

## **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 ausrangierten 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 sibt 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-Sequenzierer MGISEQ-T7 entwickelt**

29 October 2018

Die Firma MGI, eine Zweigfirma der BGI-Gruppe, hat mit der von ihr entwickelten DNA-Sequenzier-Technologie den Sequenzierer 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 und 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 zu Krankheiten an der Schilddrüse (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 Schilddrüsenerkrankung 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)
- Informierung 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 ererbter 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.

### **Mögliche Praktiken des Genome Engineering deuten vielleicht das Ende des Lebens an, wie wir es kennen**

Michael Guillen Ph.D., Fox News 19.10.2018

Im vergangenen Jahrhundert wurde die Welt aufgeschreckt, als Wissenschaftler die Kernkräfte durch die Entwicklung der A-Bombe nutzbar machten.

Jetzt greifen Wissenschaftler mittels Genome Engineering in den wichtigsten Bereich von lebenden Zellen ein und – mögen die Konsequenzen gut oder schlecht sein – das wird das Leben, wie wir es kennen, grundlegend wandeln. Dieses Drama begann, als vor einigen Jahren Forscher von Harvard, MIT und U.C. Berkeley zusammen das mächtige Werkzeug CRISPR zur Gen-Editierung entwickelten, mit deren Hilfe wir nach Belieben ganz gezielt im Genom der Zellen herumfuschen können.

CRISPR (von Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) ermöglicht den Forschern etwas, das vorher der SF zugerechnet wurde und zu unvorhergesehenen Entwicklungen führen kann, die guter utopischer oder katastrophaler Art sein können.

An den guten Entwicklungen arbeitet man gerade und wird mittels CRISPR viele genetisch bedingte Krankheiten heilen können, wie Mukoviszidose (Cystic Fibrosis), Bluterkrankheit (hemophilia), Brustkrebs, Diabetes, Autismus und sogar Fettleibigkeit (obesity).

Patienten mit Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) haben z.B. ein defektes Gen, wegen dem nicht das wichtige Muskelprotein Dystrophin produziert werden kann. Kürzlich haben Mediziner am Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio, gesunde Gene in 4 DMD- kranke Jungen injiziert und erhielten vielversprechende Ergebnisse.

Es ist vorhersehbar, daß man mit diesen Werkzeugen zur Genom-Editierung die Gene verschiedener Species vermischen und so neue Species erschaffen kann. Beachten Sie bitte: Das ist etwas ganz anderes als das, was Ihr Großvater durch selektive Züchtung gemacht hat.

Während ich das schreibe, erschaffen übereifrige Gentechniker in California und Minnesota Schwein-Mensch- und Schaf-Mensch-Chimären, deren Organe wie Herz und Niere menschlicher Art sind. Sie machen das gegen den Wunsch der Allgemeinheit und ohne finanzielle Unterstützung durch die National Institutes of Health (NIH). Man sagt aber, daß ihre Arbeit einem guten Zweck dient, indem sie dem Mangel an transplantierbaren Organen für Patienten abhelfen wollen.

Aber was ist, wenn die menschlichen Zellen in diesen abscheulichen Chimären nicht nur Herz oder Niere zugehören, sondern z.B. den Gehirnen ? Die daraus resultierenden Chimären wären möglicherweise in der Lage, wie Menschen zu denken und könnten nicht länger als Schweine bezeichnet werden.

David Resnik, Ethiker am NIH: "Inzwischen sind wir nicht mehr weit entfernt von der Insel des Dr. Moreau in der SF-Literatur. Ich könnte mir denken, daß es viele Leute als schrecklich empfinden würden, wenn sie in einem Labor in einem Käfig eine intelligente Maus sehen, die schreit ‚Ich will hier raus !‘."

Hiromitsu Nakauchi, Biologe an der Stanford University, versucht Mensch-Schaf-Chimären herzustellen und hält so etwas für möglich: "Solange der Anteil menschlicher Zellen am Schaf oder Schwein nur so bis 0,5% geht, wird man keine denkenden Schweine oder 2-beinigen Schafe erhalten, aber wenn das bis 40% geht, dann wäre das Ergebnis unkalkulierbar."

Und dann gibt es noch das Schlimmste, und zwar die synthetische Herstellung ganz neuer Organismen mit CRISPR. Dazu weist der berühmte Gentechniker John Craig Venter den Weg: "Wir sind vom Lesen des genetischen Codes zum Schreiben von ihm übergegangen. Das gibt uns die hypothetische Fähigkeit zur Erschaffung von neuen Lebensformen, wie wir das früher nicht für möglich gehalten haben."

Gentechniker haben vor kurzer Zeit das Genome Project-Write (GP-Write) ins Leben gerufen, an dem nun zahlreiche Forscher und Institute in aller Welt arbeiten. Sie wollen existierende Genome gezielt verändern und mittels der Synthetischen Biologie völlig neue Organismen erschaffen, die es bisher noch nie auf der Erde gegeben hat.

Ich betone, daß ich die Wissenschaft liebe und darauf vertraue, daß die Triebfeder dahinter ist, das Universum zu verstehen und die Lebensbedingungen für die Menschen zu verbessern, aber wie wir im Fall von A-Bomben und Kernkraftwerken sehen, kann es leicht geschehen, daß die Forschung zwar gute Ergebnisse liefert, aber daß diese von den schlechten Ergebnissen bei weitem übertroffen werden. Hier ist anzuführen, wie sehr wir uns in der westlichen Welt anstrengen, zu verhindern, daß Nordkorea und Iran in den Besitz funktionsfähiger Kernwaffen in Trägersystemen gelangen. Es ist zwar eine tolle Sache, daß wir mit CRISPR bald in die Lage kommen, Krebs zu heilen und Leben zu retten und daß mit Genetic Engineering viele neue gute Entwicklungen gelingen werden, aber ich werde die Befürchtung nicht los, daß wir damit auf verbotenen Gebiet arbeiten.

Erwin Chargaff, bedeutender Biochemiker und Pionier in der DNA-Forschung in "Heraclitean Fire: Sketches from a Life Before Nature": „Sowohl bei der Forschung an Atomkernen als auch an Zellkernen hat die Wissenschaft Grenzen überschritten, die sie nie hätte überschreiten dürfen.“

*Michael Guillen Ph.D., früherer Emmy-winning ABC News Science Editor, lehrte Physik an Harvard und ist gegenwärtig Präsident von Spectacular Science Productions.*

*Sein Thriller, "The Null Prophecy," erschien im July 2017. Sein neues Buch "The End Of Life As We Know It: Ominous News From The Frontiers Of Science," ist kürzlich erschienen.*

**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 non-profit-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 Aufnahmeegeräte (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 begeisternd, 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-assembling 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 Medikamentenanlieferung (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 9th 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 9th 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 Netzwerken 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](mailto: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.*

## **Literaturempfehlung**

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

George Church „Regenesis“ 1912,

Nick Bostrom „Superintelligence“ 2014

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

Bücher von Computerdruck & Verlag:

"Modernisierung von Religionen"

"Heiliger Krieg - Religionen und ihr Mißbrauch"

„Das Standardwerk über die Ewigkeit“

„Im Kyberzoikum“

„Die neue Bibel“

„Zivilisationsmechanik“

„Von Zeitalter zu Zeitalter – Wege zur Unsterblichkeit“

„Kritische Fragmente – Technikfeindlichkeit und Deutschenfeindlichkeit der 1968er“

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

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

„Fortschritte in Synthetischer Biologie“, eine Sammlung von Artikeln zur Synthetischen Biologie, die fortlaufend ergänzt wird.

„Die Industrielle Revolution 5.0 – Fortschritte in Synthetischer Biologie“

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

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.