studien an Zelllinien erhalten, insbesondere an Stammzellen in der Petrischale.

Es ist denkbar, menschliche Zellen mit Baueinheiten zur Photosynthese von Algen und Pflanzen zu versehen, damit sie bei Sonnenlicht benötigte Biomoleküle synthetisieren können. Das wären dann phototropische menschliche Zellen. Diese könnten nicht nur Mangelernährung verhindern, sondern auch unser Verständnis darüber bereichern, welche biochemischen Substanzen der Körper von Säugetieren benötigt, wie die Zelldifferentiation abläuft und wie die Ernährung auf Alterungsprozesse Einfluß nimmt. Solche gentechnisch veränderten, phototropischen Zellen wären auch besser für weitere Studien geeignet.

Andere Pilotprojekte für HGP-write könnten sein: Ermittlung von geeigneten Stellen auf den Chromosomen für Einfügung oder Wegnahme bzw. Hinzufügung weiterer Chromosomen.

Um die menschlichen Zellen so weit aufzurüsten, daß sie alle lebenswichtigen Aminosäuren, Vitamine usw. selber erzeugen können, wird man voraussichtlich mehr als 200 kb DNA synthetisieren müssen, um etwa 0,1% des menschlichen Genoms.

#### Erforschung der Struktur, Funktion und Inhalt der Chromosomen

Forscher: Farren Isaacs, Jasper Rine, Ting Wu

Wichtig ist vorerst die Beschränkung auf Genome oder Genomfragmente mit weniger als 30 Millionen Basenpaaren, was die Aufmerksamkeit richtet auf Mikroben und Teile von Genomen von anderen Spezies mit folgenden Zielen:

- Fragen zur Sicherheit und zum Inhalt: Können wir verlässliche Werkzeuge bauen, die wirksam verhindern, daß ein synthetisches Genom sich mit einem natürlichen Genom verbindet ?

- Was können wir lernen über den Einfluß der DNA-Sequenzen auf die Struktur von Chromatin und Chromosomen ?

Die synthetisch erzeugten Hefe- und E.coli-Genome können eine wichtige Rolle spielen.

Man hat in den USA bereits große Flächen mit gentechnisch veränderten Agrarpflanzen wie Mais, Sojabohnen und Baumwolle bepflanzt und Hybridisierungen mit natürlichen Pflanzen festgestellt. Es sollte ein Forschungsziel sein, zu ermitteln, wie man bewirken kann, daß Hybride nicht überleben. Hier könnten die bereits erfolgten Versuche mit Drosophila-Genomen Ideen liefern, ebenso das Projekt Sc2.0.

Wichtig ist, daß die technische Ausrüstung bedeutend verbessert wird. In vieler Hinsicht ist man z.Z. noch blind gegenüber den Mikrostrukturen, weil die Mikroskope noch nicht hinreichend leistungsfähig sind. Aber die Drosophila-Chromosomen sind von Natur aus so groß, daß man bisher bereits schon sehen konnte, wie die Chromatinstruktur durch die entsprechenden DNA-Sequenzen bestimmt wird. Diese Chromosomen sind also für gentechnische Veränderungen und Beobachtung ihrer Folgen besonders geeignet.

Synthetische Herstellung von menschlichen Organersatzern und Berücksichtigung der Variabilität der menschlichen Genome

Forscher: Adam Arkin, George Church, Jennifer Lewis, Elaine Lim

Zahlreiche GWAS-Studien und Studien zur statistischen Verteilung menschlicher Genome-Variationen zeigen Korrelationen mit menschlichen Phänotypen, Krankheiten, Alterungsprozeß ... Natürliche Variationen von Genomen können wichtige Einblicke liefern für metabolische Prozesse, für medizinische Behandlung und benötigte technische Ausrüstung. Mit Genom-Editierung könnte man mehr über alle Gene erfahren und den Einfluß der Variationen bei Genomen. Man könnte eine Datenbank (Plattform) einrichten, die zeigt, wie Menschen mit den unterschiedlichsten genetischen und chromosomalen Strukturen spezifisch für ihren Fall am besten z.B. mit Medikamenten behandelt werden. An einer solchen Plattform könnten pharmazeutische Firmen sehr interessiert sein z.B. in Bezug auf chemische, mikrobiologische, virale oder sonstige Ausrüstung.

The Seven Signals und 1576 Transcription Factor Toolboxes: Für Therapien sind Chromosomenfehler in Zellen zu beheben (Reprogramming Cells to Enable Therapies)

Forscher: Liam Holt and Alex Ng

Die sehr sicheren Zell-Linien für HGP-write erzeugt man gerne in einem induzierten pluripotenten Zustand, weil sich die menschlichen pluripotenten Zellen in jede beliebige Zelle entwickeln können, wodurch für HGP-write sehr viel an wissenschaftlichem Verstehen, kommerzieller Anwendung und Therapie gewonnen werden kann. Es ist von großem Vorteil, die Entwicklung der pluripotenten Zellen in beliebige andere Zellen genau steuern zu können. Die erstaunliche Vielfalt von Zellen und Organstrukturen im menschlichen Körper wird hauptsächlich bewirkt durch die Aktionen von 7 Steuerungssignalen: Hedgehog, Wnt, TGF- $\beta$ , receptor tyrosine kinase, Notch, JAK/STAT and nuclear hormone pathways.

Diese Entwicklungspfade werden über viele Kombinationen und zeitliche Muster aktiviert und steuern die Differentiation der Stammzellen in die Hunderte von Zelltypen des Menschen während der Entwicklung des Embryos. Diese Entwicklungspfade (pathways) können eine verzweigte, baumartige Struktur haben, mit vielen Zweigen zur Informationsaufnahme, was weitergeleitet wird zum Stamm, der die Signale auswertet und zu vielen Genen (Wurzeln) weiterleitet, was zu Hunderten von Spezifizierungen von Transkription und biologischen Zelländerungen führen kann. Mit diesem Projekt kann man Kenntnisse und Werkzeuge für die künstliche Kontrolle der Zellentwicklung erarbeiten. Von einer genauen Kontrolle der Zelldifferentiation verspricht man sich einen großen Schritt in Richtung Zelltherapie, tissue replacement oder sogar Organtransplantationen entweder mit patient-derived iPS cells (induced pluripotent stem cells - iPSCs) oder ultrasafe HGP-write cells.

Eine neue Generation von künstlichen menschlichen Chromosomen

Forscher: Mark Budde, Lacramioara Bintu, Alina Chan, Iain Cheeseman, Michael Elowitz, John Glass, Vladimir Larionov, Nicholas Lee, Leslie Mitchell, Pamela Silver, Jeffrey Way

Schon seit den 1990er Jahren haben Forscher versucht, künstliche menschliche Chromosomen (human artificial chromosomes = HACs) herzustellen, um die virenbasierten Vektoren bei Säugetierzellen voll auszureizen zu können.

Man vermutet, daß mit HACs möglich sein wird:

- Klonen von Zellen mit Chromosomen auch mit Millionen Basenpaaren,
- Kontrolle der Anzahl der Kopiervorgänge,
- langzeitliche Genexpression,
- Verhinderung von antiviralen Reaktionen und

- Entwicklung von Gastchromosomen, die Zellen gegen Mutationen und Einfügungen von DNA-Abschnitten weniger anfällig machen.

-

Ein ideales HAC sollte folgende Eigenschaften haben:

- Es kann leicht zwischen verschiedenen Säugetier-Zelllinien und auch von Hefe übertragen werden.
- Es kann nach Wunsch deaktiviert werden.
- Es besitzt multiple orthogonal integration sites.
- Es erlaubt (epigenetic) Regulierung bei Transkriptionsfaktoren und Chromatin-Modifizierern.

Die z.Z. besten HACs können in Zelllinien für Monate bestehen und wurden gezielt verändert in Zellen von Eierstöcken von chinesischen Hamstern (Chinese hamster ovary = CHO), indem man CHO-ortsspezifische Rekombination verwendete; interessante Gene und Genomteile können in eine einzelne loxP-Site in diesen HACs geladen werden.

Diese HACs können aber nicht in Bakterien oder Hefezellen manipuliert werden.

Das Laden von Genen und Verbringen der veränderten HACs in menschliche Zellen für Funktionsstudien via microcell-mediated chromosome transfer (MMCT) benötigt Monate und erfordert eine Fachkenntnis, die man selten in Labors findet, die nicht bei der Erfindung der HACs beteiligt waren. Diese Vorgänge können erheblich beschleunigt werden, wenn man HACs in Hefezellen einbringt und weiterentwickelt zu deren künstlichen Chromosomen (yeast artificial chromosomes = YACs).

Seit den 1980er Jahren sind tatsächlich operable YACs verfügbar für bequeme Manipulation unter Verwendung konventioneller Klonierungsprotokolle. YACs sind in Hunderten von Studien verwendet worden, wobei man sogar Teile menschlicher Chromosomen in YAC-transgene Mauszellen verbracht hat. Damit hat man auf biosynthetischem Wege Zellentwicklungen bewirkt, die außerhalb der normalen genomdefinierten Entwicklung liegen. Weitere Verbesserungen an HACs könnten das Feld der Synthetischen Biologie bei Säugetierzellen sehr bereichern, besonders in Hinsicht auf den Entwurf neuer, künstlicher Chromosomen.

Die o.g. Autoren haben entworfen und getestet synthetische menschliche Chromosomen mit künstlichen Centromeren und Telomeren, auch mit Fähigkeiten zur Genexpression. Diese Versuche haben die Möglichkeiten von komplexer DNA-Synthese erweitert.

Weitere Forschungen finden statt, besonders im Umfeld der Centromere von Säugetierzellen. Vieles deutet darauf hin, daß die Anwesenheit einer Centromere in Kombination mit einem bestimmten centromerischen Protein signifikant Expression und Beibehaltung (retention rate) von einer HAC in menschlichen Zellen verstärkt. Die weiteren Arbeiten an und mit HAC gelten ihrer Anwendung auf große Säugetiergenome, um z.B. irgendwann Zellentwicklung und Interaktionen zwischen Zellen kontrollieren zu können. Die Hoffnung geht dahin, ein leistungsfähiges Werkzeug der Nukleotid-Chemie zu entwickeln, das benutzerfreundlich und stabil ist und an andere Institute abgegeben werden kann, mit einem großen Anwendungspotential bei Diversifikation und Erzeugung von Zelllinien, Herstellung transgener Tierzellen (Chimären) und Gentherapie für Menschen.

Herstellung transgener Schweine, in denen sich z.B. menschliche Organe entwickeln, die man dann in Menschen transplantieren kann (Verwendung von APOBEC und CRISPR)  
Jef Boeke, Scott Fahrenkrug, Luhan Yang.

Erzeugung synthetischer Genome in photosynthetischen Organismen

Jim Haseloff, June Medford

Entwicklung von

- Sensoren für primäre und sekundäre Metaboliten,
- neuen Werkzeugen der Nukleotid-Chemie für die Synthetische Biologie (synthetic genomic tools) und
- neuen Testverfahren.

-

Entwicklung synthetischer Genome von Pilzen, Mikroben und Viren



Jef Boeke und das Yeast Consortium, Nili Ostrov und das RE.coli-Projektteam.  
Einfügung von Genomteilen der Bakterien *S. cerevisiae* und *E.coli* in andere Genome wie die von *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Synechococcus*, *Agaricus*

Ein weiteres mögliches Pilotprojekt für GP-write:

Veränderung von endogenen viralen Genomen und anderen komplexen Molekülgruppen (SINEs, LINEs, centromeres) und Austesten ihrer Wirkung auf Zellen, auch in vitro.

Anstreben und Bewirken von Resistenz gegen Krebs, Krankheiten und Altersverfall bei menschlichen Zellen in vitro oder an Schweinen, um unser Verständnis zu verbessern und Medikamente und Verfahren zur klinischen Anwendung zu finden, aber auch zur Vorbeugung bei gesunden Menschen. Entwicklung einer synthetischen Version vom NIH Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE, Projekt für statistische Untersuchungen).

George Church ist Molekularbiologe am Genetik-Department der Harvard Medical School in Boston. Mit seinem Personal Genome Project will er die Genome von mindestens 100 000 Teilnehmern weltweit analysieren, um weitere Forschung in der Pharmakogenetik zu ermöglichen. Das Projekt wird biometrische und medizinische Informationen der Teilnehmer kostenlos im Internet veröffentlichen, so dass Wissenschaftler verschiedene Hypothesen zum Zusammenhang von Genotyp, Umwelt und Phänotyp überprüfen können.

### **Zivilisation-Leben-Vertrag**

1. Menschen, Tieren und Pflanzen werden Grundrechte eingeräumt, die in den Verfassungen der Staaten verankert werden. Die Staaten werden als „Räume“ über diskontinuierlichen Mengen aufgefaßt, deren Elemente Menschen, Tiere und Pflanzen sind. Die Verfassung für einen Staat entspricht dabei der „Metrik“ über diesem „Raum“. In diesem „Raum“ sollen Menschen, Tiere und Pflanzen wie in einem Paradies harmonisch bei größter Wirkung auf die Ewigkeit zusammen leben.

Gesucht ist dann die beste Verfassung für einen Staat als optimale Metrik für das Paradies, das er abbilden soll. Dafür müssen den Elementen des Staates - den Geschöpfen beliebiger Art und Herkunft - gewisse Grundrechte in abgestufter Form zugesprochen werden:

- Menschen gelten als Bürger 1. Stufe mit herausragenden Bürgerrechten,
- höhere Tiere als Bürger 2. Stufe mit geringeren Rechten,
- niedrige Tiere als Bürger 3. Stufe,
- Pflanzen als Bürger 4. Stufe mit den geringsten Bürgerrechten.

2. Die Menschen erhalten für die Entwicklung ihrer Zivilisation das Recht zur Formung und Besiedlung geeigneter Welten wie Erde, Mond, Mars ..., Weltraumstationen ... unter der Bedingung der Paradiesformung für alle Geschöpfe. Die Vorzugsstellung der Menschen gründet sich also darauf, daß nur sie unter allen Geschöpfen in diesem Sonnensystem in der Lage sind, alte Lebensräume zu verbessern, zu erhalten und neue Lebensräume zu erschließen, in denen dann alle Geschöpfe leben können. Die Sonderrechte der Menschen und ihre Vorzugsstellung in diesem Sonnensystem sind also daran gebunden, daß sie die Paradiesformung der geeigneten Welten leisten.

3. Jeder Lebensraum, der natürlichen Tieren und Pflanzen weggenommen wird - egal ob in künstlich-technischen Lebensinseln im Weltraum oder etwa in Städten auf der Erde -, muß durch einen mindestens gleich großen und gleichwertigen Lebensraum ersetzt werden. Es ist immer nachzuprüfen, ob damit auch das Ziel erreicht wird, Tieren und Pflanzen einen hinreichend großen Lebensraum zu gewähren. Eine Verdrängung der Tiere und Pflanzen durch die Menschen muß vermieden, die Auslöschung von ihnen ganz und gar verboten werden.

4. Städte sind durch Grünflächen, kleine Wälder, Buschwald ... so aufzulockern, daß sie möglichst vielen Tieren und Pflanzen als Zuflucht und Lebensraum dienen können und sich in Richtung Paradies entwickeln, wo Menschen, Tiere und Pflanzen harmonisch zusammen leben zur Erfüllung der großen Ziele von Leben und Zivilisation. Ein Ziel ist darum die dauerhafte harmonische Integration einer möglichst arten- und individuenreichen Tier- und Pflanzenwelt in die Zivilisation der Menschheit.

Man kann metrische Richtwerte angeben: Wenn man durch eine Stadt geht, muß alle 200 m in jeder Richtung eine Grünfläche von 20 m Länge sein, alle 2 km eine Grünfläche von 200 m Länge mit Wasserstelle, alle 20 km eine Grünfläche mit Wald und Wasserstelle von 2 km Länge ... Weiterhin müssen alle Gebäude Vorgärten haben mit mindestens 5 m Breite. Besonders haben Städte beim Naturschutz die Funktion, Tieren und Pflanzen das Überwintern zu erleichtern.

5. Tierschutzgebiete (Sanctuaries) gelten als Wohnungen der Tiere und Pflanzen und dürfen von Menschen nur auf ganz bestimmten Routen durchquert werden. Die Wohnungen der Tiere und sie selber stehen unter staatlichem Schutz, ebenso das Bewahren einer möglichst reichen Artenvielfalt bei möglichst großer Individuenzahl für möglichst große Zeiträume. Wenn der Mensch den Lebensraum von Tieren und Pflanzen betritt oder teilt, gelten die Gebote von Albert Schweitzer: „Leben ist heilig. Gut ist, Leben zu erhalten, schlecht ist, was das Leben schädigt.“

6. In allen vom Menschen gebauten Lebensinseln im Weltraum wie z.B. in RWS sind Tieren und Pflanzen angemessene Lebensräume und Lebensbedingungen zu gewährleisten. Die Konstruktion von Lebensräumen folgt dem Prinzip, viele Paradiese zu erschaffen, und in diesen werden die Supermaschinen der kommenden Superzivilisation harmonisch mit der Natur verbunden. Z.B. kann durch geschickte Integration von Biotech-Landschaften und Solarrobotfabriken ein Tierschutzgebiet diesen seinen Charakter beibehalten.

NEO.LIFE Dec. 2018

### **Wettlauf zur vollsynthetischen Herstellung von Leben (Life From Scratch)**

Synbio-Forscher wollen die Welt mit menschengemachten (synthetischen) Organismen verändern. Wie kommen sie dahin und was hat das für Folgen ?

Emily Sohn, 13.12.2018

*KL Künstliche Lebensformen, künstliches Leben (Artificial Life = AL)*

Im Jahr 2016 verkündeten Forscher des J. Craig Venter Institute, daß sie eine völlig neue Lebensform vollsynthetisch hergestellt haben: Das Bakterium Syn 3.0 mit 473 Genen, dessen Genom kleiner ist jeder auf der Erde bekannten Lebensform (Zelle). Diese Leistung wurde als wegweisend bezeichnet und gewaltig gefeiert. Es wurde gesagt, daß nun ein neues Zeitalter (era) angebrochen sei, in dem Wissenschaftler den genetischen Code dazu verwenden, synthetische Lebewesen herzustellen (create designer life forms). John Craig Venter verkündete, daß synthetisches Leben ab sofort eine Realität sei und meinte zufrieden: „Ich war an seiner Herstellung beteiligt.“

Nicht jeder Forscher stimmte dem damals oder auch heute zu. Bei der Herstellung von Syn 3.0 synthetisierte das John Craig Venter Institute-Team (JCVI-Team) Kopien von Genomen von natürlichen Bakterien und setzte die synthetisch hergestellten Genome in lebende Zellen ein, deren Genome entfernt worden waren. Dann nahmen sie nacheinander Gene weg, eines nach dem anderen, bis die Zelle nicht mehr funktionierte.

Drew Endy, Synbio-Forscher (synthetic biologist) an der Stanford University: „Die Leistung des JCVI-Teams ist der Höhepunkt heroischer Arbeit.“

Jedoch zählt Syn 3.0 doch nicht wirklich als künstliches Leben (KL).

Der gewählte Weg war, systematisch herauszufinden, welche Gene wirklich essentiell für Leben sind. Das Ergebnis war ein kleinster, aber lebensfähiger Organismus und ließ viele wichtige Fragen unbeantwortet. Vor allem gilt folgendes: Keiner weiß wirklich, was 149 von den 473 essentiellen Genen genau tun. Was Endy und andere vorgeschlagen hatten und dann Venter's Team 2016 auch leistete, erscheint wie das Kopieren einer Novelle per Hand. Damit kann man sicher wertvolle Einblicke in den Aufbau einer Erzählung erhalten, aber das verhält sich nicht so, daß man weiß, wie man ein vollständig neues Buch schreibt.

Gemäß den Synbio-Puristen, die künstliches Leben (KL) nur dann als wirklich künstlich, menschengemacht und vollsynthetisch anerkennen, liegt KL nur dann vor, wenn man eine voll funktionierende Zelle aus chemisch synthetisierten Biomolekülen hergestellt hat. Diese Zelle als Vertreter von KL muß leisten:

- Sich selber reproduzieren,
- ihren eigenen Metabolismus schützend erhalten und
- sich der Umgebung anpassen.

Ferner sollte verlangt werden, daß die Forscher Kenntnis von den Funktionen der Gene in der Zelle haben, daß sie also wissen, was die Gene der Zelle tun und bewirken.

Kate Adamala, Biochemikerin an der University of Minnesota, Twin Cities: "Das Kopieren von allen diesen Nukleotiden und Genen ist im Grunde blinde Imitation. Sie kennen das Buch 'I wrote A Hundred Years of Solitude', nun, ich könnte das abschreiben, aber das bedeutet nicht, daß ich es auch verstanden habe."

Mit anderen Worten: Wenn also unser Ziel ist, eine neue Lebensform vollsynthetisch zu erschaffen (make life forms from scratch), muß man mehr leisten als nur etwas bereits Existierendes nachzubauen.

Die Synthetische Biologie ist ein Forschungsgebiet mit exponentiell wachsender Bedeutung. Wenn man die Genome von Mikroben entsprechend verändert, können Bioingenieure u.a. leisten:

- Virusresistente Feldfrüchte erschaffen,
- kleine bioverträgliche Computerchips bauen, die in unser Gehirn implantiert werden können, und
- Zellen konstruieren, die dem Marsboden Nahrung zuführen und den roten Planeten bewohnbar machen.

Diese Möglichkeiten sind so gewaltig, daß jeder Schritt in ihre Richtung Hoffnungen und Bedenken weckt vor einer nach Plan menschengemachten Welt voller gentechnisch erzeugter Organismen (engineered organisms),

- die Krankheiten heilen,
- die Umgebung schützend bewahren oder
- evolutionäre Prozesse in Gang setzen mit unkontrollierbaren Folgen.

John Craig Venter: "Inzwischen ist das Lesen des genetischen Codes sehr einfach geworden. Sehr viel schwerer ist es, ihn zu schreiben."

Die Synthetische Biologie mit dem Ziel der Erschaffung von KL wird verwischt durch die unterschiedlichsten Motivationen der Forscher. Bei der Entwicklung von Synbio und KL stehen tatsächlich selbst im Erfolgsfall große Bedenken darüber an, was man tut und vor allem wie weit man gehen darf. Wenn man also KL erschafft und die Natur mit neuen Organismen bereichert, wird es niemals einen Konsens dafür geben, wohin der Weg letztlich führen wird.

Die Forscher haben die unterschiedlichsten Erfolgsvorstellungen und Abschätzungen dafür, wie lange es zur vollsynthetischen Konstruktion von KL noch dauern wird. Sie reichen von fünf Jahren oder 1000 Jahren bis zu niemals.

Drew Endy, Synbio-Forscher (synthetic biologist) an der Stanford University: "In der Wissenschaftlergemeinschaft gibt es keine einheitliche Meinung über das, was möglich ist."

Der Wunsch zur vollsynthetischen Konstruktion von KL hängt auch von der grundlegenden Frage nach der wahren Natur und Bedeutung des Lebens allgemein ab.

### **Einige Definitionen für KL**

Für einige Forscher liegt KL dann vor, wenn es im großen Ausmaß DNA in neue Kombinationen umbauen kann, mit gleichzeitigem Hinzufügen oder Wegnehmen von Hunderten von Genen anstatt mit der Editierung einzelner Gene, was heute erst mit Genetic Engineering möglich ist. Die Fähigkeit zu gleichzeitigen Manipulation vieler Gene mit der Konstruktion neuer Lebensformen und Lebensfunktionen verschiebt die Möglichkeiten zu dem, was Leben sein kann. Diese Idee zu KL mit neuen und funktionierenden Organismen mit Genkombinationen, die niemals zuvor existiert haben, wird oftmals gestützt von ganz praktischen KL-Zielen: Man will Organismen wie Zellen erschaffen, die toxischen Abfall abbauen, neue Medikamente herstellen oder die Resistenz von Bakterien gegen Antibiotika unmöglich machen.

Für andere Forscher gelten allgemeinere Vorstellungen, bei denen KL sich nicht besonders gegen die natürlichen Lebensformen abhebt: Man verwendet die Werkzeuge zur Herstellung von KL, um mehr über den Ursprung des Lebens allgemein zu erfahren oder zu ermitteln, was man bei der Suche von Lebensformen auf anderen Planeten erwarten kann. Bei dieser Vorstellung über KL müssen die Wissenschaftler genau wissen und verstehen, wie die Baueinheiten hergestellt und zusammengesetzt werden, wie sie wirken und miteinander wechselwirken.

## **Nicht nur die Ziele, sondern auch die Methoden bei der KL-Herstellung sind verschieden.**

Top-down-Methode: Diese wählte das Venter-Team, indem sie aus funktionierenden Zellen Teile herausnahmen, um Kenntnis über das zu erhalten, wie die Baueinheiten für sich funktionieren und wie sie in der Zelle funktionieren und zusammenwirken.

Bottom-up-Methode: Zusammenfügen von Biomolekülen in Petri-Schalen (test tubes), bis eine lebende Zelle vorliegt.

Das ambitionierte Yeast 2.0-Projekt hatte z.B. das Ziel, alle 16 Chromosomen (mit 12 Millionen Basenpaaren) der Hefezelle (yeast = Hefe) vollsynthetisch herzustellen, was aber nur für 6 von 16 Chromosomen gelang.

Die technische Herausforderung der vollsynthetischen Herstellung eines Hefezellen-Genoms würde neue Einblicke in die Evolution eröffnen, was sicher praktisch verwendet werden könnte, z.B. in der Landwirtschaft (agriculture) und Äthanol-Produktion. Aber derartige Projekte erfordern ganz besonders qualifizierte Forscher, die Sinn für einige der grundlegendsten Fragen in Biologie und Genetik haben.

Z.B. hat das JCVI-Experiment gezeigt, daß mehr als hundert von den Genen, die eindeutig für Leben notwendig sind, noch ein Rätsel sind, denn ihre Funktion und ihr Zweck sind noch unbekannt. So ist auch die Art und Weise, wie die Gene (nacheinander) zur Wirkung kommen, ein Rätsel. Ein einfacher metabolischer Vorgang mag 5 Schritte benötigen, um ein lebensnotwendiges Protein herzustellen, und die Wissenschaftler mögen in allen Einzelheiten erkennen, welche Gene und Enzyme bei jedem Schritt beteiligt sind, aber dennoch wissen sie nicht, was in dem Produktionsverfahren die einzelnen Schritte ansteuert (triggers), reguliert, kontrolliert oder verbietet, und dann muß man eben feststellen, daß sie im Grunde nicht verstanden haben, wie man dieses Produktionsverfahren kontrolliert und die Organismen am Leben erhält.

### **Fortschritt in der Genom-Editierung**

Inzwischen haben wir zwar große Fortschritte erzielt und besitzen sehr leistungsfähige Werkzeuge für das Reparieren und Editieren von DNA-Strängen, aber dennoch können auch heute noch die Wissenschaftler nicht erklären, wie Gene miteinander wechselwirken oder was sie ein- und ausschaltet.

Als die Genomsequenzierung schneller und billiger wurde, dachten viele Forscher, daß es nur noch eine Frage der Zeit sei, bevor sie dazu in der Lage wären, neue Genome zu programmieren und KL nach Wunsch neu zu erschaffen.

Das JCVI-Team versucht, die Biologie der wesentlichen Gene zu verstehen und wie sie voneinander abhängen.

J. Craig Venter: "Ein Gen, das zuerst als nicht notwendig erschien, erwies sich als wesentlich für das Funktionieren eines anderen Gens. Wir schreiben gerade eine Publikation über diese gegenseitige Abhängigkeit. Wir haben das Problem noch nicht vollständig erfaßt, aber auch schon bis dahin war es ein langer Weg."

In einem gewissen Sinn haben wir durch unsere Forschung mehr Probleme aufgewühlt als gelöst. Anstatt daß wir herausgefunden haben, was Leben ist und wie man es machen kann, hat die neue Ära des Bioengineerings nur mehr Konfusion mit sich gebracht darüber, was als lebend einzustufen ist und was der Unterschied zwischen natürlichem und künstlichem Leben ist.

Robert Dorit, Forscher auf dem Gebiet der Evolutionsbiologie am Smith College in Northampton, Massachusetts: "Wir haben nicht nur die früheren Fragen nicht beantwortet, sondern auch einen ganzen Sack voll Fragen neu hinzubekommen, wie wir uns das niemals vorher haben vorstellen können. Gegenwärtig stecken wir noch mitten im Morast und arbeiten uns mühsam bis zu seinem Rand vor."

## **Die Firma Ginkgo Bioworks wandelt menschliche Zellen in On-Demand-Fabriken um.**

Megan Molteni, 24.10.2018

Dennis Kunkel/Science Source

Aus den Fenstern der Büros von Ginkgo Bioworks in Boston sieht man die schmutzigen Überreste aus der Vergangenheit dieser Stadt. Auf der anderen Seite der Straße sieht man Arbeiter in gelben Regenschutz-Overalls, wie sie in Trockendocks die Decks von

ausgerüsteten Kriegsschiffen und riesigen Tankern schrubben, schaben und reparieren. Während des 2. Weltkriegs haben 50000 Menschen in diesen Docks gearbeitet, und ebenso in dem 8-geschossigen Warenhaus an der Wasserseite, das Ginkgo nun sein eigen nennt. In den mit Glaswänden abgegrenzten Abteilungen dieser Firma für Synthetische Biologie sieht man aber heute nicht so sehr Menschen, sondern Computer und roboterähnliche Maschinen. Algorithmen entwerfen heute darin industrielle Organismen und diese werden von Roboterarmen in gleichförmiger und hypnotisierender Geschäftigkeit gebaut.

Jason Kelly, CEO bei Ginkgo: "Mit Hilfe der Synthetischen Biologie können wir Produkte herstellen, die bis auf die Atome genau gefertigt sind, und das ist weit mehr als das, was die besten handwerklichen Betriebe von Menschen bisher geschaffen haben, und es gibt bei uns viel das Prinzip des Selbstzusammenbaus (self-assembly)."

Ginkgo arbeitet für einen schnell wachsenden Markt, alle Gerüchte und Prognosen überflügelnd. Das Biotech-Einhorn Ginkgo produziert bereits heute eine Unzahl an mikrobiologischen Biofabriken, die laufend wachsen und sich vermehren und selber Substanzen produzieren wie Aromen, Dünger und bald auch psychoaktive Substanzen, und das machen sie zu einem Bruchteil der Kosten, die bei traditionellen Systemen anfallen.

Kelly denkt weit darüber hinaus und meint, daß innerhalb einiger Jahrzehnte die Synthetische Biologie alles herstellen kann, was wir uns wünschen, Mechanismen zur Selbstreparatur inbegriffen, und das gilt für große Dinge wie Gebäude, Straßen und Schiffe und auch für kleine Dinge wie Halbleiterchips.

Kelly: "Ihr Apple iPhone ist viel einfacher aufgebaut als ein Apfel."

*Am wichtigsten ist vorerst die Herstellung von Medikamenten.*

Bis jetzt hat man bei Ginkgo die Genetic-Reprogramming-Plattform auf unbedeutendere Gebiete beschränkt, wobei als Bioreaktoren geeignete Bakterien und Hefen in Herstellungshilfen für Nahrungsmittel, Produkte der Landwirtschaft und Materialien für die Industrie umgewandelt wurden.

Heute aber hat Ginkgo seine neueste Produktionsstätte Bioworks 4 eröffnet, in der zuerst Aufträge zur Umprogrammierung von Säugetierzellen (engineered mammalian cells) abgearbeitet werden sollen, für Mäuse, Hamster und Menschen. Für diese Zellen gibt es heute einen großen Markt, weil pharmazeutische Firmen immer mehr medizinische Biomoleküle wie Antikörper und Proteine (Enzyme) herstellen, und im Fall von Krebsimmuntherapien sind es die umprogrammierten Zellen selber, die als Medikamente dienen.

### **Tim Llewellyn/Ginkgo Bioworks**

In den letzten 10 Jahren hat die Firma Ginkgo ihr Geschäftsmodell auf der Industrialisierung der Theorie der Synthetischen Biologie aufgebaut, daß Zellen Maschinen sind, die unter der Software von DNA laufen. Soll dieses Programm geändert werden? Man könnte, anstatt ein Bit zu ändern, ein A in ein T umwandeln.

Tom Knight, der zusammen mit dem Gentechnologen George Church und dem Biotechnologen John Craig Venter zu den berühmten Schöpfern der Synthetischen Biologie gehört, gründete die Firma Ginkgo 2008 zusammen mit Jason Kelly und drei weiteren graduierten Studenten für Biological Engineering vom MIT. Sie lebten zuerst von finanziellen Zuwendungen von DARPA und ARPA-E (damals gab es überall Rezession) und führten binnen 5 Jahren 80 schwierige Laborprojekte unter Verwendung von viel Automatisierung durch und führten sie dann alle durch Software zusammen. 2013 eröffneten sie ihre erste Produktionsstätte.

Tom Knight: "Es war wie der Unterschied zwischen einem handgefertigten Auto, daß jemand in den 1890ern liebevoll zusammengebastelt hat, und der Autofertigung am Fließband, als man das Modell A um 1927 in Massenproduktion baute. Wir waren oft am Rande der Erschöpfung, aber es war schön."

Seit dieser Zeit gründeten sie drei weitere Produktionsstätten und dehnten sich bei ihrer Grundfläche von zuerst 1600 qm auf 8800 qm (18,000 square feet to 100,000) aus. Zu dieser Zeit war es auch, als die Wissenschaftler mit Geräten ausgestattet wurden, die immer billiger DNA-Stränge sequenzieren konnten. Man sammelte immer größere Mengen an DNA an, in Mikroben in Untergrundbahnstrecken und im Boden und überall dazwischen.

Die Entwickler von Ginkgo haben diese Resource bei ihrer Umprogrammierung von Bakterien in Biofabriken benutzt. In Python-Code entwerfen sie zuerst virtuell 1000 verschiedene DNA-Sequenzen am Bildschirm, von denen sie hoffen, daß sie ein gewünschtes Gen darstellen, z.B. dafür, wie eine Rose Rosenöl produziert. Danach stellen Maschinen (robots) diese 1000 verschiedenen DNA-Sequenzen als einzelne DNA-Stränge her, und andere Maschinen (robots) fügen diese in Bakterien oder Hefen ein. Danach werden alle 1000 DNA-Stränge auf Funktionsfähigkeit, Effizienz und Ausbeute getestet, und es gibt genug Fragen:

- Werden sie alle Rosenöl produzieren und wieviel jeweils ?
- Gibt es irgendwelche unerwünschte Nebenprodukte ?
- Sind sie so langlebig wie gewünscht oder werden sie früher funktionsunfähig ?

Bei diesen automatisierten Tests siebt man die besten Kandidaten aus, deren Anzahl meistens im unteren 2-stelligen Bereich liegt, und dann kommt die Großreinemache und alles wird wiederholt.

Patrick Boyle, Chefentwickler bei Ginkgo: "Tatsächlich hat die Natur seit 3,5 Milliarden Jahren unterschiedliche genetische Sequenzen entwickelt und durchgetestet."

Die von Ginkgo verwendeten funktionalen Teile wurden also lange zuvor von der Natur entwickelt und Ginkgo stellt nun neue Kombinationen und Mischungen dieser DNA-Sequenzen her, um neue nützliche Organismen zu erzeugen. In den weithin automatisierten Fabriken von Ginkgo werden solche Experimente in großer Zahl und schnell durchgeführt, so daß sie nicht auf unnütze Spekulationen angewiesen sind. Jede Versuchsreihe produziert riesige Datenmengen, die sorgfältig gesammelt und untersucht werden, und daraus entwickelt man neue Entwurfsprinzipien für das effizientere Kombinieren und Mixen von DNA-Strängen in der Zukunft.

Boyle vergleicht gerne seine Fabriken mit den Windtunneln der Gebrüder Wright, mit Hilfe derer sie die Gesetze der Aerodynamik erforschen wollten, bevor sie mit ihren Flugzeugen die Schwerkraft überwinden wollten.

Boyle: "Sie konnten ihre Arbeit nicht alleine auf theoretische Kenntnisse stützen, und genausowenig beherrschen wir gegenwärtig die Kenntnisse, um allein mit Hilfe der Synthetischen Biologie lebensfähige Organismen herzustellen."

Jason Kelly: "Die Entwicklung auf diesem Gebiet verläuft sehr schnell, und noch vor 2 Jahren konnte Ginkgo allein auf der Basis theoretischer Kenntnisse keine maßgefertigten Säugetier-Zelllinien herstellen, weil Mäuse und Menschen sehr viel mehr genetisches Material besitzen als Bakterien oder Hefen, und Antikörper sind sehr viel schwieriger herzustellen als Rosenöl."

Es ist ein Ziel der Forschung, immer größere DNA-Stränge zu synthetisieren. Dafür verwendete Ginkgo das von George Church aufgefundene Gen9, das die DNA-Synthese bedeutend verbessert. Ginkgo übernahm die Gensynthese-Anlage (DNA-Drucker) dieses Start-ups, der Fragmente von DNA bis herauf zu 10000 Basenpaaren in einem Vorgang zusammenfügen kann. Die DNA-Drucker von Mitbewerbern auf diesem Markt leisten nur die Synthese von bis herauf zu 5000 Basenpaaren.

Nachdem dieses Problem gelöst worden war, ging Ginkgo mit seiner neuen Anlage Bioworks 4 das Problem der menschlichen Krankheiten an. Nun will aber Ginkgo nicht selber in die Herstellung von Medikamenten einsteigen will, sondern eher kleine Biotech-Start-ups mit der entsprechenden Ausrüstung ausstatten, so daß diese vielversprechende Projekte verfolgen können, ohne riesige Kosten für große Labore und Spezialisten aufbringen zu müssen. Man kann das mit Technologieunternehmen vergleichen, die lieber auf das Internet mittels Cloud-Programmierung vertrauen als viele eigene teure Server zu unterhalten.

Als Jason Kelly noch PhD-Student am MIT war, konnte er an einem Tag DNA-Stränge mit 24 Basenpaaren herstellen. Heute schafft ein Ginkgo-Operator wegen der Verwendung von automatisierten Maschinen (robots) mehr als 1000.

Diese Entwicklungen sind für junge Start-ups mit begrenztem Kapital sehr hilfreich. Kelly meint, daß Ginkgo bereits mit einem kleinen Klienten einen Vertrag geschlossen hat, der ein Start-up gründen will ohne eigenes Labor. Er wird mit einem Fund von 5 Millionen US\$ unterstützt und möchte auf die Infrastruktur der Ginkgo-Fabriken zugreifen.

Eine große pharmazeutische Firma in der Nähe von Boston hat mit Ginkgo einen Vertrag geschlossen, daß Ginkgo seine Arbeiten zur Herstellung von Antikörpern fortsetzt.

Es ist zwar noch zu früh, um beurteilen zu können, ob die Plattform zum Vertrieb maßgeschneiderter Mikroben in der Medizin anschlägt, aber dennoch melden sich bereits Investoren (VCs).

Nate Tedford, Leiter der Produktion in den Anlagen von Ginkgo, sagte, daß Ginkgo im Dezember 2017 von Bill Gates 275 Millionen US\$ Risikokapital erhalten hat.

Nun laufen in der Firma bis zu 6 Projekte zur Herstellung von Mikroben parallel. Weil das autonome Cell Engineering schnell zunimmt, werden die Herstellungsverfahren immer mehr biologischer Natur sein.

### **Die Firma MGI hat den innovativen DNA-Sequenzier MGISEQ-T7 entwickelt**

29 October 2018

Die Firma MGI, eine Zweigfirma der BGI-Gruppe, hat mit der von ihr entwickelten DNA-Sequenzier-Technologie den Sequenzier T7 gebaut, der eine höhere Genauigkeit und höhere Effizienz garantiert. Die MGI hat ihr neuestes Modell, den DNA-Sequenzierer MGISEQ-T7, auf der 13. International Conference on Genomics (ICG-13) in Shenzhen vorgestellt. Er arbeitet mit viel höherer Geschwindigkeit, Effektivität und Flexibilität als andere Sequenzierer. Er hat einen viel höheren Durchsatz und ein verbessertes biochemisches und optisches System.

Der zur Zeit beste DNA-Sequenzierer MGISEQ-T7 ist mit innovativer Technologie gebaut (quadruple flow-cell staging), wodurch gleichzeitig und auch unabhängig voneinander die Arbeit an 1 bis 4 Flow Cells in einem einzigen Lauf ermöglicht wird. Man spricht seiner Rechneinheit die Leistung eines Supercomputers zu. Für die Life Science-Industrie hebt MGISEQ-T7 die Produktionskapazität auf ein höheres Niveau mit dem täglichen Output von Daten bis herauf zu 6 Terabyte.

Feng Mu, CEO bei MGI: "Damit geben wir den Kunden ein Gerät, das eine enorme Flexibilität in einem weiten Bereich der Sequenzierung gestattet."

Dr. George Church, Professor of Genetics and Health Sciences und Health Technology an Harvard und MIT: "MGI ist die erste Firma, die eine billige und weithin fehlerfreie Genom-Sequenzierung ermöglicht."

MGISEQ-T7 kann wegen seiner großen Schnelligkeit und Effektivität einen sehr großen Durchsatz erreichen, der an einem Tag für 60 Menschen WGS (Whole Genome Sequencing) durchführen kann, in einem Jahr für 10000 Menschen. Damit gehört er bereits der nächsten Generation von DNA-Sequenzierern an, mit denen man die Entwicklung der nationalen Genomprojekte sehr beschleunigen kann.

Jian Wang, Präsident der BGI-Gruppe, meinte, daß eine solche Forschung dem Wohle aller Menschen dient: "Die Mission von MGI ist, dabei zu helfen, daß die Menschen besser und gesünder leben."

### **Die Familie Fairbairn hofft, die Forschungen zur Lyme-Krankheit (Borreliose, Lyme Disease) zu beschleunigen**

Emily Fairbairn, 1.11.2018

Die Lyme-Krankheit wird durch Zeckenbisse übertragen, aber obwohl jährlich 330000 Amerikaner von dieser Krankheit befallen werden, ist sie bisher Stiefkind der Forschung, und genau das will die Familie Fairbairn ändern, die erst durch den Befall ihrer Tochter durch diese Krankheit mit diesem Problem bekannt wurde.

Emily Fairbairn: "Während des Sommers 2018 in der Ferienzeit wurde unsere sonst sehr sportliche Tochter Nina im Teenager-Alter immer öfter chronisch müde, obwohl sie 9 und mehr Stunden in der Nacht schlief. Als für sie die Schule wieder begann, schlich sie sich öfter weg, um ein Schläfchen zu machen, und dabei trank sie bis zu 7 Tassen Kaffee am Tag. Obwohl sie täglich etwas Schilddrüsenhormon Thyroxin bekam, litt sie sehr unter großen Schmerzen in Gliedern und Rücken, und wegen Müdigkeit und Kopfschmerzen hatte sie Schwierigkeiten, zu denken oder sich zu konzentrieren."

Es war dann Ninas Mutter Emily Fairbairn, die von einer anderen Mutter im Harvard-Golfclub erstmals Genaueres erfuhr, deren Sohn sich gerade von einer Schilddrüsenenerkrankung

erholte und Symptome wie die von Nina zeigte. Es stellte sich dann nach einer ärztlichen Untersuchung der gesamten Familie heraus, daß alle Familienmitglieder ähnliche Symptome zeigten, also neben Nina auch Emily, ihr Gatte Malcolm Fairbairn, MBA '94, und ihr Sohn Grant, Student am Harvard College (Class of 2021) – und sogar auch ihr Hund.

Emily Fairbairn las dann mehr über die Lyme-Krankheit und fühlte sich enttäuscht darüber, daß die USA nur so wenig Geld in die Erforschung der Lyme-Krankheit stecken. Ein Vergleich macht das deutlich:

Der Etat vom National Institutes of Health (NIH) zur Erforschung und Bekämpfung der Lyme-Krankheit beträgt für 2018 23 Millionen US\$, wobei die Centers for Disease Control and Prevention schätzen, daß jährlich 330000 Amerikaner von dieser Krankheit befallen werden. Dagegen ist der Etat des NIH zur Erforschung und Bekämpfung des West Nile-Virus fast doppelt so hoch, und davon werden im Jahr nur um 2000 Amerikaner infiziert.

Um das zu ändern, spendeten Emily und Malcolm Fairbairn dem Department of Athletics der Harvard University 250000 US\$ für ein Projekt zur Verhinderung von Zeckenbissen.

Um aber denen zu helfen, die bereits diese Krankheit haben, spendeten sie 1 Million US\$ für Labore der Harvard Medical School, geleitet von Chao-ting Wu, AB '76, PhD '85, Professor für Genetik, und George Church, PhD '84 (er erhielt seinen Doktor-Titel 1984), Robert Winthrop Professor für Genetik.

Church bestätigte, daß er, Wu und ihre Kollegen dieses Geld dazu verwenden wollen, um sowohl Menschen mit Lyme-Krankheit zu studieren als auch solche, die in Risikogebieten für Zeckenbisse leben, aber bisher niemals Symptome der Lyme-Krankheit gezeigt oder Antibiotika zur Verhinderung der Infektion eingenommen haben.

George Church: "Wir hoffen, daß wir Ähnlichkeiten zwischen der Lyme-Krankheit und HIV finden, für das ein kleiner Teil der Bevölkerung immun ist entweder weil sie neutralisierende Antikörper haben oder die genetische Besonderheit aufweisen, keine HIV-Rezeptoren an T-Zellen zu besitzen. Für beide Möglichkeiten hat man therapeutische Verfahren in klinischen Versuchen entwickelt."

Emily Fairbairn hofft, daß das Beispiel ihrer Familie mit der großen Spende andere Geldgeber dazu motivieren wird, einen Beitrag zum Kampf gegen diese Krankheit zu leisten, was insbesondere solchen Menschen gilt, die von der Lyme-Krankheit irgendwie selber persönlich betroffen sind.

Emily Fairbairn: "Es geht zwar jetzt endlich der Lyme-Krankheit an den Kragen, aber für mich nicht schnell genug."

Report von Veritas Genetics, Boston Mass.

PRNewswire/ 1.11. 2018

### **Veritas Genetics bringt zwei neue WGS-Produkte auf den Markt**

WGS = Whole Genome Sequencing

Die Firma Veritas Genetics war die erste, die für WGS für eine Person weniger als 1000 US\$ verlangte, und nun ist ihr wieder ein Durchbruch gelungen. Diese Firma für Genom-Sequencierung bringt zwei neue Produkte auf den Markt, die für Gentests in der Industrie bisher keine Parallele haben. Es wird nun dem Flaggschiff der Firma – myGenome product – eine neue Gesundheitsrisikoeinheit (health risk section) zugefügt und bietet einen neuen Dienst zur Erhöhung der Sicherheit der Privatsphäre des Kunden an, indem Zugang zur Beratung durch unabhängige Ärzte (third-party physicians) angeboten wird.

Veritas bietet nun an für

1. myGenome Standard

- Dieser Dienst soll jedem dabei helfen, für seine Gesundheit vorzusorgen
- Einsicht in 80+ Gene, verknüpft mit 200+ Conditions (Deutungen, Bedingungen), darin eingeschlossen 20+ hoch wirksame Conditions und 40+ Carrier-Conditions
- Von Experten offerierte Beratung für 170+ Medikamentenempfindlichkeit bis Medikamentenunverträglichkeit (drug sensitivities, aka Pharmacogenomics oder PGx)
- Information über 50+ Charakterzüge und Abstammung (Vorfahren)



- NEW Veritas Risk Section für das Auffinden von genetischen Besonderheiten minderer Bedeutung (lower-impact genetic findings), die zu aber 15 häufigen Krankheiten beitragen und für die das Risiko des Auftretens allein schon durch eine entsprechende Lebensweise (lifestyle) minimiert werden kann
  - Übersicht über akute medizinische Befunde, gegeben von einem Genetic Counselor
  - Preis 999 US\$
2. NEW myGenome Premium
- Dieser Dienst ist für jeden, der über seine genetisch bedingten Risiken für die Erkrankung an Krebs oder Herz und Kreislauf gründlicher informiert werden will, ebenso über Carrier Conditions
  - Einsicht in 400+ Gene, verknüpft mit 20+ hoch wirksamen Conditions (highly actionable conditions), und 125 Gene, verknüpft mit 200+ Carrier Conditions
  - Dazu kommt der gesamte Dienst für myGenome Standard
  - Der Preis beträgt 1499 US\$ (oder nur 500 US\$, wenn der Dienst myGenome Standard schon vorher gekauft worden ist)
3. NEW myGenome Diagnostic
- Dieser Dienst ist für jeden (für Erwachsene oder Kinder), der sich dafür interessiert, welche mutmaßlich genetisch bedingten Krankheitssymptome speziell in seiner eigenen Familie auftreten
  - Eine in die Tiefe gehende Interpretation der diagnostischen Erkenntnisse über die Gene, von denen bekannt ist, mit der genetischen Condition verknüpft zu sein
  - Dazu kommt der gesamte Dienst für myGenome Standard
  - Der Preis beträgt 2999 US\$ (oder 1999 US\$, wenn der Dienst myGenome Standard vorher schon gekauft worden ist)

Dr. Birgit Funke, PhD, FACMG und VP of Clinical Affairs bei Veritas. "Wir sind nun die erste Firma, die eine Produktpalette aufweist, die das gesamte Spektrum genetischer Dienste umfaßt – von der Unterhaltung über genetische Beratung zur Diagnostik."

Zusätzlich will die Firma Veritas einen weiteren Dienst zur Erhöhung von Übersichtlichkeit und Effizienz sowie von der Wahrung der Privatsphäre anbieten, indem unabhängige Ärzte gewissermaßen als Dritte eingeschaltet werden, wobei sich die Firma besonders an solche Kunden wendet, die keinen Zugang zu erstklassigen Ärzten haben (die keine PCP's machen oder zumindest sie kaum beachten). In Verbindung mit genetischer Beratung (genetic counseling) garantiert dieser Zugriff auf unabhängige Ärzte den Nutzern die umfassendsten klinischen Dienste.

Alle Tests für die Dienste myGenome werden in den CLIA-zertifizierten Labors von Veritas verarbeitet, eingeschlossen die Deutung der Testergebnisse durch Ärzte, und alle Ergebnisse können von einem Laptop oder sonstigen mobile IT-Gerät abgerufen werden. Die Firma Veritas ist HIPAA-kompatibel und anders als manche andere Gentest-Firmen hat Veritas niemals Informationen über die Abstammung des Kunden an Dritte weitergegeben.

Mirza Cifric, Mitbegründer und CEO bei Veritas: "In der ersten Zeit bieten wir unseren Kunden unterschiedliche Graduierungen für die WGS-basierte genetische Beratung an. Das ist der Unterschied zwischen Firmen, die

- eine einmalige Transaktion mit dem Kunden haben oder
- eine lebenslange Zusammenarbeit,

und das liefert die umfassendste und mächtigste genomische Datenbank.

Für uns bedeutet das den Übergang von einem Labordienst zu einem Datenverwaltungsdienst. Das ist nur auf WGS-Basis möglich und wir zeigen den Weg."

## **Über die Firma Veritas Genetics - Selbstdarstellung**

*WGS = Whole Genome Sequencing*

Sie ist geradezu die Genome Company und bietet auf WGS-Basis sorgfältige Beratungen an, besonders über Einsicht in Gesundheit und Medikamentenverträglichkeit, Charakterelemente und Abstammung (Vorfahren). Wir wollen den Menschen dabei helfen, genetische Zusammenhänge besser zu verstehen, und sie darin bestärken, sich mehr um Gesundheitsfragen zu kümmern und auch zu einer entsprechenden Lebensweise überzugehen.

Die Firma Veritas wurde 2014 von George Church und führenden Wissenschaftlern vom Personal Genome Project der Harvard Medical School gegründet. Veritas operiert global und hat Niederlassungen in USA, Europa und China. Veritas wurde zweimal von der MIT Technology Review ausgewählt als eine der 50 kreativsten Firmen und Fast Company als eine der innovativsten Firmen weltweit 2018, und von CNBC als eine 50 Disruptor company 2018.

Mehr Informationen erhalten Sie unter @VeritasGenetics bei Facebook und Twitter, oder Sie können auch unter veritasgenetics.com googlen.

### **Alterungsprozeß und Krebs (Aging and Cancer)**

McCarroll SA, Price AL, et al., Nature, Juli 2018

Clonal (Klonale) Hematopoiesis tritt auf, wenn eine einzelne Blutstammzelle eine Mutation erfährt mit der Folge, daß sie mehr neue Zellen (auch weiße Blutzellen) produziert als die normalen Zellen. Mit der Zeit werden die Mutanten häufiger als die normalen Blutzellen, entweder weil sie sich schneller vermehren oder länger leben. Diese genetisch dominanten Blutzellen bezeichnet man als Klone (clones).

Forscher von Harvard Medical School (HMS) und Harvard T.H. Chan School of Public Health berichten, daß bestimmte ererbte genetische Besonderheiten beim Menschen irgendwann die Krankheit klonale Hematopoiesis bewirken können. Ein erster Nachweis dafür ist die altersbedingte Anhäufung genetisch abnormer weißer Blutzellen. Solche Zellen können später an Krebs erkranken oder zu Entzündungen in arteriosklerotischen (atherosclerotic) Plaques führen, was ein Risikofaktor ist für Herzattacken und Herzschlag. Sie können auch zu Entzündungen in braunen Plaques von dem Peptid Amyloid beta (mit 36 bis 43 Aminosäuren) im Großhirn (cerebralen Cortex) führen, was ein Anzeichen für das Vorliegen der Alzheimer-Krankheit ist.

Die Forscher berichten, daß man bisher nur wenig darüber weiß, was klonale Hematopoiesis bewirkt, obwohl man sie immer mehr als wichtigen Hinweis auf zukünftige Krankheiten bei dem betreffenden Menschen ansieht. Die vorliegende Studie bringt nun etwas Klarheit darüber, welche speziellen Folgen genetisch bedingter Ereignisse zu den abnormalen Blutzellen führen können. Sie zeigt auch, daß

- ererbte und
- erworbene (zu Lebenszeit aufgetretene)

Mutationen enger zusammenhängen, als man früher geglaubt hat. Mutationen können prinzipiell das Risiko der Erkrankung weißer Blutzellen erhöhen.

Bisher glaubte man, daß erworbene Mutationen irgendwann im Laufe des Lebens auftreten, und zwar entweder spontan oder z.B. durch ultraviolettes Licht, das wie chemische Agentien DNA zerstören kann, aber nun fand dieses Team heraus, daß das Vorliegen bestimmter erbter Mutationen

- zum Auftreten ganz spezieller erworbener Mutationen im Laufe des Lebens führen kann oder
- daß weiße Blutzellen mit solchen Mutationen einen Wachstumsvorteil gegenüber anderen Zellen haben.

Es ist viel weitere Forschung notwendig, damit man besser die Risiken abschätzen kann, die mit dem Auftreten eines jeden Klons verbunden sind, und irgendwann kann man diese Kenntnisse dazu verwenden, das Wachstum der Klone zu unterbinden und die Krankheit zu heilen, wofür man die manuellen Eingriffen oder medizinischen Behandlungsverfahren zu entwickeln hat.

### **Shipman will neue Technologien erschaffen, um zu erforschen, wie Neuronen im sich entwickelnden Gehirn komplizierte Netzwerke bilden können. Er will die Entwicklung des Gehirns des Menschen verstehen.**

19.11.2018 (Newswire.com)

Seth Shipman hat den PhD in Neurowissenschaften, ist Assistent und Forscher an den Gladstone Instituten und arbeitet ebenfalls noch als Angestellter in der Fakultät für Neurowissenschaften vom Department of Bioengineering and Therapeutic Sciences an der

UC San Francisco (UCSF), wo auch er seinen PhD erwarb mit Studien der zellulären und molekularen Mechanismen, die die Grundlagen für Lernen und Gedächtnis sind.

Er schloß seine postdoktorale Fellowship im Labor von George Church an der Harvard Medical School der Harvard University ab, wo er CRISPR-basierte Techniken für die Cellular Recording entwickelte, mit denen er seine früheren Forschungen fortsetzte zum Verstehen dessen, wie die Entwicklung des Gehirns organisiert ist.

*Cellular Recording ist eine Art von Tracking der Zellentwicklung, wobei man die einzelnen Phasen der Zellentwicklung markiert und verfolgbar macht.*

**Danach ging er sofort zu den Gladstone Instituten, die zu einer unabhängigen nonprofit-Organisation für die Forschung auf dem Gebiet der Lebenswissenschaften (life science research) gehören, die Krankheiten mittels visionärer Wissenschaft und Technologie überwinden will. Dabei achten sie gleichzeitig auf die rasche Umsetzung auf klinische Medizin, Wirtschaft und Gesellschaft.** Sie sind eng verbunden mit der University of California, San Francisco.

**Der Wissenschaftler** Seth Shipman versucht die Entwicklung des menschlichen Gehirns mit dem hoffnungsvollen Ansatz der Verbindung von Synthetischer Biologie, Genetik und Neurowissenschaften zu erforschen, und dabei entwickelt er auf der Basis dieser Wissenschaften neue Werkzeuge und Technologien, mit denen er nicht nur seine eigene Forschung weiter bringt, sondern auch die gesamte Biologie.

Katherine Pollard, PhD, seit Anfang 2018 Direktorin der Gladstone Institute für Data Science and Biotechnology. "Wir sind hoch erfreut darüber, Seth bei uns begrüßen zu dürfen, wo er nun als Assistant Investigator bei uns nicht nur genomische Werkzeuge und Verfahren entwickelt, sondern auch seine neuen Technologien zur Bekämpfung vieler Krankheiten einsetzen will. Er wird die Forschungsbegeisterung in unserem neuen Institut noch weiter erhöhen."

Shipman hat sich mit Säugetierzellen (besonders Neuronen) und Bakterien beschäftigt. Die meisten Wissenschaftler arbeiten entweder mit Säugetierzellen oder Bakterien und verwenden darum keine Verfahren, die man auf beiden Gebieten einsetzen kann.

Assistant Investigator Shipman: "Ich sehe die Möglichkeit, Verfahren zur Erforschung von Bakterien bei menschlichen Zellen anzuwenden. Ich freue mich sehr, daß ich nun mein neues Labor bei Gladstone einrichten und neue Technologien für meine wissenschaftliche Forschung entwickeln kann. Ich werde diese gerne mit Kollegen (fellow investigators) teilen, die sie auf ihren eigenen Fachgebieten verwenden können."

***Shipmans Suche nach seinem wahren Forschungsgebiet (Searching for the Perfect Balance)***

Shipman kennt Gladstone schon als graduerter Student. Er schloß seine Studien die Straße gegenüber auf dem Mission Bay Campus der UCSF ab. Aber lange zuvor wußte er, daß er Wissenschaftler werden würde.

Shipman: "Seit meiner Kindheit habe ich mich immer mehr für Wissenschaft interessiert und auf der High School besonders für Physik. Dann wandte ich mich mehr biologischen Fragen zu, wobei ich Methoden der Physik einsetzte wie Systems Biology, Computer- und Neurowissenschaften, und als Student ging ich immer mehr zu den Neurowissenschaften über."

Bei der Beobachtung von Ratten, die durch Labyrinth liefen, kam in ihm der Wunsch auf, seine Forschungen mehr auf Biologie und Krankheiten des Menschen zu lenken.

Er arbeitete dann als Forschungsassistent und setzte bei Patienten funktionale MRI-Techniken ein zur Erforschung ihrer psychischen Erkrankungen. Er hatte direkt mit den Krankheiten zu tun und wollte immer mehr ihre zellulären und molekularen Ursachen erforschen.

Shipman fand dann endlich sein wahres Forschungsgebiet, im Labor von George Church an der Harvard Medical School, wo er nach dem Erwerb seines PhD als Angestellter (postdoctoral fellow) arbeitete. Das Team wurde von George Church geleitet, der die Verfahren für die ersten Genomsequenzierungen entwickelt hatte. Im Labor wurde sehr viel Wert auf die laufende Entwicklung neuer Werkzeuge und Verfahren besonders für Gentechnik, Bioengineering und Synthetische Biologie gelegt.

Seit dieser Zeit ist Shipman von den Werkzeugen und Verfahren für Gentechnik und Synthetische Biologie fasziniert. Er gab seinem Sohn sogar den Namen Andrew gemäß seinem Vorbild Andrew Huxley, der die frühesten Verfahren zur Anwendung der Elektrophysiologie entwickelte, die heute in den Neurowissenschaften wertvolle Dienste leisten.

Shipman: "Meine Erfahrungen als wissenschaftlicher Assistent im Labor von George Church haben mir den Weg gezeigt, wie ich wissenschaftliche Forschung zu betreiben habe. Ich hatte erkannt, daß ich damit die Technologien entwickeln konnte, die zu dieser Zeit noch für meine Forschung fehlten. Ich kann endlich zum Test von Ideen die Verfahren entwickeln, die man an lebenden Tieren nicht machen darf."

### ***Lernen durch Entwicklung neuer Werkzeuge (Learning by Building)***

Shipmans Forschungen haben sein Interesse für ein Verstehen der molekularen Prozesse in der Entwicklung von Zellen noch mehr geweckt. Er will insbesondere wissen, wie sich undifferenzierte Zellen in bestimmte Zelltypen entwickeln und wie sie sich z.B. zu Gewebe entwickeln. Vor allem will er wissen, wie Neuronen im sich entwickelnden Gehirn komplizierte Netzwerke bilden können.

Deepak Srivastava, MD, Präsident der Organisation der Gladstone-Institute: "Es ist ziemlich selten, daß man einen Spezialisten für Synthetische Biologie wie Seth in einer Institution wie der unsrigen hat, um die Krankheiten von Menschen auf molekularer Ebene zu erforschen. Die Gladstone Institute sind gut vertraut mit der Geneditierungstechnologie CRISPR und der Technologie zum Arbeiten mit induzierten pluripotenten Stammzellen, und Seth verbindet diese nun mit Technologien der Synthetischen Biologie und wird neue Verfahren dafür entwickeln, um Daten über die Entwicklung von Zellen zu erhalten."

Es ist mit den gegenwärtigen Verfahren extrem schwierig, die Vorgänge in einer Zelle über einen hinreichend großen Zeitraum zu beobachten, weil das normalerweise usually die Zerstörung der zu beobachtenden Zelle erfordert. Also ist Shipman dabei, für das Tracking der Prozesse in einer Zelle eine neue Methode zu entwickeln, wobei er Information in die DNA menschlicher Zellen mittels molekularer Aufnahmegeräte (recording devices) schreibt.

Shipman: "Im Wesentlichen erschaffen wir im Genom der Zelle ein Miniaturlabor, um die Informationen über die Abläufe in der lebenden Zelle zu sammeln. Wir benutzen DNA als eine Methode zur Abspeicherung von Informationen in der Zelle und mit bereits existierenden Sequenzierungstechnologien können wir später diese Informationen lesen und erfahren so, was in der Zelle während ihrer Entwicklung geschah. Und es ist wichtig, zu betonen, daß dies alles ohne Zerstörung der Zelle während eines kritischen Moments in ihrer Geschichte geschieht."

Zusätzlich will Shipman sehr kleine Circuits bauen, die aus nur 3 Zellen bestehen, um zu verstehen, wie die Entwicklung von verschiedenen Zelltypen zu der frühen Verschaltung der Neuronen im Gehirn führt. Diese Circuits erlauben ihm und seinem Team, ganz spezielle synaptische Verbindungen zwischen Neuronen zu studieren.

Shipman: "Das ist das Verfahren "Lernen durch Entwicklung neuer Werkzeuge". Wenn wir einen speziellen 3-Zellen-Circuit bauen, werden wir die fundamentalen biologischen Prozesse darüber erfahren, wie Neuronen entscheiden, zu welchen anderen Neuronen sie sich verbinden. Wir hoffen, daß wir diese sehr einfachen Systeme verwenden können, in denen wir alle die Variablen korrekt einstellen können, um Einsicht darüber zu erhalten, was im menschlichen Gehirn auch da abläuft, wo das sehr viel komplizierter ist."

Mit diesen neuen Forschungsmodellen von Shipman will man die Entwicklung der Neuronen und psychische Krankheiten wie Autismus, Schizophrenie und heftig schwankende Gemütszustände zwischen Euphorie und Depression (bipolar disorder) besser verstehen lernen. Sie könnten eventuell auch zu neuen Methoden zur Behandlung von Degenerations- und Alterskrankheiten führen.

Shipman: "Diese Krankheiten sind unglaublich persönlichkeitszerstörend und dennoch versteht man sie heute noch kaum. Die Arbeiten in meinem Labor werden hoffentlich dabei helfen, die Gründe für diese Krankheiten zu erkennen und durch entsprechende Behandlung das Leben der betroffenen Menschen wesentlich zu verbessern."

Shipman ist der Überzeugung, daß die Eröffnung seines Labors in den Gladstone Instituten, mitten im Innovationszentrum von San Francisco, ganz wichtig für die Erreichung dieses Ziels ist.

Shipman: "Wenn wir tatsächlich eine neue nützliche Technologie entwickeln, werden wir sie den Leuten geben, die mit psychisch Kranken zu tun haben, denn wir haben hier alle die notwendigen Einrichtungen, um das durchzuführen, denn Gladstone ist ja auch deshalb so begeistert, weil die Wissenschaftler dort gerne interdisziplinär arbeiten. Ich freue mich auf die zukünftige Zusammenarbeit mit meinen Kollegen, die auf ganz anderen Gebieten forschen. Wir werden Gebiete finden, wo sich unsere interdisziplinären Arbeiten überlappen, so daß wir entsprechende Gruppen zur Zusammenarbeit bilden können. Ich kann es kaum erwarten, damit zu beginnen."

Sie erfahren mehr unter: <http://www.digitaljournal.com/pr/4033348#ixzz5XN4wH0gv>

### **Eine vom Wyss-Institut organisierte Konferenz über DNA-Nanotechnologie zeigte, wie man Molekülverbände so programmieren kann, daß sie als Roboter sehr unterschiedlicher Größe (Nano- bis zum Mikrobereich) arbeiten.**

September 28, 2018

Am 21.9.2018 hielt das Wyss Institute sein 9<sup>th</sup> Annual Wyss International Symposium ab mit dem Thema „Fortschritte in Molecular Robotics“ (über Nanoroboter, Nanorobots, Nanorobotik). Das ist eine neue und schnell wachsende Disziplin, bei der man Komplexität, Programmierbarkeit und Fähigkeit zur Selbstreproduktion (self-assembly ability) von DNA, RNA, Proteinen und anderen Molekülen für den Bau von Geräten (devices) im Nano- und Mikrobereich benutzt. Diese Geräte haben die Fähigkeit zu aufzuspüren (also ihre Umgebung zu erkennen, zu messen oder zu scannen), zu rechnen und sowohl als selbständige Einheiten als auch im Verband agieren können.

Solche Baueinheiten (devices) könnten z.B. als künstliche Viren

- für gezielte Medikamentenlieferung (targeted drug delivery) verwendet werden,
- als Fabriken zur Produktion von Chemikalien, Komponenten von Medikamenten oder wertvollen Nanopartikeln arbeiten, oder
- mit biologischen Systemen interagieren, um deren Verhalten zu steuern, ihre Aktivitäten zu protokollieren, Therapien zur Verfügung zu stellen oder Aufspüren und Melden von diagnostischen Krankheits-Biomarkern bei unvorhergesehenen Entwicklungen.

Auf dem 9<sup>th</sup> International Wyss Symposium gaben Wissenschaftler von zahlreichen Institutionen eine Übersicht über den Fortschritt ihrer Arbeiten an Projekten zu

- DNA-Nanotechnologie,
- Synthetischer Biologie,
- Robotics und
- Computer Science,

die zu programmierbaren molekularen Maschinen als neuen Hilfsmitteln (Lösungen) für Forschung und Medizin führen können.

Organisiert wurde das 9<sup>th</sup> International Wyss Symposium vom Gründungsdirektor Donald Ingber (M.D. und Ph.D.) des Wyss Institutes und den vier Leitern seiner Molecular Robotics Initiative (William Shih, Ph.D., Peng Yin, Ph.D., Wesley Wong, Ph.D. und Radhika Nagpal, Ph.D.) mit dem Ziel, daß auf diesem Symposium eine Übersicht über die Entwicklungen auf diesem neuen Gebiet Molecular Robotics gegeben wird und wie das in der Zukunft die wissenschaftliche Forschung und das Leben der Menschen beeinflussen kann. Es gab 13 fallbezogene Präsentationen, wobei die Sprecher von unterschiedlichen Institutionen und Einrichtungen kamen.

In seiner Begrüßungsrede zu einem Auditorium aus meistens Wissenschaftlern von über 12 Staaten gab Ingber eine kurze Übersicht über die Entwicklung von Molecular Robotics als einem neuen Forschungsfeld am Wyss Institute, das sich aus dem Zusammentreffen von Ideen und Arbeiten auf Plattformen für sehr unterschiedliche programmierbare Nanomaterialien und Bioinspired Robotics ergab.

Molecular Robotics entstand aus der Kombination von Forschungen auf diesen Gebieten und besitzt das Potential, sowohl völlig neue Verfahren für Entwurf, Bau und Steuerung zu

ermöglichen als auch Informationen im Nanobereich zu speichern und zu lesen, wobei Biomoleküle als Baumaterial verwendet werden.

Gründungsdirektor Donald Ingber (M.D. und Ph.D.) des Wyss Institutes: "Wir erschaffen eine neue technologische Strömung – wir bauen die Zukunft."

Danach erfolgten die ersten 4 Präsentationen.

#### *Session 1: Präsentation Aufspüren – Sense session*

Die Sprecher waren William Shih, Yamuna Krishnan und Hendrik Dietz vom Wyss Institute am Harvard University

Das Mitglied von der Wyss Core Faculty William Shih machte die einführenden Erläuterungen darüber, wie molekulare Nanogeräte (Nanodevices) zum Aufspüren von Teilen ihrer Umgebung entworfen werden können, was ja autonome Maschinen unbedingt leisten müssen. Shih berichtete, wie sein Team neue Strategien zur Programmierung von DNA entwarf, damit sich Baueinheiten unterschiedlicher Struktur selber zusammenbauten, und sie bemühten sich darum, daß diese Baueinheiten immer größer wurden. Mit Hilfe der DNA Origami Technology wurden zuerst kleinere Baueinheiten geschaffen, und nach Überwindung anfänglicher Schwierigkeiten durch die Nucleation Barrier bei den ersten Baueinheiten beim Zusammenfügen, entwickelten sie vollständige Baueinheiten von DNA im Nanobereich (Microscale Sheets of DNA), die sich in kreuzweisen Mustern aneinanderfügen konnten. Mit dieser Probe stellte dieses Team seine derzeit größten Nanobaueinheiten vor, die bei hochempfindlichen Messungen (detection tests) und geräuschloser (zero-noise ("hi-fi")) Molecular Computation verwendet werden könnten.

Hendrik Dietz, Ph.D., Professor of Biophysics an der Technischen Universität München, erläuterte danach, wie dieser Lernvorgang beim Zusammenbau komplexer molekularer Baueinheiten (structures) und Maschinen aus einfachsten Bauteilen (from the ground-up) den Schlüssel dafür liefert, das Zeitalter der molekularen Robotik einzuläuten (dawn of molecular robots). Das Shih-Labor verfügt zur genauen Überprüfung der Vorgänge im molekularen Bereich

- State-of-the-art Cryo-Electron Mikroskopie (Cryo-EM) und
- Rechnerunterstützung zur Modellierung von Nanostrukturen in 3D.

Unter Verwendung dieser Beobachtungsverfahren mit extrem hoher Auflösung und einer hinreichenden Vielzahl von verschiedenen DNA-Nanotechnologieverfahren konnte das Team dann dazu übergehen, größere Baueinheiten herzustellen wie unterschiedliche virus-ähnliche Baueinheiten, die sich selber aus triangularen DNA-Origami-Baueinheiten zusammenbauten, und echte molekulare Motoren wie die "coffee mill", die eines Tages mit biologischen Systemen interagieren können soll.

Yamuna Krishnan, Ph.D., Professorin of Chemistry von der University of Chicago, führte die letzte Präsentation der Sense Session durch, wobei sie erläuterte, wie ihr Team DNA-Nanotechnologie verwendet, um "CalipHluor" herzustellen, einen synthetischen molekularen Sensor zur äußerst genauen Messung sowohl von pH-Wert als auch Kalzium-Ionen-Konzentration (calcium ion levels) in intrazellulären Organellen innerhalb von Zellen in lebendigen Würmern. Sie erklärte, wie ihre Baueinheit (ein Sensor bezeichnet als CalipHluor System) sowohl Kalzium-Ionen-Konzentration als auch pH-Wert in Organellen in lebenden Zellen messen kann. Credit: Wyss Institute at Harvard University

Diese Baueinheit (device) mit Namen CalipHluor ermöglichte ihrem Team, die Funktion eines Proteins zu enträtseln, das im Zusammenhang mit schwerer Alzheimer-Krankheit auftritt: Dieses Protein transportiert Kalzium-Ionen und hilft bei ihrer Speicherung in Organellen mit den Namen Endosomen und Lysosomen. Sie stellten fest, daß die Kalzium-Ionen-Konzentration in Gewebeproben von Patienten mit schwerer Alzheimer-Krankheit signifikant niedriger war.

Mit CalipHluor wird die Entwicklung von molekularen Detektoren eingeleitet, mit Hilfe derer man die Ursachen für menschliche Krankheiten finden und genau spezifizierte Behandlungen entwickeln kann.

#### *2. Session: Compute Präsentation – Compute Session*

Es stellten 4 Sprecher ihre Präsentationen als unterschiedliche Verfahren dafür vor, wie molekulare Roboter komplexes Verhalten berechnen können. Justin Werfel zeigte Videos

von den Kilobots in Größe eines Quarters (quarter-sized: von der Größe einer 25 Cent Münze, von Quarter-Größe), wie sie zusammen Aufgaben erledigen.

Credit: Wyss Institute at Harvard University.

Peng Yin stellte Lulu Qian, PhD., Assistant Professor of Bioengineering am California Institute of Technology, vor. Sie begann ihre Präsentation mit einer Vorführung der „DNA walkers“, die programmiert werden zum Aufnehmen, Transportieren und Abladen molekularer „Frachtstücke“ in einem Testfeld und die bei Zusammenarbeit noch viel komplexere Aufgaben erledigen können. Die molekularen Walker können dabei über eine Oberfläche gehen.

In ihrem Labor entwickelt man auch nach dem Vorbild entscheidungsbildender Prozesse in neuronalen Netzen neue Expertensysteme, damit molekulare Roboter auf ihre Umgebung reagieren, spezielle Inputs berechnen und ganz unterschiedliche Aufgaben bewältigen können wie die Erkennung von Mustern, die 100 bits an information enthalten.

Ferner hat ihr Team eine Strategie für „Ziegel Versetzung“ (tile displacement) entwickelt, mit der modulare 2D Strukturen sich selbst rekonfigurieren können in Reaktion auf spezielle Signale, indem sie große DNA-Origami-Ziegel-Komponenten in komplexeren (higher-order) Strukturen versetzen. Lulu Qian: „Wir hoffen, daß durch molekulare Programmiersprachen jemand dazu inspiriert, eigene molekulare Apps zu schreiben.“

Danach stellte Justin Werfel, Ph.D., Senior Research Scientist vom Wyss Institute, eine ähnlich komplexe Arbeit vor, aber in einer anderen Größenordnung. Er erläuterte, wie Prinzipien, die von Radhika Nagpal's Forschungsgruppe bei der Entwicklung des Kilobot-Systems erkannt worden waren, die als Schwarm von elektromechanischen Robotern von Quarter-Größe ein kollektives Verhalten höherer Ordnung zeigen, in ein molekulares Robot-System übertragen werden können. Die Forscher vom Wyss Institute verwendeten dabei die DNA-Nanotechnologie „autocycling proximity recording“ (APR), entwickelt im Labor von Peng Yin zur Steuerung eines Schwarms von DNA-Robotern, die sich über eine mit DNA-Origami-Strukturen bedeckte Platte bewegen. Die DNA-Origami-Strukturen weisen dabei 2 verschiedene molekulare Labels auf und die DNA-Roboter zeichnen auf, welchen Labels sie begegnet sind und erkennen benachbarte DNA-Roboter. Diese Studien gelten als die ersten Schritte zur Herstellung von Schwärmen von molekularen Robotern.

Rebecca Schulman, Ph.D., Assistant Professor of Chemical and Biomolecular Engineering an der Johns Hopkins University, präsentierte ihre Arbeit an programmierbaren DNA-Hydrogel-Netzwerken, die in Reaktion auf Signale aus ihrer Umgebung sich ausdehnen oder schrumpfen können. Credit: Wyss Institute at Harvard University

Sie verband individuelle Polymere eines Hydrogel-Netzwerks mit synthetischen DNA-Elementen und fügte bestimmte nadelförmige DNA-Strukturen (DNA-hairpins) hinzu, so daß das Ganze dazu angeregt werden konnte, sich auszudehnen und mit komplexeren multi-hydrogelen Anordnungen unter Formveränderung kombiniert werden konnte. Dieses Team entwickelte ein „hydrogel operating system“, das Ideen von Zellbiologie und Computerwissenschaften so vereinigt, daß die Hydrogele Veränderungen in ihrer Umgebung erkennen und darauf mit 3D-Formwandlungen antworten. Damit ist ein Weg gefunden zur Herstellung von biomolekularen Controllern für aktive weiche Materialien.

George Church, Ph.D., Founding Core Faculty am Wyss Institute und Professor an Harvard Medical School und MIT, sprach als Letzter dieser Gruppe und gab einen Überblick über verschiedene Projekte in seinem Labor, die alle auf Multiplex-Anwendungen für direkte molekulare Bewegung und Verhalten basierten. Sein Labor entwickelt DNA-Polymerasen mit der Eigenschaft, daß sie bei Anbringung an eine Nanopore bei hoher Multiplexität als Sequenziersysteme verwendet werden können. Er führte dann etliche Anwendungen der CRISPR-Technologie vor, darunter dieses, wie man durch DNA-Editierung ein System dazu bringt, als molekulare Maschine Informationen in Form von DNA in Genome von Bakterien zu schreiben. Als Beispiel dafür diente ein Video (short movie) von einem galoppierenden Pferd, das vom digitalen Format in eine DNA-Sequenz umgeschrieben worden war.

Weitere mit CRISPR durchgeführte Projekte waren: Herstellung von transgenen Schweinen, in denen sich menschliche, immunverträgliche Organe für die Xenotransplantation entwickeln, Entwicklung von synthetischen AAV-Capsiden für effektivere GenTherapien, eine ganze Human Transcription Factor-Bibliothek, die verwendet werden kann zur gentechnisch

bewirkten Umwandlung von Stammzellen in beinahe alle reifen (mature) Zelltypen, und das Human Genome Project Write (HGP-write) mit dem vorläufigen Ziel, Virus-resistente Zelllinien herzustellen.

### 3. Session: Actuate Präsentation – Actuate Session

Normalerweise sind die Aufgaben von Robotern handwerkliche, physische Tätigkeiten. In der 3. Session galt das Interesse Projekten zur Steuerung und Bewegung von Molekülen zur Erledigung vergleichbarer Arbeiten im Nanobereich.

Die erste Präsentation erfolgte durch David Baker, Ph.D., Professor of Biochemistry an der University of Washington, dessen Bemühungen zum Entwurf neuer Proteine zur Synthese von Proteinen geführt haben, die in dem, was sie vermögen, genauso über die Leistungen natürlicher Proteine hinausgehen wie synthetische DNA-Stränge leistungsfähiger sind als natürliche. Credit: Wyss Institute at Harvard University

Zuerst einmal beginnt sein Team damit, alle möglichen 3D Strukturen zu errechnen, die überhaupt von kürzeren Proteinsequenzen gebildet werden können. Im nächsten Schritt werden die ausgewählten neuen Proteine erzeugt. Dabei fanden sie, daß sie in Membrane integriert werden und Poren bilden können, die Ionen und kleine Moleküle passieren können. Sie fanden auch Lösungen für Ansammlungen von multimeren Proteinmolekülen in verschiedenen Formen wie

- hexagonalen Gittern,
- logischen Protein-Gattern (protein logic gates),
- Nanobehältern und künstlichen Virenhüllen (viral capsids), die an Tumore in vivo gebunden werden können,
- Genompaketen,
- Meßeinrichtungen und
- Anlieferungssystemen im Nanobereich.

Itai Cohen, Ph.D., Associate Professor of Physics an der Cornell University, erklärte, daß in seinem Labor man der Idee folgt, daß zwar im 50 Mikronbereich ein ganzes Universum von Organismen existiert, aber fraglich ist, welchen man synthetisieren kann.“ Er zeigte dann eine Graphen-Origami-Maschine, zusammengesetzt aus „Papier“, das aus Graphenblättern von Ein-Atom-Schichtdicke besteht, dessen Faltung gesteuert werden kann, und zwar durch ganz genau kalkulierte „Falten“, wobei Materialien unterschiedlicher Festigkeit und Eigenschaften verwendet werden. Solche Baueinheiten können gemäß Verfahren der Halbleitertechnik benutzt werden zur Herstellung voll handlungsfähiger Nanobaueinheiten (nano devices) für eine Anzahl unterschiedlicher Funktionen.

Zum Schluß dieser 3. Session zeigte Khalid Salaita, Ph.D., Associate Professor of Chemistry an Emory University und Georgia Institute of Technology, einen Nanomotor auf DNA-Basis, der extrem schnell, stark und sensitiv ist. Der Motor ist ein Beispiel dafür, wie ein synthetisches System chemische Energie in mechanische Energie mittels RNAse, die RNA-Moleküle von der Oberfläche ablöst, über die sie sich bewegt. Dieser Prozeß der Autochemophorese kann für unterschiedliche Größenbereiche verwendet werden. In zukünftigen Meß- und Diagnostik-Systemen kann diese Technologie zur Entdeckung einzelner Moleküle verwendet werden.

Credit: Wyss Institute at Harvard University

### 4. Session: Translate Präsentation – Translate Session

Die letzte Session war Projekten aus dem Bereich Molecular Robotics gewidmet mit dem Ziel, Baueinheiten zur Problemlösung außerhalb der Labore zu erschaffen. Die Präsentationen führten durch: Wesley Wong, Peng Yin und David Zhang.

Credit: Wyss Institute at Harvard University

Wesley Wong, Wyss Associate Faculty-Mitglied, berichtete über die Arbeiten in seinem Labor zur Entwicklung fortgeschrittener optischer Pinzetten (“optical tweezers”), die sowohl für die Analyse mit einem einzigen Molekül als auch multiplex arbeiten. Sein Team verband Zentrifugalkraft-Mikroskopie (centrifugal force microscopy) mit DNA-Nanoschaltern, die an zu untersuchende Moleküle angeheftet waren, und untersuchten Änderungen von Gestalt und Stabilität von Molekülen wie DNA, wobei sie bis zu 400 Messungen in einem Zentrifugen-Spin-Zyklus durchführten. Damit will man Wechselwirkungen untersuchen zwischen

- Liganden und ihren Rezeptoren und



- Monoklonalen Antikörpern und ihren Zielproteinen und anderen molekularen Wechselwirkungen, was zur Entwicklung biologischer Medikamente verwendet werden kann.

Anwendungen von Wong's DNA-Meßgeräten:

- Sie können Entfernungen zwischen molekularen Gebilden bis zu atomaren Dimensionen hinunter messen.
- Ein NLISA-Prüfung (Nanoswitch-Linked Immunoabsorbent Assay) kann Biomarker im Blut des Menschen mit femtomolarer Empfindlichkeit erkennen.

Credit: Wyss Institute at Harvard University

Molecular Robotics ist eine sehr junge Disziplin, aber in nur 10 Jahren werden wir schon sehr erstaunliche Anwendungen auf diesem Gebiet sehen.

Danach entwarf David Zhang, Ph.D., Assistant Professor of Biomedical Engineering an Rice University und Hong Kong University of Science and Technology, die Grundlagen für ein molekulares Diagnostikgerät für schnelle und multiplexte Entdeckung pathogener Bestandteile im Blut, die bei einem niedergelassenen Arzt oder am Bett eines Patienten in einem Krankenhaus durchgeführt werden können, wodurch der Rückgriff auf langwierige Blutkulturen überflüssig wird.

Die Plattform besteht aus 2 Komponenten:

- Ein PCR-Flüssigkeits-Chip (PCR fluidic chip) von Donut-Gestalt, das Konvektion verwendet für die Steuerung einer Reaktion, die zyklisch zwischen 95 und 60 Grad Celsius stattfindet. Diese Anordnung ist viel kleiner und billiger als eine herkömmliche PCR-Maschine.
- Mit einem Chip (label-free microarray) kann man An- oder Abwesenheit von 40 verschiedenen, als pathogen eingestuften Suchgrößen (targets) erkennen, und zwar durch Gen-editierte DNA-Strang-Verschiebungsreaktionen (engineered DNA Strand Displacement) auf dem Chip.

Es wird gerade an der Verkleinerung eines Prototyp gearbeitet, der von einer Batterie angetrieben wird und fast überall arbeiten kann, auch in Anlagen außerhalb des Labors.

Als letzter Forscher dieser Session sprach Peng Yin, Core Faculty member am Wyss Institute. Er stellte die „DNA toeholds“ vor, programmierbare Nanodevices, die die Transcription von Reportergenen aktivieren können und eine wichtige Rolle bei vielen Übersetzungsvorgängen eingenommen haben. Das schließt molekulare Diagnostik ein, die Punktmutationen (Rare Point Mutations) in der DNA von Patienten mit hoher Sensitivität erkennen kann, und „Ribocomputing“-Devices, mit denen man Zellen mit Computer-ähnlicher Logik programmieren kann.

Peng Yin stellte noch mehr Entwicklungen mit Übersetzungscharakter in seinem Labor vor. Sein Team entwickelte die DNA-PAINT-super-resolution-Technologie auf Multiplex-Basis zur einfacheren und billigeren Sichtbarmachung von Molekülen mit super-großer Auflösung, an dessen Vermarktung man gerade arbeitet. Er zeigte einige Bilder von bestimmten Molekülen in bis zu 8 subzellularen Organellen und lieferte die Nachweise für die Existenz von bis zu 10 speziell gesuchten Molekülen im vollständigen Gewebeprobe, z.B. von der Retina.

In seinem Labor werden dynamische molekulare Robots gemäß der Verfahren APR (autocycling proximity recording) und PER (primer exchange reaction) verwendet, um die Geometrie von einzelnen Molekülen zu bestimmen und DNA-Stränge in Reaktion auf bestimmte molekulare Signale hin automatisch zu synthetisieren.

Man erhofft sich damit große Erfolge bei der Entdeckung von Krankheiten und der Erkennung von einzelnen Molekülen mit hoher Präzision.

Ingber schloß das Symposium. Er bedankte sich bei den Vortragenden und meinte, daß die Molekulare Robotik in den wenigen Jahren ihres Bestehens zu einem eigenständigen Forschungsgebiet geworden ist und große Möglichkeiten besitzt.

Donald Ingber vom Wyss Institute: „Wir konnten heute sehen, wie eine biophysikalische Version der Synthetischen Biologie ein völlig neues Forschungsgebiet eröffnet. Es bedurfte einer genetischen Forschung über 50 Jahre, um zu den ersten Anwendungen von der Nutzung chemischer Energie für physische Arbeit zu kommen. Molecular robotics ist eine sehr junge Disziplin und in nur 10 Jahren wird sie uns ganz unglaubliche Anwendungen geliefert haben.“

George Church sprach über einige Projekte in seinem Labor und betonte die Winzigkeit der meisten Materialien, an denen sie forschten.

Credit: Wyss Institute at Harvard University

Schlagworte – Tags:

DNA assembly, DNA Bricks, DNA Nanoswitches, DNA sequencing, DNA-PAINT, Kilobots, Molecular Bioengineering, nanoswitch, Protein Engineering, Personalized Medicine, Targeted Drug Delivery, Nanobiotechnology, Robotics, Synthetic Biology, Molecular Robotics, Actuators, Gene Circuits, Nanodevices, Robots

Arbeiten im Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering at Harvard University

Lindsay Brownell, lindsay.brownell@wyss.harvard.edu

Das Wyss Institute erforscht Naturprinzipien und wendet sie auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie für den Entwurf von Materialien und Geräten (Devices) an. Dadurch weisen sie der medizinischen Forschung den Weg zu einer besseren Gesundheitsfürsorge.

Die Forscher am Wyss Institute entwickeln völlig neue Lösungen für Gesundheitsfürsorge, Energiegewinnung, Landwirtschaft, Robotik und Herstellungsverfahren, die möglichst rasch für die Herstellung kommerzieller Produkte und klinischer Therapien verwendet werden. Es gibt eine enge Zusammenarbeit mit Kliniken, Medizinern und Firmen, und das mündet oft in der Bildung neuer Start-ups ein.

Das Wyss Institute fördert mittels Risikokapital die möglichst schnelle Umsetzung neuer Forschungsergebnisse (breakthroughs) in kommerzialisierbare Produkte.

Die interdisziplinäre Forschung gilt am Wyss Institute sehr viel und man versucht, Barrieren zwischen den Institutionen zu überwinden. Dafür sorgt der Zusammenschluß (alliance) mit vielen anderen Institutionen:

- Harvard's Schools of Medicine, Engineering, Arts & Sciences and Design,
- Partnerschaft mit Beth Israel Deaconess Medical Center,
- Brigham and Women's Hospital, Boston
- Children's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital,
- Harvard Medical School (HMS) der Harvard University, Massachusetts,
- Spaulding Rehabilitation Hospital, Boston University, Tufts University,
- Berliner Charité mit der medizinischen Fakultät von der Berliner Universität,
- University of Zurich und
- Massachusetts Institute of Technology (MIT).

*Zu diamondoid (aus Wikipedia und der oben aufgeführten Publikation über das 9<sup>th</sup> Annual Wyss International Symposium im Wyss Institute vom 21.9.2018 über „Fortschritte in Molecular Robotics“, über Nanoroboter, Nanorobots und Nanorobotik vor allem in der Medizin. Im letzten Jahrzehnt ist das Forschungsgebiet der Nanorobotik schnell gewachsen. Ihre Anwendungsmöglichkeit in der Medizin sind am interessantesten, wie aus dem vorhergehenden Bericht über das 9<sup>th</sup> Annual Wyss International Symposium im Wyss Institute hervorgeht.*

*Anwendungen der Nanorobotik wie diamondoide Nanorobots haben anscheinend für die Medizin das größte Entwicklungspotential. Für die bis zur Stufe der Atome herab präzise Fabrikation von diamondoiden Nanorobots in größeren Mengen zu niedrigen Kosten sind neue technische Verfahren notwendig. Mit der neuen Fabrikationstechnologie im Nanobereich (nanoscale manufacturing technology) mit dem Namen Positional Diamondoid Molecular Manufacturing kann man diamondoide Nanofabriken für den Bau von Nanorobots konstruieren.*

Web.de 2.9.2020

## **Blockade zellulärer Kommunikation: Forscher stoppen Vermehrung von SARS-CoV-2**

Von Marinus Brandl , 1.9.2020

Forschern der Goethe-Universität in Frankfurt könnte ein wichtiger Schritt im Kampf gegen SARS-CoV-2 gelungen sein: Mithilfe von Krebsmedikamenten konnten sie die Kommunikationswege innerhalb von befallenen Zellen unterbrechen und so eine Vermehrung des Virus fast vollständig stoppen. Damit könnten neue Therapien möglich werden.

Viren nutzen und manipulieren Kommunikationswege ihrer Wirtszellen, um ihre eigene Vermehrung zu fördern. Diesen Mechanismus haben Biochemiker und Virologen der Goethe-Universität und des Universitätsklinikums Frankfurt nun genauer untersucht und erstmals ein Gesamtbild der Kommunikation einer Zelle erstellt, die von SARS-CoV-2-Viren befallen ist. Dabei haben sie beobachtet, welche Veränderungen der Virusbefall in der Zelle auslöst.

### **Coronavirus: Forscher unterbrechen Zellkommunikation - und stoppen Vermehrung**

Das Ergebnis: Vor allem Signalwege der Wirtszelle, bei denen ein Wachstumssignal von außen in die Zelle geleitet wird, werden offenbar vom SARS-CoV-2-Virus genutzt. Meist ist das Ziel von solchen Signalen der Zellkern, wo Gene an- oder abgeschaltet werden. So werden beispielsweise das Zellwachstum angeregt oder Stoffwechselprozesse ausgelöst.

Wenn diese Signalwege unterbrochen werden, kann sich das Virus nicht mehr vermehren. Das ist den Forschern mithilfe von fünf bereits klinisch erprobten Krebsmedikamenten gelungen. Die Vermehrung des Virus wurde dabei vollständig gestoppt.

### **Medikamente setzen an Knotenpunkten der Zellkommunikation an**

Die Medikamente setzen laut Christian Münch vom Institut für Biochemie II der Goethe-Universität an den Stellen an, an denen mehrere Kommunikationswege der Zelle zusammentreffen. In einer Pressemitteilung erklärt er:

"Die Signalwege der Wachstumsfaktoren lassen sich direkt dort blockieren, wo das Signal von außerhalb der Zelle an einen Signal-Empfänger – einem Wachstumsfaktorrezeptor – andockt. Es gibt jedoch eine Reihe sehr wirksamer Krebsmedikamente, die Wachstumsfaktor-Signalwege etwas tiefer in der Kaskade unterbrechen, wodurch die Signale von unterschiedlichen Wachstumsfaktorrezeptoren blockiert werden. Fünf dieser Wirkstoffe haben wir an unseren Zellen getestet, und alle fünf führten zu einem kompletten Stopp der SARS-CoV-2-Replikation."

### **Zugelassene Medikamente böten "ungeheuren Entwicklungsvorsprung"**

Sein ebenfalls an den Forschungen beteiligter Kollege Jindrich Cinatl vom Institut für Medizinische Virologie des Universitätsklinikums Frankfurt warnt allerdings vor verfrühtem Optimismus. Die Experimente seien an kultivierten Zellen im Labor durchgeführt worden und die Ergebnisse ließen sich nicht ohne weitere Tests auf den Menschen übertragen. Doch das könnte sich schnell ändern, denn zugelassene Medikamente haben "einen ungeheuren Entwicklungsvorsprung, sodass man auf Grundlage unserer Ergebnisse und weniger weiterer Experimente sehr schnell mit klinischen Studien beginnen könnte".

Die fünf Wirkstoffe, welche die Vermehrung des SARS-CoV-2-Virus unterbinden konnten, waren pictilisib, omipalisib, RO5126766, Ionafarnib, und sorafenib. Erste Hinweise auf mögliche Therapieansätze fanden die Forscher schon früher und hatten ihre Ergebnisse bereits im Mai veröffentlicht.

### **Verwendete Quellen:**

- Pressemitteilung Goethe-Universität: Blockade zellulärer Kommunikation stoppt SARS-CoV-2
- Pressemitteilung Goethe-Universität: Frankfurter Forscher entdecken Ansatzpunkte für COVID-19-Therapie
- Journal Pre-Proof: Growth factor receptor signaling inhibition prevents SARS-CoV-2 replication

§§§

## Literaturempfehlung

*In der Literatur um Professor George Church und die Harvard Medical School (bitte googeln unter "news GCLab") finden Sie jede Menge an populärwissenschaftlichen Artikeln über CRISPR, ebenso in den Harvard Medical News der Harvard Medical School (HMS), die sich jedermann als Email kostenlos zuschicken lassen kann.*

Lisa Randall „Verborgene Dimensionen – eine Reise durch den extradimensionalen Raum“ 2006

George Church „Regenesis“ 1912,

John Craig Venter „Life at the Speed of Light“ 2013

Nick Bostrom „Superintelligence“ 2014

Die Bücher von Werner Heisenberg, Manfred Eigen, Steven Weinberg, Alan Guth, Kip Thorne, Andrei Linde, Stephen W. Hawking, Martin Rees ...

## Bücher von Computerdruck & Verlag:

"Modernisierung von Religionen"

"Heiliger Krieg - Religionen und ihr Mißbrauch"

„Das Standardwerk über die Ewigkeit“

„Im Kyberzoikum“

„Die neue Bibel“

„Zivilisationsmechanik“

„Von Zeitalter zu Zeitalter – Wege zur Unsterblichkeit“

„Kritische Fragmente – Technikfeindlichkeit und Deutschenfeindlichkeit der 1968er“

„HGP-write – Neukonstruktion des Menschen – Konstruktion von Androiden“

Dieses Buch wird fortlaufend überarbeitet. Es erscheint 2020 oder später und die überarbeiteten Versionen werden von Zeit zu Zeit ins Netz gestellt.

„Fortschritte in Synthetischer Biologie“, eine 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 Harvard Medical School (HMS) „News GCLab“ und aus den Harvard Medical News, ferner aus dem Journal Medium Daily Digest

„Die Industrielle Revolution 5.0 III – Kosmologisches und astrophysikalisches Curriculum für Biologen, Mediziner und Gentechniker“

„Die Industrielle Revolution 5.0 IV – Fortschritte in Synthetischer Biologie vor dem Hintergrund von Kosmologie, Astrophysik und Elementarteilchentheorien“

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

„Entwicklung von Superhumans (= Androiden)“

„Die Industrielle Revolution 6.0 II – Übergang Anthropozän (Anthropozoikum) zum Kyberzoikum, KI-gesteuerte Konstruktion von Superhumans, Neuformulierung von Buddhismus und Christentum als transhumanistische Lehren“

Auf der Internetseite [www.aionik.de](http://www.aionik.de) können alle diese Schriften kostenlos heruntergeladen werden. Die o.g. Titel sind am Ende der Liste zu finden