

# 1. Zusammenfassung

Organoide sind dreidimensionale, aus Stammzellen entwickelte Modellsysteme für unterschiedliche Organe, denen großes Potenzial zugeschrieben wird. Sie werfen wissenschaftliche, aber auch philosophische, ethische und juristische Fragen auf, die bislang in Deutschland wenig diskutiert werden. Der vorliegende Themenband der IAG Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften bietet eine Übersicht über aktuelle wissenschaftliche Entwicklungen, ihre derzeitigen und potenziellen Anwendungsmöglichkeiten sowie wissenschaftstheoretische, ethische und juristische Diskussionen. Abgerundet wird der Band durch die bewährte sozialwissenschaftlich motivierte Darstellung von Problemfeldern und Indikatoren. Hiermit möchte die IAG einen Anstoß zu einer interdisziplinären und gesamtgesellschaftlichen Debatte liefern. Im Folgenden bieten wir einen Überblick über die Kapitel dieses Bandes.

Kapitel 2: Organoide in Forschung und Anwendung: eine Einführung (Sina Bartfeld, Hannah Schickl, Anja Pichl, Angela Osterheider und Lilian Marx-Stölting)

Die aktuellen Entwicklungen im Bereich der Organoidforschung umfassen Fortschritte in der Grundlagenforschung ebenso wie Möglichkeiten für verschiedene Anwendungsfelder. Die Einleitung führt in den Themenband sowie das Themenfeld Organoidforschung ein und erläutert zentrale Begriffe, Herstellungsmethoden und Anwendungsmöglichkeiten von Organoiden. Vorgestellt werden zudem wissenschaftliche, ethische und gesellschaftliche Herausforderungen und mögliche künftige Entwicklungen des Forschungsfeldes. Darüber hinaus werden Perspektiven aufgezeigt, die im vorliegenden Band nicht im Rahmen eines eigenen Beitrags behandelt werden: Neben ethischen Fragestellungen im Zusammenhang mit der Organoidforschung werden auch gesellschaftliche Kontexte und sozialwissenschaftliche Perspektiven skizziert. Eine Tabelle bietet eine Übersicht über ethische, rechtliche und gesellschaftliche Fragen und Probleme im Zusammenhang mit Organoiden in Forschung und Anwendung. Im zweiten Teil der Einleitung gewährt ein von Sina Bartfeld geführtes Interview mit dem renom-

mierten Stammzellforscher und Pionier der Organoidforschung Hans Clevers Einblicke in die Dynamik und Bedeutung des Forschungsgebietes.

Kapitel 3.1: Organoide auf Basis von humanen pluripotenten Stammzellen: Modelle für Embryonalentwicklung und Erkrankungen des Menschen (Tristan Frum und Jason R. Spence)

Das Kapitel von Tristan Frum und Jason R. Spence bietet einen Überblick über die Herstellung von Organoiden auf Basis von humanen pluripotenten Stammzellen (hPS-Zellen) und betont den Beitrag der Entwicklungsbiologie zum Verständnis der physikalischen und molekularen Mechanismen, welche die Embryonalentwicklung steuern und für die Herstellung von Organoiden *in vitro* genutzt werden können. Im Fokus des Beitrags steht die gerichtete Differenzierung von hPS-Zellen zu Lungen- und Darmorganoiden. Diskutiert werden zudem Strategien, welche die Reife und Komplexität von hPS-Zell-basierten Organoiden erhöhen, sowie gegenwärtige und künftige Anwendungsmöglichkeiten derselben. Zur Herstellung von Organoiden nutzen Forschende das Entwicklungspotenzial von hPS-Zellen: ihre Pluripotenz, d. h. ihre Fähigkeit, durch Differenzierung jeden Zelltyp des Körpers hervorzubringen. Davon ausgehend werden Zellen gezielt schrittweise auf bestimmte Abstammungslinien festgelegt und können Zellen der drei Keimblätter Entoderm (Innenschicht), Mesoderm (Mittelschicht) und Ektoderm (Außenschicht) bilden. Die Herstellung von Organoiden mit Zellen mehrerer Keimblätter erfordere die Ko-Differenzierung beider Zelllinien in einer Zellkultur. Aus dem Entoderm entstehen in weiteren Schritten Organoide von z. B. Lunge, Leber, Speiseröhre, Magen und Darm. Zu den von den Autoren diskutierten Problemen zählt, dass hPS-Zell-basierte Organoide auch nach mehrmonatiger Kultivierung noch immer eher fetalem als adultem Gewebe ähneln. Bei zunehmendem Wachstum seien zudem Nährstoffe und Sauerstoff nicht ausreichend verfügbar und Gewebe im Inneren des Organoids werden nicht richtig versorgt und sterben ab. Die Transplantation von Organoiden in Mäuse könne dem entgegenwirken. Auch die Verbesserung der Blutgefäßversorgung werde angestrebt, um Größe, Diversität und Organisationsgrad der Organoide zu erhöhen. Alternative Ansätze zur Unterstützung des Wachstums und der Reifung von Organoiden werden ebenfalls in rasantem Tempo weiterentwickelt und kurz skizziert. Frum und Spence schließen mit der Einschätzung, dass zwar noch viel getan werden müsse, um die Komplexität und Reproduzierbarkeit von hPS-Zell-basierten Organoidkulturen zu verbessern, diese Forschung jedoch bereits jetzt wichtige Erkenntnisse generiere. Als langfristiges Ziel identifizieren sie die Modellierung aller Stadien der Organentwicklung, wofür hPS-Zell-basierte Organoide sowohl mit fetalem als auch adultem Gewebe verglichen werden müssen.

### Kapitel 3.2: Selbstorganisation von Organoiden aus Entodermzellen (Allison Lewis, Rashmiparvathi Keshara, Yung Hae Kim und Anne Grapin-Botton)

Der Herstellungsprozess von Organoiden wird häufig mit dem Konzept der „Selbstorganisation“ charakterisiert. In ihrem Beitrag definieren Allison Lewis, Rashmiparvathi Keshara, Yung Hae Kim und Anne Grapin-Botton Selbstorganisation als einen „Prozess, bei dem lokale Interaktionen zwischen Zellen, die zunächst ungeordnet sind, zur Entstehung von Mustern und Funktionen auf höherer Ebene, der des Organoids, führen“. Am Beispiel von aus dem Entoderm gewonnenen Organoiden wie Darm und Bauchspeicheldrüse diskutieren sie unterschiedliche Herstellungsmethoden von Organoiden mit Fokus auf die Ausgangsbedingungen der Zellen, Signalmechanismen und Kulturmedien, die den Selbstorganisationsprozess und damit die Entstehung von räumlicher Ordnung, Zelldifferenzierung, funktionalen Eigenschaften und Organbereichen ermöglichen. Dabei konstatieren sie, dass die Forschung noch ganz am Anfang des Verständnisses davon stehe, wie auf zellulärer Ebene externe Bedingungen und Signale zwischen einzelnen Zellen die Entstehung („emergence“) von Zellen und Strukturen fördern. Sie erörtern zudem folgende, für alle Organoidsysteme relevanten Fragen: Welche Zelltypen haben die Fähigkeit zur Selbstorganisation? Welcher Austausch von Signalen zwischen Zellen und welches Ausmaß an Interaktionen sind notwendig, um die Selbstorganisation zu initiieren und fortzusetzen? Welche Arten von externer Kontrolle erleichtern die Selbstorganisation von Organoiden? Für die Zukunft der Organoidforschung sehen die Beitragenden Anzeichen für einen Übergang vom Bau von Organoidsystemen zu deren Anwendung sowie für die weitere Aufklärung der Selbstorganisationsprozesse *in vitro* und *in vivo*.

### Kapitel 3.3: Genetic Engineering von Organoiden (Isaree Teriyapirom, Andreia S. Batista-Rocha und Bon-Kyoung Koo)

Die Möglichkeit, mittels gentechnischer Methoden spezifische Genmutationen in Organoiden einzuführen und Genomsequenzen reparieren, verändern, einfügen oder blockieren zu können, eröffnet wichtige neue Forschungsbereiche. Dadurch können monogen bedingte Krankheiten sowie Prozesse der Krebsentstehung besser nachgebildet und erforscht werden, beispielsweise durch Screenings des gesamten Genoms. Im vorliegenden Beitrag von Isaree Teriyapirom, Andreia S. Batista-Rocha und Bon-Kyoung Koo wird das sich aktuell etablierende Forschungsfeld der Organoidgenetik („organoid genetics“) vorgestellt. Diskutiert werden verschiedene Methoden des Genetic Engineering, die im Rahmen der Organoidforschung eingesetzt werden und eine spezifische Veränderung von DNA-Sequenzen ermöglichen. Dazu müssen die genetischen Werkzeuge jedoch erst einmal in die Zielzellen eingeschleust werden;

dieser Vorgang wird als „Delivery“ bezeichnet. Bei der Wahl der im Beitrag vorgestellten Delivery-Methoden müssen die Eigenschaften der Zielzelle, die Größe des DNA-Fragments sowie die nötige Dauer der Genexpression berücksichtigt werden. Es existieren auf diesem Gebiet sowohl virale Methoden als auch Vorgehensweisen, im Rahmen derer sogenannte „nackte“ DNA genutzt wird, die nicht von viralen Genen flankiert wird. Für die genetische Veränderung von Organoiden werden verschiedene Werkzeuge genutzt; fokussiert wird in dem Beitrag auf die CRISPR/Cas9-Methode (eine präzise, 2012 entwickelte Genschere), die sowohl bei aus adulten als auch bei aus pluripotenten Stammzellen hergestellten Organoiden eingesetzt werden kann. Die Beitragenden betonen die Schwierigkeit der Wahl des richtigen Delivery-Systems und der passenden Werkzeuge für das Genetic Engineering und empfehlen, diese an das jeweilige Organoidsystem, die Forschungsfrage und die Art der Genomeditierung anzupassen.

#### Kapitel 3.4: Organoidtechnologie in der Krebsforschung (Kai Kretzschmar)

Der Beitrag von Kai Kretzschmar bietet einen Überblick über die Verwendung von Organoiden auf Basis von adulten Stammzellen in der Krebsgrundlagenforschung und (künftigen) Krebstherapie. Dabei geht er insbesondere auf folgende Punkte ein: die Eignung von Krebsorganoiden als präklinische Modellsysteme, die die Heterogenität innerhalb und zwischen Tumoren besser erfassen können als herkömmliche Tiermodelle und Zelllinien sowie auf Möglichkeiten, mithilfe von Organoidkulturen verschiedene Aspekte der Tumorentstehung und Metastasenbildung umfassend zu untersuchen. Die Einrichtung lebender Biobanken von Krebsorganoiden eröffnen Kretzschmar zufolge neue Perspektiven für die Erprobung und Entwicklung von Medikamenten, eine bessere Stratifizierung von Krebspatientenkohorten sowie eine Verwendung von Organoiden im Rahmen einer personalisierten Krebstherapie. Durch den Einbau zellulärer Komponenten der Mikroumgebung des Tumors wird die Technologie darüber hinaus auch im sich rasch entwickelnden Bereich der Immunonkologie genutzt. Vor einem breiten Einsatz der Organoidforschung in der Krebstherapie müssen laut Kretzschmar jedoch noch einige Herausforderungen überwunden werden. Dazu gehören u. a. die Verbesserung der Herstellungsmethoden von Krebsorganoiden, um beispielsweise Verunreinigungen der Organoidkulturen durch gesunde Zellen zu vermeiden sowie Effizienzsteigerungen im Herstellungsprozess. Forschungsbedarf sieht er insbesondere im besseren Verständnis der Rolle der Tumormikroumgebung und bei der Suche nach Alternativen für die Verwendung tierischer Produkte bei der Herstellung von (menschlichen) Organoidkulturen. Mit Blick auf die Vielseitigkeit des Einsatzes von Organoiden als Modellsysteme und ihr therapeutisches Anwendungspotenzial

prognostiziert Kretschmar, dass die Organoidtechnologie in Zukunft eine bedeutende Rolle nicht nur in der Krebsforschung, sondern auch in der klinischen Krebstherapie spielen wird.

Kapitel 3.5: Hirnorganoide vom gesamten Gehirn oder von spezifischen Hirnregionen und deren mögliche Anwendungen (Yoshiaki Tanaka und In-Hyun Park)

Hirnorganoide (auch zerebrale Organoide genannt) sind dreidimensionale (3-D) Miniatur-Gehirnmodelle außerhalb des Körpers. Sie gelten als innovatives Modellsystem für die Untersuchung der Entwicklung und Entstehung von Krankheiten des menschlichen Gehirns. In ihrem Beitrag präsentieren Yoshiaki Tanaka und In-Hyun Park verschiedene Arten von Hirnorganoiden, die je verschiedene Hirnregionen nachbilden; zudem vergleichen sie Hirnorganoide mit fetalen Gehirnen und diskutieren Herausforderungen für das Forschungsgebiet sowie mögliche Lösungsansätze. Basierend auf Methoden der Kultivierung von sogenannten „Embryoid Bodies“ haben Forschende die Kultursysteme für hPS-Zell-basierte Hirnorganoide optimiert und dabei herausgefunden, wie sich Hirngewebe in vitro differenzieren und strukturieren lässt. Die Autoren gehen kurz auf Ganzhirnorganoide ein, die die Untersuchung der Unterschiede und Abhängigkeiten verschiedener Hirnregionen ermöglichen und der Erforschung von Krankheiten, die große Teile des Gehirns betreffen, dienen. Der Fokus des Beitrags liegt jedoch auf Hirnorganoiden, die spezifische Regionen des Gehirns nachbilden und durch eine Kombination verschiedener Signalmodulatoren und Wachstumsfaktoren hergestellt werden. Die Möglichkeit der Erzeugung derartiger regionenspezifischer Organoide hat Implikationen für die Modellierung neuronaler Krankheiten. Zu den Herausforderungen der Forschung an Hirnorganoiden zählen die Autoren, dass die Organoide möglichst viele der im natürlichen Gehirn vorkommenden Zelltypen aufweisen, neben Neuronen beispielsweise auch Endothelzellen (zur Bildung von Blutgefäßen) und Immunzellen. Es gibt inzwischen Organoide, die alle drei Hauptzelltypen des Gehirns enthalten und in denen Zellkommunikationsprozesse stattfinden, die für die Hirnfunktion grundlegend sind. Desweiteren ist das Wachstum und der Zeitraum der Kultivierung von Hirnorganoiden zeitlich begrenzt. Limitierende Faktoren sind neben der Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen die Abfallentsorgung sowie das Fehlen eines Blutgefäßsystems. Zudem wird an der Expansion und Reifung der Hirnorganoide stetig gearbeitet, um späte fetale oder auch nachgeburtliche Stadien der Hirnentwicklung nachbilden zu können, was derzeit noch nicht möglich ist. Tanaka und Park sind optimistisch, dass die Bildung von Blutgefäßen, Immunzellen und einem Immunsystem sowie die Neuronenbildung von Hirnorganoiden die Reife dieser

Systeme erhöhen wird und sich dadurch Pathologien besser in vitro untersuchen und langfristig neue Ansätze der regenerativen Medizin entwickeln lassen.

Kapitel 3.6: 3-D-Nierenorganoide für die Translation neuen Wissens vom Labor in die Klinik („bench to bedside“) (Navin Gupta, Emreca Dilmen und Ryuji Morizane)

Nierenerkrankungen stellen weltweit ein großes gesundheitliches Problem dar, das durch die künftige medizinische Einsetzbarkeit von Nierenorganoiden auf Basis von humanen pluripotenten Stammzellen (hPS-Zellen) einer Lösung näher gebracht werden könnte. So besteht die Hoffnung, dass transplantierbare Nierenorganoide eines Tages eine Alternative zu Dialyse und Nierentransplantationen darstellen. In ihrem Beitrag beschreiben Navin Gupta, Emreca Dilmen und Ryuji Morizane, wie neuere Erkenntnisse in der Entwicklungsbiologie der Niere die Forschung an Nierenorganoiden beeinflusst haben. Sie gehen auf verschiedene Einsatzmöglichkeiten von Nierenorganoiden in Forschung und klinischer Anwendung ein und diskutieren deren Schwierigkeiten und gegenwärtige Lösungsansätze. Nierenorganoide können ihnen zufolge als Modellsysteme für die Erforschung der Entwicklung und Erkrankung der Niere, für Toxizitätsstudien, für die personalisierte Medizin und für Medikamententests sowie prospektiv für die regenerative Medizin genutzt werden. Sie weisen eine hohe Ähnlichkeit zur menschlichen Niere in vivo auf, eine voll funktionsfähige Niere könne jedoch, trotz vielversprechender Studien, bislang noch nicht hergestellt werden. Trotz des großen Potenzials von Nierenorganoiden bleiben einige Herausforderungen bestehen, wozu die Beitragenden insbesondere ihre Unreife, ihre begrenzte Reproduzierbarkeit sowie den Mangel eines integrierten funktionsfähigen Gefäßsystems zählen. Bei unreifem in vitro induziertem Gewebe beispielsweise liegen Zellen zum Teil noch undifferenziert vor, sodass das Gewebe nicht alle notwendigen Zelltypen in funktionsfähigem Zustand enthalte. Um funktionstüchtig zu sein, müssen die Teilsysteme (Durchblutung, Blutgefäße, abführende Leitsysteme etc.) miteinander erfolgreich interagieren; hier werde nach verschiedenen Lösungsansätzen gesucht. Die Reproduzierbarkeit von Organoiden sei dadurch eingeschränkt, dass viele Entwicklungsschritte nacheinander durch Zugabe verschiedener Faktoren durchlaufen werden und es dabei zu individuellen Unterschieden zwischen den erzeugten Organoiden kommen könne. Durch den rasanten Zuwachs an Wissen und technischen Möglichkeiten wie z. B. Organ-on-a-chip-Technologien erwarten Gupta, Dilmen und Morizane gleichwohl große Fortschritte in der Erforschung und klinischen Anwendung von Nierenorganoiden.

### Kapitel 3.7: Organoide des weiblichen Reproduktionstraktes (Cindrilla Chumduri und Margherita Yayoi Turco)

Seit Kurzem können Teile des weiblichen Reproduktionstraktes mithilfe dreidimensionaler Organoidsysteme nachgebildet werden. Der weibliche Reproduktionstrakt besteht aus verschiedenen Bereichen (Eierstöcke, Eileiter, Gebärmutter, Gebärmutterhals und Vagina), die von Schleimhaut umgeben sind. Die Regulation der vielfältigen Funktionen dieser Bereiche wird von einem Zusammenspiel von Hormonen gesteuert, sowie durch Wechselwirkungen zwischen den Schleimhautzellen mit anderen Zelltypen, etwa Immunzellen. Störungen dieser Prozesse können zu Krankheiten führen, z. B. zu Karzinomen (Krebs). Ein besseres Verständnis der zellulären und molekularen Mechanismen der Steuerung dieser Prozesse ist von großer Bedeutung. Cindrilla Chumduri und Margherita Yayoi Turco stellen in ihrem Beitrag dar, dass neuere dreidimensionale Organoidsysteme des weiblichen Reproduktionstrakts sowohl aus gesundem als auch aus erkranktem Gewebe von Mäusen oder Menschen gezüchtet werden können und die Untersuchung von normalen physiologischen Vorgängen ebenso wie von gestörten Abläufen und Krankheiten ermöglichen. Zukünftige Entwicklungen und Anwendungspotenziale betreffen Chumduri und Turco zufolge (i) den Einsatz von Genome-Editing, d. h. die Modifikation von Organoiden mit Genschere (etwa CRISPR/Cas9), die es unter anderem ermöglichen, die Auswirkungen des Ausschaltens einzelner Gene auf die Entwicklung der Organoide zu untersuchen, (ii) die Nutzung für die Medikamentenentwicklung und personalisierte Medizin, beispielsweise über die Generierung patientenspezifischer Organoide, an denen vorab getestet werden könne, welches Medikament bei der jeweiligen Patientin wirksam sei und (iii) das Bioengineering, also die Kultivierung von Organoiden zusammen mit weiteren Zelltypen wie Blutgefäßen, Nervenzellen, Stromazellen und umgebender extrazellulärer Matrix etc. sowie (iv) Organoide zur Untersuchung der frühen Schwangerschaft, beispielsweise mittels Plazenta-Organoiden.

### Kapitel 3.8: Die zelluläre Grenzschicht im Magen-Darm-Trakt und ihre Funktion in der Immunabwehr: Organoide als Modell des gastrointestinalen Epithels (Özge Kayisoglu, Nicolas Schlegel und Sina Bartfeld)

Der menschliche Körper hat fortlaufend Kontakt zu den verschiedensten Mikroorganismen, die nützlich, neutral oder schädlich sein können. Die Schnittstellen zwischen Körper und Umwelt müssen daher sowohl die Interaktion mit den nützlichen Mikroorganismen ermöglichen als auch eine Barrierefunktion gegen eindringende Krankheitserreger erfüllen. Die Deckgewebe (Epithelien) kleiden die Körpergrenzen aus und enthalten eine Vielzahl verschiedener angeborener Immunsensoren, die einerseits

Entzündungsreaktionen auslösen, wenn Mikroorganismen diese Barriere überwinden und in den Körper eindringen, aber andererseits auch für die Aufrechterhaltung der Barriere wichtig sind. Eine Fehlfunktion dieses komplizierten Systems trägt zu verschiedensten gastrointestinalen Erkrankungen bei, darunter chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) mit den Unterformen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa oder nekrotisierender Enterokolitis. Die Komplexität der diesen Erkrankungen zu Grunde liegenden zellulären Interaktionen und molekularen Grundlagen sind jedoch noch wenig verstanden. In den letzten Jahren haben sich Stammzell-abgeleitete Organoiden als vielversprechende Modelle sowohl für die Entwicklung des Darms als auch für ein breites Spektrum von Mechanismen der Krankheitsentstehung und -verläufe (Pathologien) etabliert, zu denen auch Infektionskrankheiten gehören. Darüber hinaus ermöglichen sie die Erforschung der epithelialen angeborenen Immunität. Im Fokus dieses Beitrags von Özge Kayisoglu, Nicolas Schlegel und Sina Bartfeld stehen daher die gastrointestinale epitheliale Barriere und deren Rolle für die Immunfunktion und die Entwicklung der angeborenen Immunität.

#### Kapitel 4: Organoiden: Ein wesentliches Element in einem generativen Modellgefüge (Melinda Bonnie Fagan)

Die zentrale wissenschaftliche Funktion von Organoiden, menschliche Organe zu modellieren, findet in nahezu jeder Publikation zu Organoiden Erwähnung. Selten wird jedoch diese Modellfunktion und ihre Rolle beim Wissenserwerb genauer untersucht. Dies übernimmt im vorliegenden Band die Wissenschaftsphilosophin Melinda Bonnie Fagan auf Basis der breiten wissenschaftsphilosophischen Debatte zu wissenschaftlicher Modellierung und Modellen. Aufbauend darauf klärt sie, inwiefern Ähnlichkeiten zwischen Organoiden und den Organen, als deren Modelle sie fungieren, Rückschlüsse auf die Organe in vivo stützen. Sie zeigt auf, dass bei der Absicherung modellbasierter Schlussfolgerungen die materielle Kontinuität von Organoiden mit den menschlichen Stammzellen, aus denen sie hergestellt wurden, sowie die Entwicklungsfähigkeit Letzterer eine zentrale Rolle spielen. Materielle Kontinuität besteht Fagan zufolge auch zwischen Organoiden und ihren Zielen, den Organen, sowie anderen Modellen, weshalb sie für ein Verständnis von Organoiden als „Modellgefüge“ („fabric of models“) plädiert. Während in vielen natur- und populärwissenschaftlichen Abhandlungen über Organoiden eine größtmögliche Ähnlichkeit zwischen Organoiden und den entsprechenden Organen in vivo als erstrebenswert dargestellt wird, zeigt Fagan auf, inwiefern manche Forschungsziele und Modellfunktionen bestimmte Unähnlichkeiten zwischen Organoiden und Organen erfordern und dass das Streben nach größtmöglicher Ähnlichkeit daher zwar ein zentrales, aber nicht das einzige oder gar letzte Ziel der

Organoidforschung sein kann. Aufbauend auf den Ergebnissen der Untersuchung der wissenschaftlichen Bedeutung und Modellfunktion von Organoiden argumentiert Fagan, dass das Vermögen der „Selbstorganisation“ oder „Selbstassemblierung“, welches Organoiden häufig zugeschrieben wird, nicht als zellinternes, vorgeformtes Programm der Organentwicklung zu verstehen ist, sondern im Gegensatz zur experimentellen Kontrolle: als das, was sich dieser (noch) entzieht.

Kapitel 5: Zur Ethik menschlicher Embryoidmodelle: die Schaffung einer konsistenten gesellschaftlichen Vereinbarung (Paola Nicolas, Fred Etoc und Ali H. Brivanlou)

In den letzten Jahren ist ein sich rasch entwickelndes Forschungsgebiet entstanden, das untersucht, wie man Embryonen aus ihren Grundbestandteilen – pluripotenten Stammzellen und Derivaten – herstellen kann. Als Embryoide oder synthetische Embryonen werden so hervorgebrachte mehrzellige Gebilde bezeichnet, die natürlichen Embryonen sowohl in Bezug auf die enthaltenen Zelltypen als auch auf die dreidimensionale Organisation ähneln. Paola Nicolas, Fred Etoc und Ali H. Brivanlou diskutieren im Rahmen ihres Beitrags den ethischen und rechtlichen Umgang mit menschlichen Embryoidmodellen und argumentieren, dass die derzeitige Einbettung dieser Frage in die Debatte um den moralischen Status des Embryos niemals zu einem Konsens und einer umsetzbaren Politik führen wird. Stattdessen sehen sie die Bestimmung der gesellschaftlichen Prioritäten als entscheidend an, um für den Umgang mit diesen neuen Entitäten eine konsistente ethische Richtlinie entwerfen zu können. Nicolas, Etoc und Brivanlou unterscheiden ethische Bedenken, die durch verschiedene Arten von Embryoiden aufgeworfen werden: (1) Embryoide, die nur Bestandteile von Embryonen nachbilden, und (2) Embryoide, die den Embryo als Ganzes nachbilden. Innerhalb der zweiten Kategorie wird die Einordnung dieser Embryoide bezüglich der „14-Tage-Regel“ (die weit verbreitete Grenze für die Kultivierung natürlicher Embryonen *in vitro* bis zum 14. Tag nach der Befruchtung) hinterfragt und Konsequenzen für zukünftige Regelungen gezogen. Das Fehlen eines Konsenses sowohl bezüglich des moralischen Status des Embryos als auch bezüglich der Frage, ob Embryoide Embryonen sind, wird dabei problematisiert. Die Beitragenden rufen zur Konsistenz in der biomedizinischen Forschung mit menschlichen Materialien auf; dabei wird versucht, Embryoide innerhalb eines Spektrums bestehender Praktiken zu verorten, das von der Stammzellforschung und künstlichen Befruchtung (IVF) bis hin zur Forschung an Menschen reicht. Die gegenwärtige Praxis, menschliche Embryonen ohne Rücksicht auf ihren potenziellen Nutzen einzufrieren oder zu verwerfen widerspricht ihrer Ansicht nach der Annahme einer besonderen Berücksichtigung von menschlichem Material. Im Gegenteil, mit der Schaffung synthetischer Modelle zu Forschungszwecken werde gerade

anerkannt, dass kein menschliches Material unnötig und ohne Prüfung verwendet werden, sondern im Rahmen hochrangiger Forschung immer der Menschheit dienen sollte. Es wird angeregt, das vollständige Verbot der Embryonenforschung (mit natürlichen und synthetischen Embryonen) über die 14-Tage-Regel hinaus zu überdenken. Stattdessen sollen bestimmte ethische Forschungsstandards eingehalten werden: 1) eine hochrangige wissenschaftliche Hypothese, 2) die Intention des Projekts, 3) Notwendigkeit/Alternativen zur Forschung, 4) Risiken und Nutzen und 5) Transparenz und Beaufsichtigung. Die Forschung an synthetischen Embryonen solle dabei kontextabhängig bewertet werden: Je weiter das Stadium der synthetischen Embryonen fortgeschritten ist, desto mehr wissenschaftliche Begründungen, gesellschaftliche Vorteile und Kontrollen, Beurteilungen des Werts, der Absichten und Notwendigkeit sowie der Risiken und Nutzen des Forschungsprojekts halten die Beitragenden für erforderlich, um ein Forschungsprojekt durchführen zu können.

Kapitel 6: Sind menschliche zerebrale Organoide moralisch schützenswert? Ein kommentierter Überblick über die aktuelle internationale Ethikdiskussion (Silke Schicktanz)

Hirnorganoide sind in der öffentlichen und in der ethischen Debatte um Organoide besonders präsent und umstritten. Silke Schicktanz gibt einen Überblick über die internationale Fachdiskussion zu ethischen Fragen in Zusammenhang mit Hirnorganoiden und mit Mensch-Tier-Chimären in der Organoidforschung. Dabei zeigt sie Verbindungen zu früheren ethischen Debatten über Hirnforschung, den Umgang mit menschlichen Biomaterialien, Xenotransplantation und Stammzellforschung auf. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt hält sie die empirisch informierte Identifizierung von ethischen Problemen für zentral, um Lösungsansätze auf eine solide Wissens- und Diskursbasis aufzubauen. Methodisch unterscheidet Schicktanz fiktive Gedankenexperimente von realistischen Zukunftsszenarien als Basis ethischer Folgenabschätzung sowie medizinethische von forschungsethischen Überlegungen. Der Schwerpunkt des Beitrages liegt auf Letzteren, diskutiert werden darunter insbesondere: (i) die Möglichkeit der Reduktion von Tierversuchen mittels Organoiden; (ii) ethisch vertretbare Formen informierter Einwilligung in die biobankbasierte Lagerung und weitere Verwendung von Organoiden; (iii) der moralische Status von Stammzellen, aus denen Organoide hergestellt werden; (iv) der moralische Status von Hirnorganoiden. Sie betont den Zusammenhang der ethischen Fragen zu bislang noch nicht geklärten wissenschaftstheoretischen und neurophilosophischen Problemen, insbesondere des Verständnisses von mentalen und kognitiven Eigenschaften, analysiert die sprachliche Darstellung von Hirnorganoiden und Mensch-Tier-Chimären hinsichtlich ihrer norma-

tiven Bedeutungsdimensionen und berücksichtigt die kulturelle und kulturgeschichtliche Einbettung ethischer Diskussionen. Mit Bezug auf die öffentliche Wahrnehmung von Mensch-Tier-Chimären argumentiert Schickanz, dass weniger die vieldiskutierte wahrnehmbare „Humanisierung“ von Tieren bei der Chimärenbildung problematisch ist, sondern vielmehr die Überschreitung von in der westlichen Welt kulturell tiefsitzenden Grenzziehungen wie die zwischen Menschen und Tieren, Leben und Tod oder unterschiedlichen Körpern Unbehagen auslöst. Schickanz sieht einen großen Bedarf an weiterführender bioethischer Reflexion und breiter gesellschaftlicher Diskussion von Organoiden im Allgemeinen und Hirnorganoiden im Besonderen, für deren konstruktiven Verlauf sie abschließend Rahmenbedingungen skizziert.

#### Kapitel 7: Organoide: Die Deutsche Rechtslage (Jochen Taupitz)

Spezielle Rechtsregeln zur Herstellung und Verwendung von Organoiden existieren in Deutschland nicht. Dennoch werden sie vom Recht erfasst: anwendbar sind Regeln auf verfassungsrechtlicher Ebene im Grundgesetz oder aber im „einfachen“, also unterhalb des Grundgesetzes stehenden Recht. Der Beitrag von Jochen Taupitz liefert vor diesem Hintergrund eine juristische Einordnung von Organoiden. Dabei geht es vor allem um die Herkunft bzw. die Gewinnung des Ausgangsmaterials, die Art und Weise ihrer (geplanten) Verwendung und die Einordnung der Organoide selbst. Bezogen auf die Gewinnung der für die Herstellung notwendigen menschlichen Zellen und bezogen auf die Übertragung eines Organoids auf einen (anderen) Menschen bestehen in der Sache recht umfangreiche Vorschriften, die letztlich vor allem der Steuerung entsprechender Risiken für die Spenderin und den Spender bzw. die Empfängerin und den Empfänger dienen. Bezüglich der Herkunft des Ausgangsmaterials fallen Organoide unter das Stammzellgesetz, allgemeine medizinrechtliche Grundsätze, allgemeine Persönlichkeitsrechte der Spenderin und des Spenders, das Transplantationsgesetz, das Arzneimittelgesetz sowie ggf. das Tierschutzgesetz. Der Umgang mit und die Verwendung von Organoiden kann unter das Transplantationsgesetz fallen, berührt das Arzneimittelgesetz, das Gentechnikgesetz, das Ärztliche Berufsrecht, sowie das Tierschutzgesetz. Die Einordnung der hergestellten Organoide hängt Taupitz zufolge davon ab, ob sie als menschliche Lebewesen einzustufen sind. Vom Embryonenschutzgesetz (ESchG) (oder vom sonstigen deutschen Recht) nicht ansatzweise geklärt und auch rechtspolitisch offen ist die Frage, ob weit entwickelte Hirnorganoide, wie sie in der Zukunft einmal möglich sein könnten, denselben Regeln wie Embryonen unterliegen sollen; Handlungsbedarf für den Gesetzgeber sieht Taupitz zurzeit jedoch nicht. Diskutiert werden zudem Fragen, die die Zuschreibung von Bewusstsein und die damit möglichen verbundenen Schutzansprüche bei Hirnorganoiden thematisieren. Sofern

Organoide nicht die Entwicklungsfähigkeit von Embryonen oder kognitive Fähigkeiten von Personen, also von gesamten Individuen aufweisen, sondern lediglich einzelnen Organen ähneln, sind sie nicht anders zu behandeln als (andere) menschliche Organe oder Zellstrukturen. Sie haben keinen besonderen rechtlichen „Status“. Es handelt sich nach deutschem Recht um Sachen. Das Themenfeld Mensch-Tier-Verbindungen ist sehr wenig durchnormiert. Abgesehen von den rudimentären Vorschriften des § 7 ESchG, der die Herstellung von Hybriden und Chimären regelt, die nur selten im Fall von Organoiden einschlägig sein dürften, und abgesehen von den allgemeinen Vorschriften des Tierschutzgesetzes existieren keine einschlägigen Bestimmungen. Gerade bezüglich der Herstellung von Mensch-Tier-Organoiden oder auch vollständiger Mischwesen existieren eine Reihe von Anwendungsszenarien, die den Ruf nach weiteren Vorschriften haben laut werden lassen. Zentral dürfte insbesondere die Forderung sein, dass entsprechende Forschung von einer Ethikkommission bewertet werden muss.

#### Kapitel 8: Organoide: ein Fall für den Datenschutz? (Fruzsina Molnár-Gábor)

In dem zweiten rechtswissenschaftlichen Beitrag dieses Themenbandes untersucht Fruzsina Molnár-Gábor Organoide und ihre Verwendung in Hinblick auf datenschutzrechtliche Implikationen und Herausforderungen. Diese Herausforderungen fallen je nach Verwendung unterschiedlich aus; zu differenzieren ist zwischen (i) der Forschung an Organoiden auf Grundlage eines konkreten Behandlungsverhältnisses, (ii) der Verfolgung von (zum Zeitpunkt der Datenerhebung unspezifischen) Forschungszielen als Primärzweck der Verarbeitung sowie (iii) dem Umgang mit Organoiden in Biobanken im Kontext unterschiedlicher Forschungsvorhaben und zum Abgleich in Behandlungskontexten. Gleichwohl können diese Szenarien eng miteinander verwoben sein, ihre Trennung dient lediglich einer besseren datenschutzrechtlichen Erfassung. Im Fokus der Analyse steht die Datenverarbeitung, die einerseits von organoidspezifischen Bedingungen der Forschungsvorhaben geleitet wird, andererseits von damit einhergehenden Fragen nach geeigneten Formen der Einwilligung. Die juristische Betrachtung geht hierbei im Wesentlichen von der Datenschutz-Grundverordnung und ihrer nationalen Umsetzung aus und berücksichtigt die grundrechtlichen Garantien zur Forschungsfreiheit und die allgemeinen Persönlichkeitsrechte der Betroffenen.

Bei bestimmten Behandlungen kann anhand von Organoiden die bestmögliche Therapie für eine Patientin bzw. einen Patienten gefunden oder der Krankheitsverlauf modellhaft nachvollzogen werden. Im Rahmen der datenschutzrechtlichen Untersuchung thematisiert Molnár-Gábor, auf welcher Grundlage eine zulässige Datenverarbeitung

erfolgen kann, wenn das Forschungsvorhaben, zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht spezifiziert werden kann. Als Rechtsgrundlage zur Datenverarbeitung wird regelmäßig die informierte Einwilligung herangezogen, allerdings erfordert diese, dass die Forschungsfragen und die Datenverarbeitung sowie sonstige Maßnahmen zur Datensicherheit bereits zum Zeitpunkt der Datenerhebung klar umschrieben sind. In der Organoidforschung können diese Fragen aufgrund unvorhergesehener Prozesse nicht immer eindeutig festgelegt und durchgehalten werden. Entgegen der datenschutzrechtlichen Vorgaben fordern die forschungspraktischen Gegebenheiten einen möglichst umfassenden Zugang zu Daten sowie eine flexible Handhabung der Forschungsziele, da gerade beim Einsatz neuer Technologien eine Offenheit oder nachfolgende Anpassung der Forschungsfrage nicht auszuschließen ist. Insbesondere Organoidbiobanken erfordern Molnár-Gábor zufolge die Entwicklung geeigneter Einwilligungsverfahren wie das der breiten Einwilligung („broad consent“) oder der dynamischen Einwilligung („dynamic consent“), welche dem umfassenden Spektrum an Weiterverwendungszwecken biobankbasierter Forschung gerecht werden. Dabei sollte eine entsprechende Einwilligung begleitet werden von Maßnahmen zur Gewährleistung des Grundrechtes auf Schutz personenbezogener Daten und des Selbstbestimmungsrechtes der Patientinnen und Patienten bzw. Probandinnen und Probanden, die der Transparenz, Datensicherheit und Vertrauensbildung dienen. Zudem soll ein möglichst hohes Maß an Entscheidungsmöglichkeiten für die Betroffenen über die Verwendung ihrer Daten und Proben angestrebt werden. Die gegenläufigen Positionen von Forschungsfreiheit und den Rechten der Studienteilnehmenden könnten beispielsweise durch Handreichungen der Datenschutzbehörden zu den möglichen Maßnahmen leichter verortet und miteinander in Einklang gebracht werden – damit könnte die Rechtssicherheit erhöht und dadurch bessere Bedingungen für Forschende und Patientinnen und Patienten geschaffen werden. Ein weiterer Gewinn für Forschung und Patientenwohl sowie eine Chance zur stärkeren Verknüpfung beider Positionen wird in der durch die Organoidforschung anvisierten translationalen Medizin gesehen. Die translationale Medizin bietet im Rahmen der ethischen und rechtlichen Grundsätze einen Gestaltungsrahmen für die Forschung und für Behandlungskontexte, der den Akteuren ein gewisses Maß an Freiheit verschafft, dabei aber gleichzeitig das Patientenwohl nicht vernachlässigt.

Kapitel 9: Problemfelder und Indikatoren im Bereich Organoidforschung (Angela Osterheider, Yaroslav Koshelev, Marlen Reinschke und Lilian Marx-Stöltling)

Ziel der Problemfelderhebung und der Indikatorenanalyse ist es, das komplexe Feld der Gentechnologien in Deutschland in einer messbaren und repräsentativen Form

für die interessierte Öffentlichkeit aufzuschließen und mittels Indikatoren auszuleuchten. Basierend auf einer qualitativen Analyse der Medienberichterstattung sowie einer Recherche in Online-Suchmaschinen werden den jeweiligen Themen entsprechende sogenannte Problemfelder ermittelt. In einem zweiten Schritt werden diesen Problemfeldern Indikatoren (quantitative Daten) zugeordnet. Im Beitrag von Angela Osterheider, Yaroslav Koshelev, Marlen Reinschke und Lilian Marx-Stöling werden folgende ausgewählte Problemfelder mithilfe von Indikatoren quantitativ beschrieben: Forschungsstandort Deutschland, Realisierung Forschungsziele, Realisierung medizinischer Zielsetzungen, Rechtsrahmen, Status Organoid, Öffentliche Wahrnehmung und Patentierung wissenschaftlicher Ergebnisse. Die Indikatoren sind: Anzahl internationaler Fachartikel, Neuerscheinungen (Deutsche Nationalbibliothek), Förderungen durch BUND, EU und DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), mediale Abbildung, Online-Suchanfragen, öffentliche Veranstaltungen, Importe von hES-Zell-Linien und Patentanmeldungen. Nachfolgende Entwicklungen und Perspektiven lassen sich aus der durchgeführten Analyse ableiten:

- ▶ Auf dem Gebiet der Organoidforschung ist seit dem Jahr 2013 ein steter Anstieg der nationalen und internationalen Fachpublikationen zu verzeichnen (O-01). Der Anteil der Artikel mit deutscher Erstautorschaft steigt parallel an. Von 2001 bis 2012 wurden auf geringerem Niveau Publikationen veröffentlicht. Die Anzahl der Artikel mit deutscher Erstautorschaft ist während des gesamten Untersuchungszeitraumes von 2001 bis 2019 verhältnismäßig gering.
- ▶ Die Recherche populärwissenschaftlicher bzw. an die interessierte Öffentlichkeit adressierter Neuerscheinungen in der Datenbank der Deutschen Nationalbibliothek (Stichwort: „Organoid“) ergibt, dass die Anzahl der Publikationen zunimmt; allerdings auf geringem Niveau (O-02). In den Jahren 2015, 2017, 2018 sowie 2019 sind vier bzw. fünf Neuerscheinungen zum Thema verzeichnet; zudem gibt es Jahre, in denen keine Publikationen veröffentlicht wurden.
- ▶ Wirft man einen Blick auf die nationale und europäische Forschungslandschaft, kann man feststellen, dass die Förderung durch den Bund im Jahr 2017 startet (O-03). Die Deutsche Forschungsgemeinschaft begann die Projektförderung bereits im Jahr 2009; seitdem steigt die Anzahl der geförderten Projekte stetig an (O-04). Die Fördermaßnahmen der europäischen Union (EU) startete im Jahr 2011. Die Zahl der Projekte nahm stetig zu (außer im Jahr 2018). Die Fördersummen erreichten im Jahr 2016 ihren Höhepunkt (O-05).
- ▶ Das Thema ist in der Berichterstattung präsent. *Der Spiegel*, *Die Zeit*, *SZ (Süddeutsche Zeitung)* und *FAZ (Frankfurter Allgemeine Zeitung)* (online und Print) berichten über

die Organoidforschung: Vor allem im Jahr 2018 fand eine vermehrte Auseinandersetzung mit diesem Thema statt (O-06).

- ▶ Die relative Anzahl der Suchanfragen zur Organoidforschung bei Google ist ein Indikator für das allgemeine gesellschaftliche Interesse. Seit dem Jahr 2013 nehmen diese Suchanfragen zu (O-07).
- ▶ Bei der Suche nach öffentlichen Veranstaltungen in Deutschland zum Thema ist auffällig, dass erst seit 2017 und dann auch nur sehr wenige Veranstaltungen durchgeführt worden sind (O-08).
- ▶ Die Importe von hES-Zell-Linien nach Deutschland für die Forschung mit Organoiden (O-09) starteten im Jahr 2013. Bis Ende 2019 wurden 20 Genehmigungen (Forschungsvorhaben) vom Robert Koch-Institut erteilt. Besonders aktiv sind die Bundesländer Nordrhein-Westfalen, Bayern, Berlin und Hessen. Die Anzahl der Genehmigungen hatte ihren Höchststand im Jahr 2017. Die importierten hES-Zellen stammten aus 9 Ländern. Die meisten Importe erfolgten aus den USA, gefolgt von Großbritannien, Singapur, Schweden und Australien sowie Singapur.
- ▶ Die Zahl der Patentanmeldungen durch Anmelderrinnen und Anmelder aus Deutschland nahm im Zeitraum von 2015 bis 2017 zu, danach allerdings wieder ab (O-10). Davor gab es lediglich in den Jahren 2001, 2002 und 2004 vereinzelte Patentanmeldungen.