

White Paper

Organoide – von der Stammzelle zur zukunftsweisenden Technologie

Stand der Forschung, Kernaussagen und politische Handlungsempfehlungen zur Organoidtechnologie

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht* der BBAW und
German Stem Cell Network (GSCN)



IMPRESSUM

Herausgeber:

German Stem Cell Network (GSCN) e.V.
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*,
ein Drittmittelprojekt der Berlin-Brandenburgischen Akademie
der Wissenschaften (BBAW)

Gesamtverantwortung:

Daniel Besser (Geschäftsführer GSCN)

Redaktion:

Hannah Schickl für die interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*
Philipp Graf, BIOCUM AG
Daniel Besser, GSCN
Stefanie Mahler, GSCN

Grafiken:

Andreia Sofia Batista Rocha, IMBA, Wien

Fotos:

GSCN, Sina Bartfeld, Stefan Liebau

Übersetzung:

Baker & Company

Design & Layout: unicom Werbeagentur GmbH

Druck: Medialis

Auflage: 1.600

Die Publikation erscheint mit Unterstützung der Friede Springer Stiftung.

friede springer stiftung

Der Inhalt des White Papers „Organoide – von der Stammzelle zur zukunftsweisenden Technologie“
ist unter den CC-BY-NC-SA Bedingungen der Creative Commons Lizenz frei verfügbar.

November 2020

Prolog

Die Organoidforschung ist trotz ihrer engen Verknüpfung mit der Stammzellforschung in Deutschland nur wenig im Bewusstsein der breiten Bevölkerung angekommen. Sie wird bisher im deutschsprachigen Raum überwiegend in naturwissenschaftlich orientierten Fachkreisen diskutiert. Organoide sind dreidimensionale, aus Stammzellen *in vitro* entwickelte Zellstrukturen, die Organe nachbilden und diesen hinsichtlich ihrer Zellzusammensetzung und Funktion ähneln. Sie können für die Grundlagenforschung eingesetzt werden und sind vielversprechend für verschiedenste Bereiche der Medizin, z. B. für Medikamentenscreenings und Toxizitätstest, aber auch zur Vorhersage individueller Arzneimittelreaktionen. Die IAG *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) und das German Stem Cell Network (GSCN) möchten mit dem vorliegenden White Paper einen Beitrag dazu leisten, das Forschungsgebiet bekannter zu machen und einen interdisziplinären und gesellschaftlichen Diskurs darüber anstoßen.

Der GSCN-Report zu Organoiden bietet in diesem Sinn einen Überblick über neue Entwicklungen des Forschungsfeldes und seine Anwendungsmöglichkeiten. Hierbei kommen unterschiedliche Forscherinnen und Forscher sowie Stakeholder aus aktuellen Projekten und Unternehmen innerhalb der Organoidforschung zu Wort. Danach folgen von der IAG verfasste Kernaussagen zu Organoiden sowie daraus abgeleitete Handlungsempfehlungen für den Umgang mit der Organoidtechnologie.

Parallel zu diesem White Paper erscheinen der Themenband der IAG *Gentechnologiebericht* „Organoide. Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft“ (herausgegeben von Sina Bartfeld, Hannah Schickl, Cantas Alev, Bon-Kyoung Koo, Anja Pichl, Angela Osterheider und Lilian Marx-Stölting) sowie eine Sonderausgabe des *Journals of Molecular Medicine* unter dem Titel „3D Organoids“, herausgegeben von Sina Bartfeld, Cantas Alev und Bon-Kyoung Koo.

Wir freuen uns über die fruchtbare Zusammenarbeit und danken allen Mitwirkenden an diesem White Paper sehr herzlich, insbesondere allen beteiligten Autorinnen und Autoren und Interviewten. Die IAG ist der Friede Springer Stiftung für die finanzielle Förderung und der BBAW für die langjährige Unterstützung zu Dank verpflichtet. Das GSCN dankt für die finanzielle Unterstützung durch das Berlin Institute of Health (BIH). Ein herzliches Dankeschön gilt auch Philipp Graf von der BIOCOM AG und den Mitarbeitenden der beiden Geschäftsstellen der IAG und des GSCN für die Realisierung dieser gemeinsamen Publikation.

Boris Fehse
Sprecher der interdisziplinären Arbeitsgruppe
Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften
Hamburg, im Oktober 2020

Daniel Besser
Geschäftsführer des
German Stem Cell Network (GSCN)
Berlin, im Oktober 2020

Inhalt

Winzige Stellvertreter – die Ära der Organoide	4
(German Stem Cell Network)	
Stammzellbasierte Mini-Werkzeuge für die biomedizinische Forschung	5
Neue Krankheitsmodelle: Viren, Krebs und Erbkrankheiten auf der Spur	14
Wegbereiter für eine personalisierte Medizin: Von Testsystemen, Wirkstoffsuchen und regenerativen Therapien	20
Zukunftsperspektiven: Die nächste Organoidgeneration	25
Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zu Organoiden	28
(Interdisziplinäre Arbeitsgruppe <i>Gentechnologiebericht</i> der BBAW)	
Kernaussagen zur Organoidtechnologie	28
Handlungsempfehlungen für den Umgang mit der Organoidtechnologie	37
Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe <i>Gentechnologiebericht</i>	42
Publikationen der interdisziplinären Arbeitsgruppe <i>Gentechnologiebericht</i>	44

Winzige Stellvertreter – die Ära der Organoide

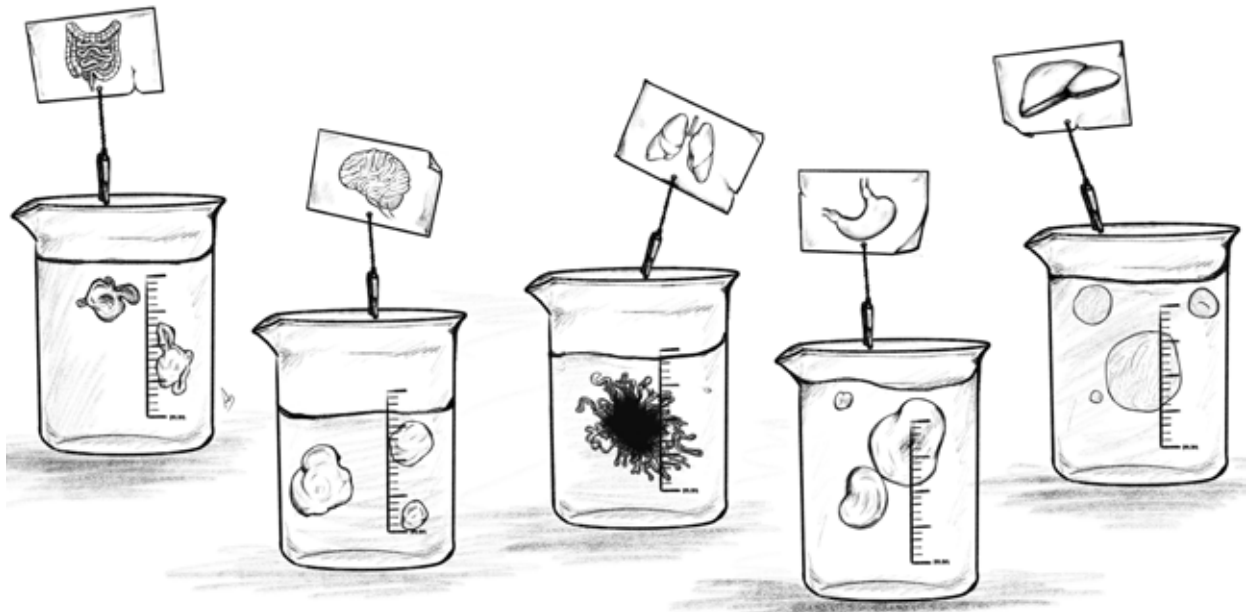
Wie die stammzellbasierten 3D-Modelle die Biomedizin erobern

Sie sind gerade einmal so groß wie Senfkörner, doch innerhalb weniger Jahre sind sie zu Stars der Gesundheitsforschung avanciert: Organoide. Mithilfe raffinierter 3D-Gewebekulturtechniken lassen sich aus Stammzellen intakte Modelle von Gehirnen, Därmen oder Herzen züchten. Auch in Deutschland begeistert sich die Stammzellforschungsgemeinde für das Thema. Denn obwohl Organoide weniger komplex sind, kommen sie ihren großen Vorbildern in der Natur so nahe, dass sich an diesen Modellsystemen entwicklungsbiologische Grundlagen, aber auch Krankheiten auf neue Weise erforschen lassen. Ob Corona-Pandemie, Krebs oder Erbkrankheiten – Organoide sind bereits an vielen Fronten der Medizin als Werkzeuge im Einsatz. Die Mini-Organen sind nicht nur Testsysteme für neue Wirkstoffe. Auch für Diagnostik und regenerative Therapien bergen sie enormes Potenzial. Ein Streifzug durch die aktuelle Organoidforschung in Deutschland und seinen europäischen Nachbarn.

Wenn **Sina Bartfeld** ihre wenige Tage alten Mini-Mägen im Stereomikroskop betrachtet, ist sie immer wieder aufs Neue entzückt. „Die Organoide sind einfach so schön“, freut sich die Biologin, die am Institut für Molekulare Infektionsbiologie der Universität Würzburg eine Nachwuchsforschergruppe leitet. Kaum einen halben Millimeter messen die filigranen Hohlkugeln aus einer einlagigen Zellschicht, an ihren Rändern knospen kleinere Bläschen ab. „Hierin sitzen neben verschiedenen differenzierten Zelltypen die Stammzellen, die ständig für Nachschub an Zellen sorgen“, sagt Bartfeld. Bis zum Kleinstmagen dauert es keine zwei Wochen.

Bartfeld gehört zu einer rasant wachsenden Schar von Forschenden, die dabei sind, mit Organoiden die Biomedizin zu verändern. Ob winzige Därme, Bauchspeicheldrüsen, Herzen, Lebern, Lungen oder Gehirne, in den Laboren der Zellzüchter weltweit gedeihen derzeit nahezu sämtliche Organe des menschlichen Körpers im Miniaturformat. Nicht nur äußerlich erinnern die In-vitro-Winzlinge an ihre leibhaftigen Vorbilder in Menschen oder Tieren. Auch biologische Prozesse laufen in Organoiden erstaunlich realitätsnah ab. „Es ist faszinierend, wie komplex diese Strukturen sind und was sie über das echte Leben verraten“, sagt Bartfeld.

Dieser Report als Teil des White Paper Organoide beleuchtet, wie aktuell weltweit und insbesondere in Deutschland, Österreich und der Schweiz an Organoiden geforscht wird. Es ist ein Streifzug durch eine äußerst dynamische Forschungslandschaft. In den Stammzelllaboren entsteht



Der Organoidmikrokosmos. Mithilfe von Stammzellen lassen sich für nahezu jedes menschliche Organ Organoide herstellen. Die wenige Millimeter großen 3D-Zellgebilde sind faszinierend komplex.

derzeit ein beeindruckender 3D-Mikrokosmos. Um ihn zu erschließen, setzen Forschende die derzeit wohl leistungsfähigsten Technologien der Biowissenschaften ein. Organoide als Modelle schließen eine Lücke in der biomedizinischen Forschung, und bereiten so den Weg hin zu neuen Therapieansätzen, innovativen Medikamenten und einer Gesundheitsforschung, die womöglich mit weniger Tierversuchen auskommt.

Stammzellbasierte Mini-Werkzeuge für die biomedizinische Forschung

Organoide sind aus Stammzellen hergestellte, dreidimensionale Zellverbände, die vom Aufbau her einem Organ im Miniaturformat ähneln. Sie sind mikroskopisch klein – und doch spiegeln sie Architektur und viele Funktionen ihrer großen Pendanten sehr gut wider. 3D-Zellkulturen sind dabei gar kein neuer Trend. Gewebeingenieurinnen und -ingenieure experimentieren seit Jahrzehnten mit 3D-Aggregaten, die aus verschiedenen Zelltypen zusammengesetzt sind. Dennoch: Die entscheidenden Durchbrüche für die Organoidforschung wurden vor etwas mehr als zehn Jahren erzielt. Es gelang, die in den Zellaggregaten schlummernde Fähigkeit zur Selbstorganisation zu erwecken.

Die zwei Wege zum Organoid

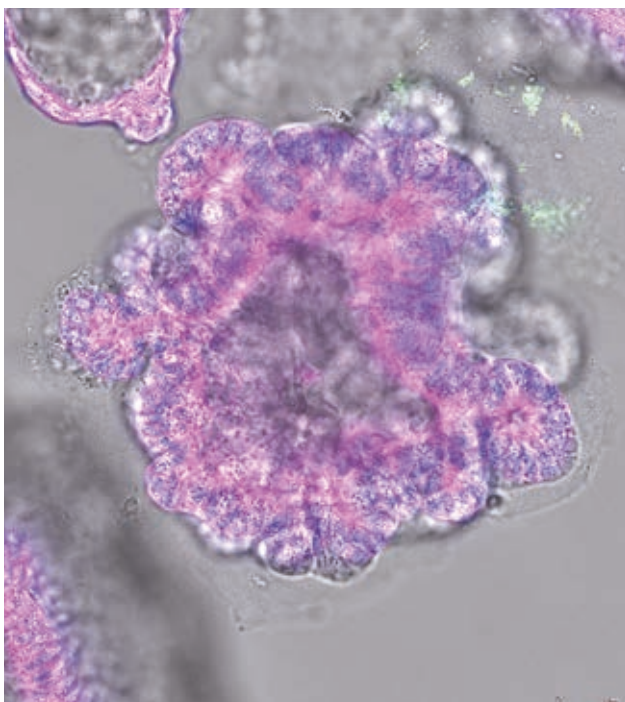
Stammzellen sind als Zellquelle die Schlüsselkomponenten für den Bau von Organoidkulturen. Die Welt der Organoidforschenden lässt sich in zwei Lager mit unterschiedlichen Technologien einteilen: Die eine Technik basiert auf adulten Stammzellen – und damit den Regenerationsmechanismen des Körpers. Diese Gewbestammzellen sorgen bei Verschleiß oder Verletzung beständig

für Nachschub an neuen Zellen. Die andere Zellquelle sind pluripotente Stammzellen, also Zellen, die sich in fast alle der mehr als 200 Zelltypen des Körpers entwickeln können. Dazu zählen embryonale Stammzellen (ES-Zellen) und auch induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen), die aus ausdifferenzierten Hautzellen gewonnen werden können, wenn man sie mit einem berühmten Quartett von Transkriptionsfaktoren umwandelt – das von dem japanischen Forscher **Shinya Yamanaka** entwickelte, nobelpreisgekrönte Prinzip der Zellreprogrammierung.

Adulte Stammzellen zurück im Rampenlicht

Vor ihrer jetzigen Station an der Universität Würzburg hatte Sina Bartfeld im holländischen Utrecht als Postdoktorandin am Hubrecht Institut in der Arbeitsgruppe von **Hans Clevers** gearbeitet – der niederländische Stammzellforscher gilt als einer der Pioniere und Auslöser des jüngsten Zellkultur-Booms. Von der Kaderschmiede des Hubrecht-Instituts aus hat die Organoidtechnologie inzwischen viele Forschungslabore in aller Welt erobert.

„Mit der Technik aus dem Labor von Hans Clevers wird die Nische der adulten Stammzellen in der Petrischale nachgebaut“, erläutert Bartfeld. 2009 war **Toshiro Sato** im Labor von Hans Clevers das Kunststück erstmals bei Dünndarmgewebe gelungen. Ein Schlüssel zum Erfolg: Mit dem Protein LGR5 hatte das Team einen wichtigen Stammzell-Oberflächenmarker gefunden, mit dessen Hilfe adulte Stammzellen leicht aus bei Operationen entferntem Darmgewebe zu isolieren waren. Auch in anderen Bereichen des Körpers lassen sich mit diesem Marker adulte Stammzellen aufspüren, wo diese Zellen für Nachschub an neuem Gewebe sorgen.



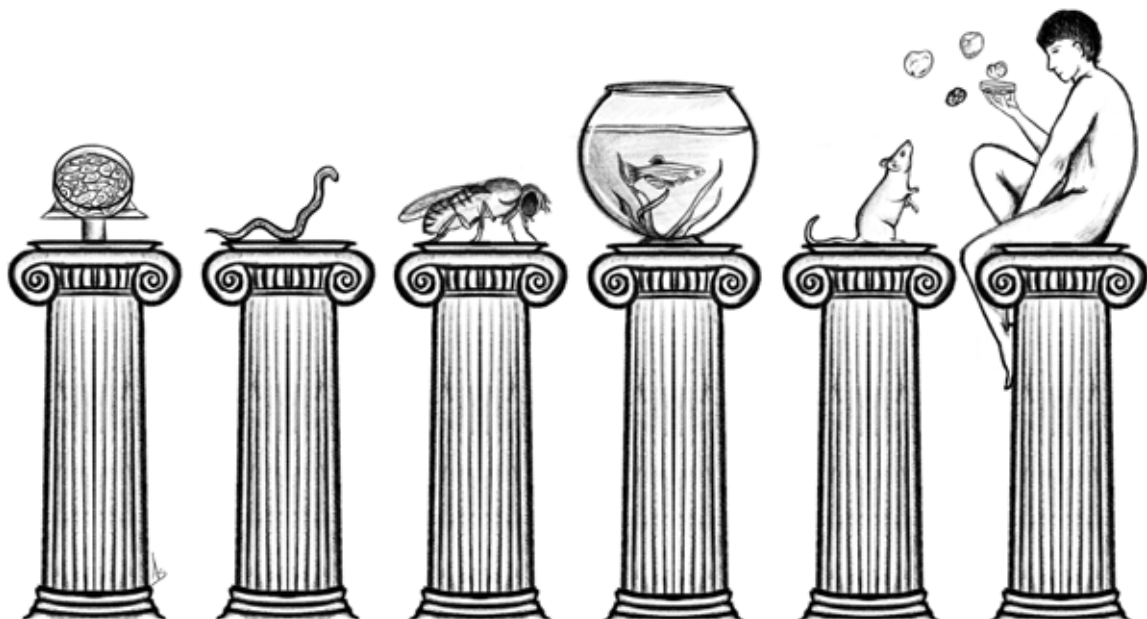
Humane Magenorganoid

Einen weiteren Fortschritt brachten verfeinerte Zellkulturtechniken: Durch Zugabe von Matrigel, einem gelartigen Sekret aus Tumorzellen der Maus, ließ sich die unmittelbare Umgebung von adulten Stammzellen – ihre Nische – sehr gut nachstellen. Eingebettet in diese 3D-Matrix finden die Zellen ein optimales Umfeld vor. Die Zugabe von Wachstumsfaktoren und einiger weiterer Zelltypen genügte – die adulten Stammzellen begannen in der Petrischale, das zu tun, was sie auch in einer echten Darmwand tun: sich selbst erneuern und sich organisieren in Bereiche, die den Zotten oder Krypten entsprechen. In der Petrischale wuchs ein sehr vereinfachter „Mini-Darm“ heran.

Nach den 2009 in *Nature* veröffentlichten Entdeckungen sei das Feld explodiert, so Bartfeld. Die adulten Stammzellen, um die es im Zeitalter der iPS-Zellen ruhiger geworden war, rückten wieder zurück ins Rampenlicht. In Utrecht hätten sich fortan viele ihrer Kolleginnen und Kollegen jeweils ein eigenes Organsystem herausgepickt.

„Das Faszinierende ist, dass sich die Organoide selbstständig organisieren und weiterwachsen“, so Bartfeld. „Wir ahmen die Signale und die Umgebung des Körpers in der Kulturschale nach, den Rest machen die Stammzellen ganz von selbst.“

Ein großer Vorteil: „Mit dieser Kulturtechnik gibt es eine unerschöpfliche Quelle von humanen Zellen eines bestimmten Gewebes. Noch dazu sind die Zellen nicht gentechnisch verändert.“ Ein weiteres Plus: Die Gewinnung der Zellen und die Kulturtechnik sind leicht zu erlernen, noch dazu sind die Organoide leicht zu handhaben. „Einfrieren, auftauen, verschicken – alles kein Problem.“



Biologisches Modellsystem in nächster Nähe zum Menschen. Organoide als experimentelle 3D-Zellkultur-Modelle überbrücken die Lücke zwischen Tiermodellen – wie Fadenwurm, Taufliege, Zebrafisch, Maus – und Mensch.

Trotzdem geraten die Organoidbauer mit adulten Stammzellen an Grenzen. So spiegeln manche Organoide bisher nicht das vollständige Spektrum an Zelltypen wider. „Die Haupteinschränkung ist, dass wir ausschließlich Epithelzellen züchten können“, sagt Vorreiter Hans Clevers. Epithelgewebe kleidet im Körper innere und äußere Oberflächen aus und kommt so etwa auf der Haut, im Magen-Darm-Trakt oder in der Lunge vor. Die drei weiteren Gewebearten des Körpers sind damit für Arbeiten mit adulten Stammzellen bisher nicht zugänglich: Binde- und Stützgewebe wie Knochen und Fett, Muskelgewebe inklusive Herzmuskelgewebe und Nervengewebe.

Pluripotente Stammzellen – die Alleskönner schließen die Lücken

Ein Manko, das Zellbiologinnen und -biologen beheben können, die mit pluripotenten Stammzellen im Labor arbeiten. Denn mit dem jeweils passenden Cocktail aus Wachstumsfaktoren lassen sich sowohl iPS-Zellen als auch ES-Zellen in nahezu jeden Zelltyp des menschlichen Körpers verwandeln.

Einer der ersten, der die Bildung von 3D-Organoiden aus pluripotenten Stammzellen beschrieb, war der früh verstorbene japanische Forscher **Yoshiki Sasai**. Seine 2008 im Fachjournal *Cell Stem Cell* veröffentlichte Beobachtung: Erlaubte er embryonalen Stammzellen, vor der Differenzierung in Nervenzellen einen Zellklumpen zu bilden, fing das Gebilde an, sich von selbst zu einer Struktur zu organisieren, die frühen Entwicklungsstadien von Gehirnbereichen ähnelte. Auch hier bildete eine gelartige 3D-Matrix den Schlüssel zum Erfolg.

Das war für Entwicklungsbiologinnen und -biologen weltweit der Startschuss für die Entwicklung von 3D-Zellkulturen für verschiedenste Organsysteme, neben Strukturen des zentralen Nervensystems unter anderem auch der Niere oder der Bauchspeicheldrüse. Doch kein Organoid hat wohl in den vergangenen Jahren mehr Aufsehen erregt als die erbsengroßen Gehirnmodelle, die im Labor von **Jürgen Knoblich** vom Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (IMBA) in Wien von der Forscherin **Madeline Lancaster** hergestellt wurden. Aus iPS-Zellen gewonnene neuronale Vorläuferzellen begannen, sich wie von selbst zu sogenannten zerebralen Organoiden zusammenzuschließen. Die neuronalen Gewebekugeln ähneln sowohl äußerlich als auch molekularbiologisch den Strukturen eines embryonalen Gehirns.



Humane Gehirnorganoide

Das Züchten von Hirnorganoiden aus iPS-Zellen ist auch eine Spezialität von **Agnieszka Rybak-Wolf**. Die Biologin leitet die neu geschaffene Organoid-Technologieplattform am Max-Delbrück-Centrum (MDC), die am Standort in Berlin-Mitte angesiedelt ist. „Die Stammzellen lagern sich in Kulturgefäßen zu dreidimensionalen Zellaggregaten zusammen. Diese werden dann mit einem speziellen Mix von Wachstumsfaktoren dazu gebracht, sich in neuronale Zellen zu differenzieren“, beschreibt sie die ersten Schritte. Bettet man den Zellhaufen nun in eine 3D-Matrix ein, so lässt sich auch hier die faszinierende Selbstorganisation beobachten. „Bilden sich neuroepitheliale Ringe, die ein bisschen wie Blütenstrukturen aussehen, ist das ein gutes Zeichen“, erklärt Rybak-Wolf. Nun heißt es warten, bis die Organoide zu der Größe einer Erbse heranreifen und eine komplexere Gewebeorganisation erreichen. Das kann drei Monate und länger dauern. „Typischerweise entspricht das Gehirnalter der Organoide in etwa der 23. bis 28. Schwangerschaftswoche“, sagt Rybak-Wolf.

Eine Zeitspanne, die auch Herausforderungen für die Forschenden birgt: Da pluripotente Stammzellen auf dem Weg zum Organoid einen viel längeren Entwicklungsweg als adulte Stammzellen zurücklegen müssen, sind die Mini-Gehirne im Labor untereinander oft sehr unterschiedlich. Diese Variabilität wird noch verstärkt, weil Hirnorganoide von verschiedenen pluripotenten Stammzelllinien abgeleitet werden können. Eine weitere Schwierigkeit ist die Nährstoffversorgung der 3D-Gewebekulturen. Wachsen sie zu stark, werden die erbsengroßen Kügelchen im Kernbereich mangels eines Gefäßsystems weder mit Sauerstoff noch mit Nährstoffen versorgt und das Gewebe stirbt ab.

Bioanalytische Hightechmethoden im Einsatz

Um die Entwicklung ihrer Organoide in der Kulturschale detailliert zu untersuchen, können Forschende auf modernste Hightechmethoden der Biowissenschaften zurückgreifen.

Um die Zellbiologie im Detail zu durchleuchten, kommt modernste Lichtmikroskopie oder hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie zum Einsatz. Zudem ist die Genome-Editing-Technologie ein unverzichtbares molekularbiologisches Werkzeug geworden. Mithilfe von Designernukleasen wie dem 2020 mit dem Chemie-Nobelpreis ausgezeichneten System CRISPR/Cas9 lässt sich das Genom der Zellen, aus denen das Organoid hergestellt wird, gezielt verändern. So lassen sich die Effekte spezifischer Mutationen untersuchen.

Zu den Feldern mit der derzeit wohl spannendsten Entwicklung in der Biotechnologie zählt die Einzelzellanalyse. Sequenziertechniken der neuesten Generation erlauben es, selbst geringe Spuren Erbsubstanz oder Proteine aus einer Zelle zu erfassen. Ihr prominentester Vertreter ist die Einzelzell-RNA-Sequenzierung. Mit dieser Methode lässt sich über die vorhandenen Boten-RNA-Moleküle (mRNAs) messen, welche Gene zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer einzelnen Zelle aktiv sind. So lässt sich die spezifische Signatur, das molekulare Profil einer Zelle, ermitteln.

Wie gut sich die vielen neuen Zelltechnologien verbinden lassen, um die Entwicklungsbiologie von Geweben und die Organogenese zu studieren, haben die Entwicklungsbiologin **Barbara Treutlein** und ihr Team eindrucksvoll am Beispiel von Organoiden gezeigt: Die Forschenden wollten wissen, wie gut Organoide, die auf der Basis von iPS-Zellen gewonnen werden, die molekularen Prozesse der Organentwicklung in der Natur widerspiegeln.

„Gehirn- wie auch Leberorganoide spiegeln die Genexpressionsmuster sehr gut wider“, berichtet Treutlein. „Sie ähneln allerdings mehr Organgewebe in der embryonalen Entwicklung und nicht den ausgewachsenen Organen.“ Für die Forscherin eröffnet sich aus der Kombination von Einzelzellgenomanalyse und den stammzellbasierten Organoiden ein spannendes neues Forschungsfeld. „Da die Organoide noch zusätzlich mithilfe von Genome-Editing genetisch verändert werden können, können wir Entwicklungsmechanismen der menschlichen Organogenese in bisher unerreichtem Detail durchleuchten“, schwärmt Treutlein, die kürzlich vom Leipziger Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie an die ETH Zürich in das Department für Biosysteme in Basel wechselte und dort Professorin für Quantitative Entwicklungsbiologie ist.

Die Kombination aus Organoidtechnologie und Einzelzellanalyse wird auch unter dem Dach des Berlin Institute of Health (BIH) sehr aktiv ausgebaut. An dieser Forschungseinrichtung für Translationale Medizin wird mit Unterstützung der Berliner Charité und des Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) die dafür notwendige Expertise gebündelt. Da Organoide das Potenzial besitzen, die Medizin disziplinenübergreifend zu revolutionieren, wurde am BIH für das Thema „Organoide und Cell-Engineering“ ein eigener Translations-Hub aufgebaut. Hier vernetzt sich die BIH-Forschungscommunity, um innovative Technologien und Methoden zu entwickeln.

Das MDC-Forschungszentrum Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB) in Berlin-Mitte widmet sich gezielt der Weiterentwicklung von Einzelzelltechnologien und ihrer Interpretation durch Anwendung künstlicher Intelligenz. Hier ist auch die Organoid-Technologieplattform von Agnieszka Rybak-Wolf angesiedelt. Die Plattform baut dabei auf einer umfangreichen Expertise am MDC sowie der Charité zu Stammzellmethoden und Ansätzen der Genomeditierung auf und wird eng mit dem Labor von BIMSB-Gründungsdirektor **Nikolaus Rajewsky** zusammenarbeiten. Er ist Spezialist für neuartige Sequenzierungstechnologien.

Ein Zellatlas für humane Organoide

Einen umfassenden Zellatlas menschlicher Organoide für die biomedizinische Forschung will ein im Sommer 2020 gestartetes EU-Forschungsprojekt erstellen: „HCA|Organoid“ ist der europäische Beitrag zum internationalen Mega-Forschungsprojekt „Human Cell Atlas“ (HCA). In dem Konsortium wollen Forschende aus 18 Ländern eine Referenzdatenbank zusammentragen, in der die Genaktivität aller menschlichen Zelltypen in nie dagewesener Auflösung erfasst werden soll.

Mit dem Zellatlas aus molekularen Referenzkarten soll eine einzigartige öffentliche Ressource entstehen, eine Art Google Maps der humanen Zellbiologie. Finanziell unterstützt wird das ambitionierte Projekt von der philanthropischen Chan-Zuckerberg-Initiative.

In HCA|Organoid arbeiten führende Organoidforschende aus Österreich, den Niederlanden, Deutschland und der Schweiz an einem frei zugänglichen „Organoid Cell Atlas“. Das Konsortium wird von der EU mit 5 Millionen Euro unterstützt. Koordiniert vom IMBA in Wien, sind als hiesige Forschungseinrichtungen das Deutsche Krebsforschungszentrum (DFKZ) und das ebenfalls in Heidelberg angesiedelte European Bioinformatics Institut (EMBL-EBI) beteiligt. Im Rahmen des Projektes sollen zunächst von jeweils hundert Personen sowohl Gehirnanorganoide als auch Darmorganoide erzeugt werden. Diese Organmodelle sollen anschließend mit Einzelzellanalysen charakterisiert werden, um die genetische Vielfalt des Menschen abzubilden und eine umfassende Referenz für die Gesundheitsforschung zu etablieren.

Organentwicklung in bisher unerreichtem Detail erforschen

Der Wiener Stammzellforscher **Jürgen Knoblich** ist überzeugt: Humane Organoide stellen eine neue Generation biologischer Modellsysteme dar, mit denen sich die menschliche Organentwicklung und Erkrankungen in bisher unerreichtem Detail erforschen lassen.

„Humane Organoide überbrücken als experimentelle Modelle die Lücke zwischen Tiermodellen und dem Menschen“, sagt Knoblich. Traditionell setzen Entwicklungsbiologinnen und -biologen auf Modellorganismen wie Fadenwurm, Zebrafisch oder Maus, um Stammzellbiologie und grundlegende Schritte in der Organentwicklung zu verstehen. Doch klar ist: Diese Tiere spiegeln weder Gewebearchitektur noch Genetik und Physiologie des Menschen hinreichend wider.

Die Organoidtechnologie schaffe nun die Möglichkeit, rasch und mit beherrschbarem technischem Aufwand die menschliche Organentwicklung in der Kulturschale nachzuvollziehen. „Gerade für experimentell bisher schwer zugängliche Organsysteme wie das Gehirn öffnet sich hier ein neues Fenster.“ Die stammzellbasierten Hirnorganoide, die die Wiener Biotechnologinnen und -technologe heranzüchten, sind vor allem geeignet, die frühe Hirnentwicklung im Detail zu studieren. Die erbsengroßen Gewebekugeln stellen nicht nur aus genetischer Sicht die Verhältnisse im Menschen besser dar. Auch das Timing stimmt: Die Organoide wachsen und entwickeln sich in der Kulturschale gemäß den zeitlichen Abläufen der menschlichen Embryonalentwicklung.

Für Stammzellforscher Knoblich sind Organoide daher ideale Studienobjekte, um zu verstehen, wie neuronale Stammzellen und Vorläuferzellen in dieser hochkomplexen Umgebung eine große Anzahl an unterschiedlichen Neuronen entstehen lassen – und wie sie sich untereinander vernetzen. Tatsächlich entstehen in den zerebralen Gewebemodellen synaptische Verbindungen. In mehreren Laboren weltweit wurde sogar neuronale Netzwerkaktivität, sogenannte Oszillationen, gemessen.

Knoblich mahnt bei der Interpretation dieser Beobachtungen jedoch zur Vorsicht: Die Eigenschaften und die Relevanz dieser Daten müsse noch weiter untersucht werden. Bisher ließen sich mit Organoidsystemen immer nur winzige Teile des menschlichen Körpers in der Kulturschale nachstellen – nicht aber das Zusammenspiel verschiedener Körperregionen. Die hochkomplexe Gewebearchitektur und räumliche Organisation eines Gehirns werde in den Hirnorganoiden keinesfalls erreicht. „Es ist auch nicht das Ziel des Feldes, hier hochgeordnete Gehirnfunktion nachzubauen“, sagt Knoblich. Außerdem fehlten den Gewebe-Ensembles wichtige Zelltypen, etwa Mikrogliazellen sowie andere Immunzellen und Blutgefäße.

Gehirnorganoide werfen ethische Fragen auf

Zusammen mit dem Münsteraner Stammzellforscher **Hans Schöler**, dem amtierenden Präsidenten des German Stem Cell Network (GSCN), leitet Knoblich derzeit eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe der Leopoldina, der Nationalen Akademie der Wissenschaften, zum Thema Hirnorganoide. Sie geht unter anderem der Frage nach, ob die komplexen Gehirnmodelle im Labor künftig so etwas wie Schmerzempfinden oder ein Bewusstsein entwickeln können. „In unseren Diskussionsrunden waren die versammelten Experten einhellig der Ansicht, dass wir meilenweit entfernt sind von einer Struktur, die in irgendeiner Art und Weise kognitive Prozesse nachbilden könnte.“

Die ethische Debatte zu Aspekten der Organoidforschung steht laut **Hannah Schickl** auf nationaler Ebene noch am Anfang. Als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) hat sie den aktuellen Themenband „Organoide. Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft“ der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht* koordiniert und hierbei besonders den ethischen und rechtlichen Diskurs verfolgt. Die Kernaussagen und die politischen Handlungsempfehlungen aus dem Themenband sind Bestandteil dieses White Papers.

Die Frage, ob zukünftige komplexere Hirnorganoide potenziell so etwas wie ein Bewusstsein entwickeln könnten, hält die analytische Philosophin und Bioethikerin für „vage“. Bei dem Diskurs seien Ethikerinnen und Ethiker sowie Philosophinnen und Philosophen derzeit zum einen auf das Werkzeug des Gedankenexperiments angewiesen. Zum anderen sei der komplexe Begriff des Bewusstseins sowohl in den Neurowissenschaften als auch in der Philosophie nicht scharf definiert. Solange das Phänomen des Bewusstseins theoretisch derart unbestimmt bleibt und praktisch auch nicht messbar ist, bleibt wohl auch die Debatte um die Bewusstseinsfähigkeit von Hirnorganoiden im Ungefähren.

Eine konkretere Frage stelle sich vor dem Hintergrund, dass die menschliche Hirnentwicklung im Zusammenhang mit rechtlichen Regelungen zu Embryonen, z. B. den deutschen Regelungen zum Schwangerschaftsabbruch oder auch der internationalen 14-Tage-Regel, als normatives Kriterium diskutiert wird. „Das hat entweder Einfluss auf die ethische und rechtliche Bewertung von

menschlichen Hirnorganoiden – und zwar nicht erst von zukünftigen, sondern bereits von bestehenden – oder auf die Einschätzung der menschlichen Hirnentwicklung als normatives Kriterium. Der Fall von Hirnorganoiden macht dabei wieder einmal deutlich, dass ein Schutz basierend auf potenziellen Fähigkeiten nicht konsistent durchzuhalten ist und diese daher als Schutzkriterien – zumindest für einen starken Schutz – aufgegeben werden sollten zugunsten aktueller Fähigkeiten, wie z. B. der Empfindungsfähigkeit oder der Bewusstseinsfähigkeit.“ In jedem Fall müsse diese Frage ethisch und rechtlich geprüft werden, so Schickl.

Der rechtliche Status von Gehirnorganoiden ist in Deutschland bereits Gegenstand von rechtswissenschaftlicher Forschung: Seit dem vergangenen Jahr untersuchen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Juristischen Fakultät der Universität Passau den Rechtsrahmen für gegenwärtige und zukünftig denkbare Szenarien der Organoidforschung. Das Team um **Hans-Georg Dederer** ist Teil des Forschungsverbunds „Interaktion humaner Gehirnzellen“ (ForInter), der vom Freistaat Bayern mit insgesamt vier Millionen Euro gefördert wird. Welche bestehenden Gesetze setzen den Rahmen für die Organoidforschung? Wo fehlen Bestimmungen zur Regulierung therapeutischer Anwendungen? Muss ein Gehirnorganoid rechtlich geschützt werden – und wenn ja, in welchem Umfang? Diese Fragen will das Team um Dederer klären und im Falle von Regelungslücken und Unzulänglichkeiten Anpassungsvorschläge für den Gesetzgeber erarbeiten.

Embryoide: Internationale Debatte ist in vollem Gange

Für ethisch und rechtlich brisanter hält Schickl allerdings sogenannte Embryoide. Diese Gebilde entstehen, wenn pluripotente Stammzellen unter speziellen Kulturbedingungen beginnen, per Selbstorganisation eine 3D-Struktur zu formen, die Embryonen ähnelt – sowohl hinsichtlich der entstehenden Zelltypen als auch der Gewebeorganisation. Embryoide werden in Anlehnung an die Synthetische Biologie auch als synthetische Embryonen bezeichnet – entstanden nicht aus der Verschmelzung von Spermium und Eizelle, sondern aus einem Ensemble von Stammzellen in der Kulturschale. Es sei noch offen, wie Embryoide ontologisch einzustufen sind – als menschliche Embryonen oder als neue Entitäten – und welcher normative Status ihnen zugeschrieben werden muss, so Schickl.

Inzwischen wurden bereits entwicklungsfähige Embryoide im Tiermodell erzeugt und pluripotente Stammzellen sind – entgegen weitverbreiteter Ansicht – unter bestimmten Umständen offenbar zur Totipotenz fähig, aus ihnen kann also ein vollständiger Organismus hervorgehen. Vor dem Hintergrund, dass Totipotenz in vielen rechtlichen Regelungen und Richtlinien als zentrales Schutzkriterium angesehen wird, seien das nicht zu unterschätzende Forschungsergebnisse. „International ist die ethische und rechtliche Debatte hier bereits in vollem Gange.“ Und auch hierzulande müssten klare rechtliche Rahmenbedingungen für die Embryoidforschung geschaffen und bestehende Regelungen zu menschlichen Embryonen in vitro überdacht werden.

Neue Krankheitsmodelle: Viren, Krebs und Erbkrankheiten auf der Spur

Organoide ermöglichen nicht nur neue Einblicke in entwicklungsbiologische Prozesse. Sie eröffnen völlig neue Spielräume für die Erforschung von Krankheitsmechanismen. Das Spektrum reicht von Infektionskrankheiten, Krebs, Erbkrankheiten bis hin zu neurodegenerativen Erkrankungen.

Seitdem die iPS-Technologie die Stammzellforschung revolutioniert hat, erhalten Biomedizinerinnen und -mediziner erstmals direkten Zugang zu „authentischem“ humanen Zellmaterial von gesunden Menschen sowie von Patientinnen und Patienten und das in nahezu unerschöpflichen Mengen. Mit molekularen Scheren wie dem Genome-Editing-Werkzeug CRISPR/Cas9 lassen sich zudem präzise Veränderungen im Erbgut der Stammzellen vornehmen. Somit können die Zellen der Krankheitsmodelle im Labor genetisch maßgeschneidert werden.

So werden Organoidkulturen zu In-vitro-Stellvertretern, gleichsam zellbiologische „Avatare“ einer Patientin oder eines Patienten. Die Zellensembles könnten – so die Hoffnung – auf Medikamente genauso oder ähnlich reagieren wie das echte Organ im menschlichen Körper. So ließe sich die Wirkung von Medikamenten effizienter als bisher modellieren und testen, ohne dass Patientinnen und Patienten unnötigen Nebenwirkungen ausgesetzt werden. Das erlaubt zuverlässigere Vorhersagen darüber, ob eine Patientin oder ein Patient mit einer Erkrankung auf eine bestimmte Therapie anspricht. Das ideale Ergebnis wäre eine auf die zellulären Eigenschaften der individuellen Krankheit zugeschnittene Behandlung.

Pandemieforschung: Wie Zika und COVID-19 im Körper wüten

Auch wenn Organoide eine recht neue Entwicklung sind: Sie haben sich in den vergangenen Jahren bereits als wertvolle Werkzeuge bei der Erforschung neuer Infektionskrankheiten und pandemischer Viren erwiesen. Als im Jahr 2016 das von Stechmücken übertragene Zika-Virus auftauchte, rätselten Medizinerinnen und Mediziner sowie Virologinnen und Virologen lange, wie der Erreger im Mutterleib schwere Fehlbildungen des Gehirns von Ungeborenen verursacht. Die Babys litten unter einer sogenannten Mikrozephalie – ihre Köpfe waren viel zu klein entwickelt.

Mit aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Hirnorganoiden kamen die Biomedizinerinnen und -mediziner dem Virus auf die Spur. An den In-vitro-Gewebemodellen ließ sich studieren, dass das Zika-Virus neurale Stammzellen befällt und wie dadurch Mikrozephalie entsteht. Nicht nur das: Wirkstoffscreenings an den mit Zika infizierten Gehirnmodellen förderten eine Reihe schlagkräftiger Medikamente zutage.

Auch bei der Erforschung des Coronavirus SARS-CoV-2 stehen Organoide zurzeit als Modelle an vorderster Front im Kampf gegen die COVID-19-Pandemie. Als wichtigste Eingangspforte in den Körper standen die Atemwege hierbei zunächst im Fokus.



Werkzeuge der Pandemieforschung. Organoide als Infektionsmodelle helfen zu verstehen, was Viren wie SARS-CoV-2 oder Zika im Körper anrichten und wie man die Ausbreitung der Erreger mit Arzneien stoppen kann.

Ob Corona oder Influenza – wie diese hochansteckenden Viren lebendes Lungengewebe attackieren und was sie hier anrichten, untersucht das Team um **Andreas Hocke** mit modernsten molekularbiologischen und bildgebenden Verfahren. Der Infektionsforscher von der Berliner Charité ist ein Vorreiter bei der Entwicklung von Alternativen zum Tierversuch. Vor mehr als zehn Jahren hat er erfolgreich ein 3D-Lungengewebemodell entwickelt. Es basiert auf menschlichem Lungengewebe, welches an der Charité bei Operationen anfällt. Mittlerweile ist es fester Bestandteil der hiesigen Translationsforschung geworden. Der Haken: Die Gewebestücke sind kurzlebig und nur in begrenzten Mengen verfügbar.

Deshalb experimentiert Hockes Team seit anderthalb Jahren an Lungenorganoiden aus adulten Stammzellen. „Sie sind einfach zu vermehren, lange kultivierbar und spiegeln den zellulären Kontext gut wider. So könnte man sogar chronische Krankheitsgeschehen abbilden“, sagt Hocke. Mittlerweile ist es seinem Team gelungen, die Lungenorganoide im Labor mit SARS-CoV-2 zu infizieren und mehr darüber zu erfahren, welche Zelltypen das Virus in der Lunge ansteuert. Im Fokus steht dabei der Rezeptor ACE2. Wie das 2003 beschriebene Coronavirus SARS-CoV-1 nutzt auch SARS-CoV-2 diesen Rezeptor an der Oberfläche von Zellen, um an diese anzudocken und sein Erbmateriale einzuschleusen. „Unsere Analysen untermauern die Beobachtung, dass die Viren die Zellen in den Lungenbläschen weniger befallen als zunächst angenommen und vielmehr systemische Entzündungsreaktionen initiiert werden, die indirekt zerstörerisch auf die Lungen wirken“, sagt Hocke.

Obwohl auch Hocke fasziniert ist von Organoiden, so weiß er um deren Grenzen: „Ein Lungenorganoid spiegelt sehr gut Grundfunktionen wider – aber es kann nicht atmen“, sagt Hocke. „Dennoch haben wir hiermit eine Ergänzung zu unseren bisherigen Modellen und sie helfen, Tierversuche zu reduzieren.“

Den Atemwegen galt anfangs die volle Aufmerksamkeit der Anti-Corona-Allianzen weltweit. Doch schon bald verdichteten sich die Hinweise, dass COVID-19 auch viele weitere Organsysteme des Körpers betrifft. Dazu zählen Gehirn, Nieren, Darm, Leber, Herz und Bauchspeicheldrüse oder die Plazenta. Sind es tatsächlich neue Virus-Schlachtfelder im Körper – oder nur Folgeschäden einer fehlgeleiteten Immunantwort? Wie geht das Virus im Körper vor? Schnell begannen Organoidforschende auf der ganzen Welt, ihre 3D-Zellkulturen mit dem pandemischen Virus zusammenzubringen. Das Ergebnis: Der COVID-19-Erreger befällt nicht nur Zellen in Organoiden von Lunge, Leber und Niere. Etwa 30 Prozent der COVID-19-Patientinnen und -Patienten zeigen Durchfallerkrankungen und das Virus kann aus dem Stuhl bei manchen Patientinnen und Patienten isoliert werden. Neben **Hans Clevers** in Utrecht studiert auch **Steeve Boulant** am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg die Interaktion des Virus mit den menschlichen Darmzellen an Darmorganoiden. Auch Blutgefäßorganoiden wie die aus dem Labor von **Josef Penninger** vom Life Science Institute an der kanadischen University of British Columbia werden direkt von SARS-CoV-2 infiziert. **Jay Gopalakrishnan** vom Institut für Humangenetik in Köln untersucht zusammen mit Forschenden aus Paris, Köln, Münster und Bonn, wie das SARS-CoV-2 neuronale Zellen in Hirnorganoiden befällt.

Neue Allianz entwickelt Organoidinfektionsmodelle

„Es ist immer noch unklar, inwiefern SARS-CoV-2 weitere Organsysteme direkt infizieren und schädigen kann oder ob diese Schädigungen indirekt durch das Immunsystem ausgelöst werden“, sagt Andreas Hocke. Die Vielfalt der humanen Organoidmodelle biete eine ideale Plattform für die Infektionsforschung. Das soll in einem neuen bundesweiten Forschungsverbund unter dem Dach des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Netzwerks der Universitätsmedizin zur Bekämpfung von COVID-19 erprobt werden. In der Allianz namens „Organo-Strat“ haben sich Partnerinnen und Partner aus neun Standorten zusammengetan, um eine ganze Reihe unterschiedlicher Organoidinfektionsmodelle zu entwickeln.

Charité-Forscher Andreas Hocke koordiniert den Verbund. Auch die Würzburger Gruppe von Sina Bartfeld und der DKFZ-Forscher Steeve Boulant sind mit im Boot. Weitere Partnerinnen und Partner sind an den Hochschulmedizinstandorten in Würzburg, Jena, Heidelberg, Tübingen, Münster, Marburg, Hamburg und Aachen. Auch wenn SARS-CoV-2 im Fokus steht – die geschaffenen Organoidmodelle sollen künftig als Pandemieforschungsplattform eingesetzt werden, wenn neue Erreger auftreten. „Zudem werden wir die Organoidinfektionsmodelle in präklinischen Tests einsetzen, um potenziell wirksame, antivirale Substanzen zu identifizieren“, sagt Hocke.

Ein weiteres vom BMBF gefördertes Corona-Forschungsprojekt mit Lungenorganoiden aus iPSC-Zellen läuft derzeit an der Ruhr-Universität Bochum. Unter dem Projekttitel „Organ-Sars“ wollen die Virologin **Stephanie Pfänder** und der Molekularbiologe **Thorsten Müller** mithilfe von Orga-

noiden ein zuverlässiges Modell für den Einsatz in Hochdurchsatzanalysen entwickeln. Für die Experimente lässt Pfänder das Corona-Virus grün leuchten: Dazu wurde das SARS-CoV-2-Genom mit einer Sequenz für das grün fluoreszierende Protein ausgestattet. „Mit hochauflösender Mikroskopie werden wir die Interaktionen zwischen Virus und Organoid und die Mechanismen der Infektion untersuchen“, so Pfänder. Außerdem will das Bochumer Team das Modellsystem für Wirkstofftests mit antiviralen Substanzen einsetzen.

„Mini-Tumore“ für die individualisierte Krebsmedizin

Auch in der Krebsforschung spielen die stammzellbasierten 3D-Modellsysteme eine immer wichtigere Rolle. An ihren „Mini-Mägen“ untersucht die Würzburger Organoidforscherin **Sina Bartfeld** z. B. die Entstehung von Magenkrebs. Knapp die Hälfte aller Magengeschwüre werden durch Infektionen mit einem von zwei Pathogenen ausgelöst: Das Bakterium *Helicobacter pylori* ist für bis zu 40 Prozent der Fälle verantwortlich, das Epstein Barr Virus (EBV) für bis zu 10 Prozent. In beiden Fällen versteht man aber noch nicht, wie die Infektion zur Krebsentstehung beiträgt. „Wenn wir die Organoide im Labor experimentell infizieren, können wir die Wechselwirkung der Erreger mit den humanen Wirtszellen simulieren und genauer ergründen.“

In ihren Experimenten hat sie beobachtet, dass verschiedene Zelltypen unterschiedlich auf die Infektion reagieren. Derzeit versucht Bartfelds Team zu enträtseln, ob *Helicobacter pylori* sich an alle Zelltypen im Magen anheftet oder ob es eine bestimmte Zielzelle gibt. Auch die Krebsentstehung durch EBV ist hochinteressant. „Bisher ist gar nicht klar, wie dieser Erreger die Schleimhautzellen im Magen genau infiziert“, betont Bartfeld. Langfristig möchte sie gerne besser verstehen, warum einige Patientinnen und Patienten an Krebs erkranken, während andere gesund bleiben.

Organoide bergen zudem interessantes Anwendungspotenzial für die personalisierte Medizin. In diesem Konzept wird versucht, anhand der molekularbiologischen Informationen und der klinischen Situation einer Patientin oder eines Patienten die jeweils beste Therapie zu finden. Bartfeld ist es z. B. gelungen, Organoide nicht nur von gesundem Gewebe, sondern auch von Tumorgewebe von Patientinnen und Patienten herzustellen, denen der Magen aufgrund einer Krebserkrankung entfernt worden war. „Die Experimente haben gezeigt, dass man diese Organoide im Prinzip zu Medikamententests verwenden kann. Andere Gruppen verfolgen jetzt, ob Medikamententests an Organoiden eine gewisse Vorhersagekraft für die Reaktion einer Patientin oder eines Patienten haben könnten. Es besteht die Hoffnung, dass in Zukunft an solchen patientenspezifischen Tumororganoiden getestet werden könnte, welche Medikamente wirksam sind, und welche nicht. Bis dahin ist es aber noch ein weiter Weg“, sagt Bartfeld.

Große Sammlungen von Krebsorganoiden machen die riesige und komplexe Vielfalt von Krebserkrankungen für Laborexperimente zugänglich. Die Tumororganoide können sogar eingefroren,

gelagert und bei Bedarf wieder aufgetaut werden, um sie zu vermehren. Es entstehen „lebende Biobanken“. Ein solches großes Tumorumorganoidarchiv ist etwa am Hubrecht Organoid Technology (HUB) in den Niederlanden entstanden. Das Zellmaterial sowie damit verknüpfte molekularbiologische und klinische Daten stehen der Wissenschaftscommunity frei zur Verfügung. Wie wertvoll diese Tumorumanoide für die Wirkstoffsuche und die Präzisionsmedizin tatsächlich sind, muss sich allerdings erst noch erweisen. Dazu wurden bereits zahlreiche klinische Beobachtungsstudien gestartet.

Mit **Henner Farin**, der am Frankfurter Georg-Speyer-Haus eine Nachwuchsgruppe im Rahmen des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) leitet, hat neben Sina Bartfeld ein weiterer Schützling aus der niederländischen Organoidschmiede von Hans Clevers den Weg zurück nach Deutschland gefunden. In der Mainmetropole erzeugt Farin Darmtumorumanoide und erforscht daran Krebsentstehungsmechanismen. „Der klassische Weg, Tumorzellen von Patienten zu isolieren und in Kultur zu nehmen, liefert Zelllinien, die mit dem Originaltumor nicht mehr viel gemeinsam haben“, so Farin.

Die individuellen Schwachstellen eines Tumors ermitteln

Züchte man hingegen Organoide aus dem Krebsgewebe, so könne man den Tumor genetisch sehr stabil nachbilden. „Damit können wir die genetischen Unterschiede zwischen individuellen Tumoren detailliert untersuchen und herausfinden, was das für ihre Eigenschaften bedeutet.“ Kürzlich haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mithilfe der molekularen Schere CRISPR/Cas9 in Organoiden gezielt sogenannte Tumorsuppressorgene ausgeschaltet. „Genetische Screens erlauben uns in Zukunft, die individuellen Schwachstellen eines Tumors zu identifizieren, gegen die sich eine erfolgreiche Therapie richten kann.“, erklärt Farin.

Ein Spezialist für die Herstellung von Krebsorganoiden aus Patientengewebe ist der Stammzellforscher **Kai Kretzschmar**. Auch er ist vor Kurzem aus dem Clevers-Labor in Utrecht nach Deutschland gewechselt und baut seit Anfang 2020 eine Nachwuchsgruppe am Universitätsklinikum Würzburg auf. Als Postdoktorand hat Kretzschmar daran gefeilt, die Protokolle für die Gewinnung von Krebsorganoiden zu optimieren. So gelingt es immer besser, Teile der sogenannten Mikroumgebung – also den Zell-Mix in direkter Nachbarschaft der entarteten Zellen – nachzustellen.

„Kombiniert man Darmkrebsorganoide in der Kulturschale mit Immunzellen, so lässt sich ihre Wechselwirkung gut studieren“, sagt Kretzschmar. Damit seien neue Modelle für Medikamententests greifbar: „An diesen Kokulturen könnte man langfristig auch neuartige Immuntherapien auf ihre Wirksamkeit testen.“ Am Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum (MSNZ) für Krebsforschung will sich Kretzschmar nun dem Epithel der Mundschleimhaut widmen und wird mithilfe der Organoidtechnologie die Entstehung von Kopf-Hals-Krebs modellieren.

Neuer Blick auf neurodegenerative Erkrankungen

Bahnbrechend sind organoidbasierte Krankheitsmodelle für die Erforschung von neurodegenerativen Erkrankungen. Die menschlichen 3D-Zellkulturen bieten ein viel realistischeres Modell als die bisher üblichen Zellkulturrasen in der Petrischale oder Tiermodelle.

Das Team um **Hans Schöler** vom Max-Planck-Institut für biomolekulare Medizin studiert an Gehirnorganoiden unter anderem Mechanismen der Parkinson-Erkrankung. **Julia Ladewig** am Hector Institute of Translational Brain Research in Mannheim untersucht an den Gehirnmodellen molekulare und zellbiologische Ursachen und therapeutische Angriffspunkte bei psychischen Erkrankungen wie Autismus und Schizophrenie. Zudem lassen sich an den Zellhäufchen in der Petrischale auch Psychopharmaka erproben. **Beate Winner** vom Universitätsklinikum Erlangen versucht der Entstehung seltener neuraler Erkrankungen an den hirnhähnlichen Zellkulturmodellen auf die Spur zu kommen. Und am LIFE & BRAIN Zentrum in Bonn untersucht das Forscherteam um **Oliver Brüstle** gemeinsam mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mittels zerebraler Organoide den Stoffwechsel von Arzneimitteln im zentralen Nervensystem (ZNS).

Zerebrale Organoide dienen dem Team um **Benedikt Berninger** vom Institut für Physiologische Chemie an der Universität Mainz zudem für die Erprobung neuer, vielversprechender Ansätze der Regenerativen Medizin. Eine Strategie für den Ersatz von verlorengegangenen Nervenzellen im Gehirn ist die direkte Umwandlung von sogenannten Gliazellen. „Wir nutzen die Mini-Gehirne als Plattform, um die Umprogrammierung von Gliazellen in Nervenzellen zu studieren“, erläutert Berninger. Auch das Team um **Magdalena Götz** vom Helmholtz Zentrum München widmet sich mithilfe von Hirnorganoiden intensiv der Erforschung dieser Strategie.

Die stammzellbasierten 3D-Krankheitsmodelle für die Neuroforschung werden immer komplexer und ausgereifter: Das Team von **Mina Gouti** am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC) hat vor Kurzem ein Verfahren entwickelt, mit dem es äußerst weit entwickelte und funktionsfähige neuromuskuläre Organoide erzeugen kann. Die aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Gebilde formten von selbst Nervenzellen, Skelettmuskeln und sogar motorische Endplatten. Das sind die Kontaktstellen von Nervenzellen und Muskeln und der Übertragungsort für Signale, die zu Bewegungen führen. Zur Verblüffung der Forscherin bildeten die selbstorganisierenden Zellstrukturen funktionale Netzwerke aus. Und nach 40 Tagen brachten die Motoneuronen in den Organoiden tatsächlich die Muskeln dazu, zu kontrahieren.

Für Gouti eröffnet das 3D-Zellkulturmodell ganz neue Ansätze, um Erkrankungen zu untersuchen, die zum Absterben von Motoneuronen führen. Dazu zählt die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), eine bisher nicht heilbare Erkrankung, die zu Muskelschwäche und Lähmungserscheinungen führt. Aus iPS-Zellen von ALS-Patientinnen und -Patienten wird das Team um Gouti nun neuromuskuläre Organoide züchten. Sie öffnen ein neues Fenster, um bereits den Beginn der Krankheit in der Petrischale zu beobachten und die Wirkung von Arzneien zu erproben.

Wegbereiter für eine personalisierte Medizin: Von Testsystemen, Wirkstoffsuchen und regenerativen Therapien

Als Modelle für menschliche Krankheitsprozesse sind Organoide inzwischen zu äußerst gefragten Werkzeugen für die medizinische Translation geworden, also die Überführung von innovativen Ansätzen aus dem Labor in die klinische Praxis.

Als Stellvertreter im Labor können die stecknadelkopfgroßen Zellhäufchen – so die Hoffnung – auf Medikamente genauso oder ähnlich reagieren wie das echte Organ im menschlichen Körper. Das große Plus: Dank moderner Stammzelltechnologien lassen sich von jeder Patientin und jedem Patienten individuelle Krankheitsmodelle herstellen. So eröffnen sich neue Möglichkeiten für die Pharmaforschung. An den 3D-Gewebe-Modellen lassen sich Substanzen testen und auf ihre Wirksamkeit erproben. Sie ebnen den Weg für eine personalisierte Medizin.



Vision Human-on-a-Chip. Über Mikrokanäle auf einem Chip lassen sich immer mehr Mini-Organsysteme miteinander verknüpfen. Die Multi-Organ-Chips eignen sich für Wirkstofftests in der Pharmaindustrie.

Testsysteme für die Pharmaforschung

In einem bestimmten Fall haben organoidgestützte Medikamententests sogar schon Einzug in die klinische Routine gehalten: bei Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose. Die auch Cystische Fibrose genannte Stoffwechselerkrankung tritt auf, weil vor allem in der Lunge, aber auch in der Bauchspeicheldrüse oder im Darm ein genetisch veränderter Membrankanal den Wasser- und Salzhaushalt der Epithelzellen nicht richtig reguliert und deshalb zähflüssige Sekrete entstehen. Die Fehlfunktion des Transportkanals kann auf eine große Bandbreite unterschiedlicher und teils seltener Genmutationen zurückgehen, weshalb sich der Erfolg einer Medikamentenbehandlung bisher oft nicht vorhersagen ließ.

Wie ein Team holländischer Kinderärztinnen und -ärzte in Kooperation mit dem Labor von **Hans Clevers** jedoch gezeigt hat, kann der Therapieerfolg recht sicher abgeschätzt werden, wenn man die Medikamente an patientenspezifischen Organoidkulturen aus der Enddarmschleimhaut testet. „Seit vergangenem Jahr bezahlen die niederländischen Krankenversicherungen die individualisierte Organoiddiagnostik“, berichtet Clevers. Denn die Gewebetests ermöglichen einen gezielteren Einsatz der teuren Mukoviszidose-Medikamente. „Für Mukoviszidose sind Organoide bereits ein integraler Bestandteil des niederländischen Gesundheitssystems geworden“, so Clevers.

Innovative Ansätze für die Testung und das Screening neuer Wirkstoffe auf der Basis von 3D-Zellkulturen sind bereits in den Fokus von medizinischen Translationszentren in Deutschland gerückt. Dazu zählt das Hector Institute for Translational Brain Research (HITBR), eine gemeinsame Einrichtung des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim und des DKFZ in Heidelberg. Das Ziel des HITBR-Teams: neue therapeutische Angriffspunkte für schwere psychiatrische Störungen identifizieren und für die Entwicklung neuer Psychopharmaka validieren.

In München-Planegg beschäftigt sich das Translationsunternehmen ISAR Bioscience GmbH mit Stammzell- und Organoidtechnologien für das Wirkstoffscreening. Und in Österreich hat sich im Jahr 2019 das Biotechnologieunternehmen a:head als Spin-off des IMBA ausgegründet. Es will zerebrale Organoide als Plattform für die Wirkstoffsuche für neue Therapien zur Behandlung von Gehirnerkrankungen etablieren.

Auch im Fall von Tumororganoiden wird das große diagnostische Potenzial der 3D-Zellkulturen zunehmend in der Gesundheitswirtschaft genutzt. Beispielsweise durch die dänisch-deutsche Firma 2cureX. Sie setzt auf Tumoroide von Patientinnen und Patienten, um damit Krebsmedikamente vorab auf ihre Wirkung zu testen. So lässt sich herausfinden, auf welche Medikamente oder welche Kombination von Wirkstoffen der Tumor am besten ansprechen dürfte. Solche In-vitro-Tests sollen Arztentscheidungen auf eine bessere Basis stellen, Nebenwirkungen reduzieren und schneller zum Therapieerfolg beitragen.

Mit Organ-on-a-Chip-Technologie mehr Kontrolle gewinnen

Sollten sich Organoide als Arzneimitteltestsysteme auszeichnen, könnten sie künftig eine Art Vorstufe zu den gesetzlich vorgeschriebenen Tierversuchen darstellen: Nur diejenigen Wirkstoffe, die sich im Organoid bewähren, würden tatsächlich im Tierversuch geprüft werden. Das allein würde die Anzahl der Experimente an Ratten und Mäusen drastisch reduzieren.

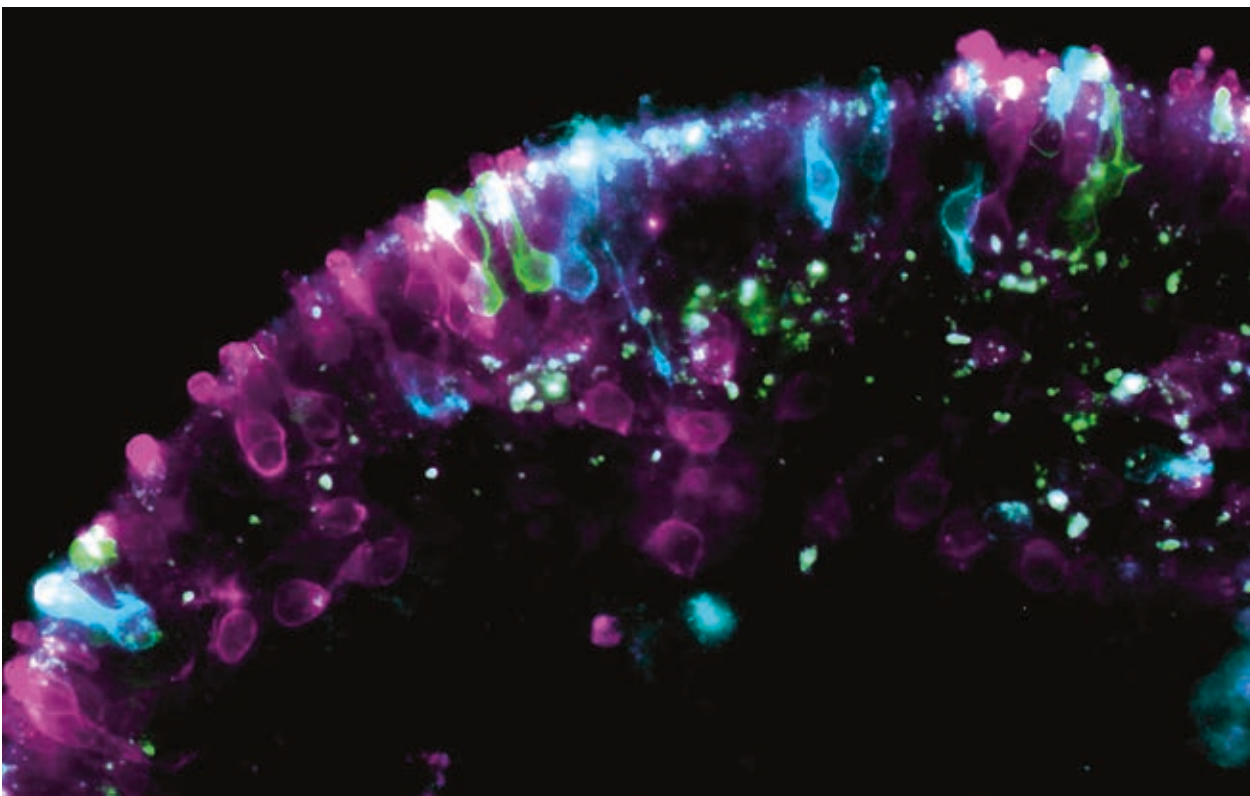
Für den Einsatz in Tests müssen die lebenden 3D-Zellkultursysteme jedoch noch robuster und einheitlicher werden, damit man sie untereinander besser vergleichen kann. Viele Teams tüfteln bereits an der Organoidtechnologie der nächsten Generation. Etwa indem sie Stammzelltechnologien mit Organ-on-a-Chip-Ansätzen verknüpfen. Dafür werden Organoide auf kleinen Objekt-

trägern, sogenannten Mikrofluidik-Biochips, kultiviert. Über feinste Flüssigkeitskanäle, die wie ein künstliches Gefäßsystem funktionieren, werden sie mit Nährlösung versorgt.

„So wollen wir die mikrophysiologische Umgebung eines Mini-Organis möglichst so wie im menschlichen Körper nachbilden“, sagt **Peter Loskill**, Bioingenieur am Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik (IGB) in Stuttgart und an der Universität Tübingen. „Durch die Kombination von Organoiden und Organ-on-a-Chip-Systemen verknüpfen wir komplexe Selbstorganisation mit einer kontrollierten technischen Umgebung“, erläutert der Bioingenieur. Was die Entwicklungsbiologie in der Petrischale nicht leiste, werde durch Hightech ergänzt.

Netzhaut auf einem Chip als Modell für Toxizitätstests

Ein gutes Beispiel für die Herangehensweise der Bioingenieure ist das „Retina-on-Chip“-Modell, das Loskill zusammen mit dem Tübinger Stammzellforscher **Stefan Liebau** entwickelt hat. Netzhautorganoide, wie sie die Forscher aus iPS-Zellen gewinnen, besitzen fast alle relevanten Zelltypen und formen komplexe Gewebe aus mehreren Lagen. Doch einige Schlüsselmerkmale fehlen: darunter das retinale Pigmentepithel (RPE), eine Zellschicht, die eng mit den lichtempfindlichen Photorezeptoren in Kontakt steht. Mangels eines Blutkreislaufs fehlt es zudem an einer kontinuierlichen Nährstoffversorgung.



Fluoreszierend eingefärbte, retinale Organoiden.

Hier kommt das Know-how der Fraunhofer-Ingenieure ins Spiel: Auf kleinen Objektträgern mit biokompatiblen Membranen säen die Wissenschaftler zunächst eine Lage retinales Pigmentepithel in kleinen Vertiefungen aus. Darüber werden in einem zweiten Schritt die Retinaorganoide platziert. Das System besitzt einen Mikrokanal als künstliches Gefäßsystem und lässt sich über ein Pumpsystem mit Nährlösungen, Immunzellen sowie pharmakologischen Wirkstoffen durchströmen. Der Chip spiegelt die physiologischen Verhältnisse in der menschlichen Netzhaut damit in vieler Hinsicht wider und stellt eine aussagekräftige Alternative zum Tiermodell dar.

„Damit können wir beispielsweise Nebenwirkungen neuer Arzneimittel auf die Netzhaut testen“, sagt Loskill. Deshalb arbeitet der Fraunhofer-Forscher bereits mit einer Reihe von Pharmafirmen zusammen – sie nutzen den Retina-on-Chip insbesondere für Toxizitätstests. „Viele neue Wirkstoffkandidaten verursachen Nebenwirkungen im Auge“, so Loskill, „das lässt sich sehr gut an unserem Retinamodell überprüfen“.

Das Jenaer Start-up Dynamic42 GmbH hat sich ebenfalls auf die Herstellung von Organ-on-a-Chip-Systemen spezialisiert. Als Spin-off der Arbeitsgruppe um **Alexander Mosig** vom Universitätsklinikum Jena wurde das Auftragsforschungsunternehmen im Jahr 2018 gegründet. Neben ausgefeilten mikrophysiologischen 3D-Organmodellen für Leber und Darm haben die Jenaer Bioingenieurinnen und -ingenieure ein Modell des menschlichen Lungenbläschens entwickelt, den sogenannten Alveolus-on-a-Chip. Als Testsystem kommt das Modell bereits im Rahmen der Corona-Pandemieforschung zum Einsatz. Die besondere Expertise von Dynamic42 ist es, den Blutfluss in den modellierten Organsystemen nachzustellen, inklusive der darin enthaltenen Immunzellen.

Die Kombination verschiedener Organoidsysteme auf einem Biochip ist wiederum eine Spezialität der Firma TissUse GmbH in Berlin. Im Jahr 2010 als Spin-off des Instituts für Biotechnologie der Technischen Universität Berlin gegründet, verfolgt TissUse die Vision, einen „Menschen auf einem Chip“ zu bauen. Das Team um Forschungsvorstand und Gründer **Uwe Marx** hat bereits mehrere sogenannte Multi-Organ-Chips entwickelt.

Die Organmodelle bestehen hierbei meist aus sogenannten Sphäroiden, also Zellverbänden, die weniger komplex sind als die Organoide. Auf einer objektträgergroßen Platte gedeihen die Modelle in winzigen Kammern. Ein mit Flüssigkeit gefülltes System durchzieht das Konstrukt wie ein Blutkreislauf. „Unsere Multi-Organ-Chips sind hervorragende Prüfstände für die Pharma- und Kosmetikindustrie, um daran Arzneien und Chemikalien zu testen“, sagt Marx. Und das mit hoher physiologischer Relevanz und Aussagekraft. Mit einer Millionenförderung durch das Bundesforschungsministerium im Rahmen der Gründungsoffensive GO-Bio haben die Berliner Biotechnologen schrittweise immer mehr Organsysteme miteinander kombiniert. Das avancierteste Produkt ist der Vier-Organ-Chip. Er besteht aus Darm, Leber, Niere und einem Hautmodul. Demnächst wollen die Gewebeingenieurinnen und -ingenieure einen Zehn-Organ-Chip präsentieren.

Organ-Chips und 3D-Zellkultur, diese Kombination aus Zukunftstechnologien steht auch im Mittelpunkt eines Forschungszentrums, das derzeit in Berlin-Wedding entsteht: Der Simulierte Mensch (Si-M). Der bis 2023 errichtete Forschungsneubau wird das Kernstück des neuen Campus Bio- und Medizintechnologie von Charité und Technischer Universität Berlin. Der 34-Millionen-Euro-Neubau wird gemeinsam von Bund und Land finanziert. In dem von dem TU-Biotechnologen **Roland Lauster** und **Andreas Thiel** vom BIH Center for Regenerative Therapies initiierte Zentrum werden Biowissenschaftlerinnen und -wissenschaftler sowie Ingenieurinnen und Ingenieure unter einem Dach arbeiten, um die nächste Generation humaner Modellsysteme zu entwickeln – etwa zur Erforschung von personalisierten Immuntherapien.

Regenerative Medizin: Organoide als Zellproduktionsplattform

Heilen mit Zellen, das ist das zentrale Konzept der Regenerativen Medizin. Stammzellen stellen eine potenziell unerschöpfliche Zellmaterialquelle dar, um die Funktion verletzter oder zerstörter Gewebe wiederherzustellen oder zu ersetzen. Gerade mit Blick auf die stammzellbasierte Gewebersatztherapie hat sich gezeigt, wie komplex solche Präparate sind. Der Weg von einer experimentellen Anwendung von Stammzellprodukten hin zu einer breiten Nutzung in der medizinischen Praxis ist dabei ein langwieriger Prozess, der viele Jahre dauert.

Doch auch für Ansätze der Regenerativen Medizin können stammzellbasierte Organoide schon wertvolle Beiträge leisten. Beispielsweise Organoide der Bauchspeicheldrüse. Die wichtigsten Erkrankungen dieses inneren Organs sind Diabetes oder Bauchspeicheldrüsenkrebs. Bei Diabetes gehen die insulinproduzierenden Betazellen zugrunde. Deshalb ist die Stoffwechselerkrankung ein aussichtsreicher Kandidat für eine Zellersatztherapie. Daran wird weltweit mit Hochdruck geforscht. Lassen sich natürliche Regenerationsprozesse in der Bauchspeicheldrüse therapeutisch nutzen? Wie können Betazellen in guter Qualität in der Kulturschale hergestellt werden? Solchen Fragen nähert sich die Entwicklungsbiologin **Anne Grapin-Botton** am Dresdener Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik mithilfe von Pankreasorganoiden. Am Max-Planck-Institut in Dresden hat mit **Meritxell Huch** eine weitere Wissenschaftlerin aus der Utrechter Kaderschmiede von Hans Clevers eine Forschungsheimat gefunden. In ihrem Labor verbinden sich entwicklungsbiologische Ansätze zur Differenzierung von Leber- und Bauchspeicheldrüsenorganoiden mit der Aufklärung der Entstehung von Leberkrebs sowie der Herstellung von Betazellen des Pankreas.

Organoide als Wegbereiter für „Organersatz aus dem Labor“ will das Forschungsprojekt eISLET erschließen. Der Verbund aus vier Forschergruppen vom Helmholtz Zentrum München wird von **Heiko Lickert** und **Matthias Meier** geleitet. Ziel ist die Entwicklung einer Organoidtechnologie für eine Zellersatztherapie bei Diabetespatientinnen und -patienten. Das eISLET-Konsortium war beim BMBF-Pilotinnovationswettbewerb zur Förderung von Sprunginnovationen im Frühjahr

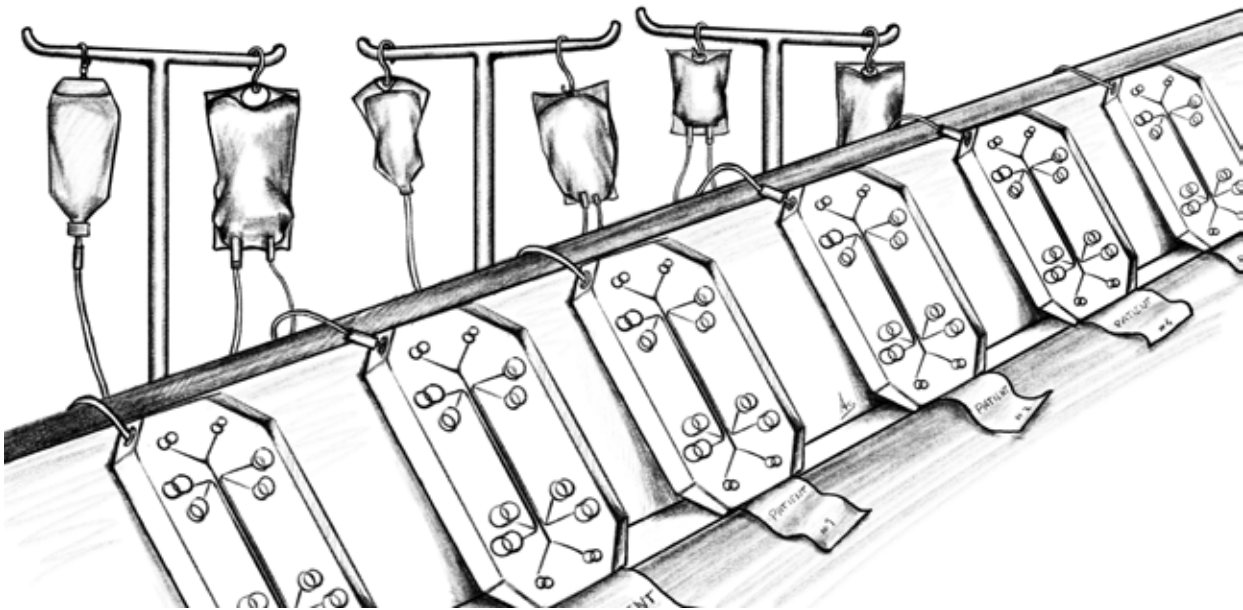
2020 erfolgreich. In den nächsten drei Jahren können die Forschenden 1 Million Euro in Projekte investieren, die darauf abzielen, aus iPS-Zellen Alpha- und Betazellen herzustellen, die für die Bildung voll funktionsfähiger Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse unerlässlich sind. Die Idee besteht darin, die Langerhans-Inseln sowohl zellbiologisch als auch physiologisch zu reproduzieren und eine Funktion zu erreichen, die mit den natürlichen Pendanten in der Bauchspeicheldrüse vergleichbar ist.

Zellersatztherapien sind auch bei Augenerkrankungen ein derzeit vielfach klinisch erprobter Ansatz. Zur Behandlung von Netzhauterkrankungen ist hier unter anderem eine Transplantation von Photorezeptorzellen mittlerweile ein realistisches Szenario geworden. Das liegt auch an der Verfügbarkeit von Netzhautorganoiden, mit denen sich die Dresdener Stammzellforscher **Mike Karl** und **Marius Ader** vom Zentrum für Regenerative Therapien der Technischen Universität Dresden (CRTD) beschäftigen: Diese 3D-Kulturen lassen sich im Labor aus humanen iPS-Zellen gewinnen und bilden unter geeigneten Bedingungen große Mengen an Rezeptorneuronen. „Organoide sind quasi eine Produktionsplattform für menschliche Photorezeptoren“, sagt Mike Karl, der die Technologie am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Dresden sowie am CRTD mit seiner Arbeitsgruppe weiterentwickelt und standardisiert hat. Aus einer Organoidkultur ließen sich 300.000 Photorezeptorzellen gewinnen, berichtet Karl. Er geht davon aus, dass bereits eine Transplantation von einigen Hunderttausend Zapfen – die für das hochauflösende, farbige Sehen zuständigen Photorezeptoren – ausreichen könnten, um bei Patientinnen und Patienten mit Makuladegeneration einen therapeutischen Effekt zu erzielen.

Zukunftsperspektiven: Die nächste Organoidgeneration

Nicht einmal 15 Jahre ist es her, dass in den Stammzelllabors die ersten Organoide heranwuchsen. Wie die Entdeckungsreise durch die hiesige Forschungslandschaft in diesem Report offenbart, haben die wenige Millimeter großen 3D-Modelle bereits ihr enormes Potenzial für die biomedizinische Forschung unter Beweis gestellt. An vielen Fronten der Gesundheitsforschung bereichern sie bereits die Werkzeugpalette von Medizin und Biowissenschaften. Da sie als Modelle näher am Menschen sind, könnten sie künftig auch Tierversuche ergänzen.

„Bei aller Faszination muss man sich immer klar machen, dass Organoide derzeit stark reduktionistische Modelle sind“, sagt die Würzburger Infektionsforscherin Sina Bartfeld, „sie sind deutlich weniger komplex als das entsprechende Organ“. Ein Darm im Körper bestehe eben nicht nur wie ein Organoid aus der inneren Schicht der Schleimhaut, sondern sei umgeben von Bindegewebe und Muskelschichten, das Ganze durchzogen von einem Nervensystem und Blutgefäßen. Ein Hirnorganoid ist nicht das gleiche wie ein vollständiges Gehirn.



Die Organoidklinik. Multi-Organ-Chips als Stellvertreter einer Patientin oder eines Patienten könnten zukünftig helfen, die beste Wirkstoffkombination für eine individuelle Therapie ausfindig zu machen. Eine weitere Zukunftsvision: Klinische Studien mithilfe von Organchips.

Bioingenieurinnen und -ingenieure drehen an vielen Stellschrauben, um immer komplexere Organoidmodellsysteme der nächsten Generation zu konstruieren. Die Mega-Herausforderung der 3D-Zellkultur ist die Nachbildung eines funktionierenden Blutgefäßsystems. Mikrofluidische Kanalsysteme auf Biochips können den Blutfluss hierbei immer besser nachahmen, 3D-Druck-Technologien sorgen für immer raffiniertere Stützstrukturen für den Organoidbau. Gewebeingenieurinnen und -ingenieure versuchen unterdessen, Blutgefäßorganoide mit anderen Organsystemen zu kombinieren. Wegweisend sind für die Fachwelt zudem aufwendige Kokulturen aus verschiedenen Zelltypen.

Auf internationaler Ebene ist **James Wells** ein Wegbereiter solcher Ansätze. Dem Entwicklungsbiologen am Cincinnati Children's Hospital Medical Center gelang es, Darmorganoide mit einem rudimentären Nervensystem herzustellen, an denen Well's Team sogar peristaltische Bewegungen beobachtete. Die Organoid-Konstrukteure haben zudem Darmmodelle mit einem funktionalen Immunsystem geschaffen.

Organoide im Labor zu züchten, ist derzeit noch eine sehr kostenintensive Technologie. Das liegt an den Zutaten wie Nährmedien und dem nötigen Mix an Wachstumsfaktoren. Innovationen sind z. B. in Sachen 3D-Matrix gefragt, jener geleeartigen Substanz, in die Stammzellen eingebettet werden, damit sie ein Organoid formen können. Hier versuchen Bioingenieurinnen und -ingenieure, als Alternative zu dem überwiegend verwendeten Matrigel neuartige Hydrogele mit definierten Eigenschaften zu entwickeln. Die weltweite Organoidforschungsszene versucht zudem, sich stärker zu vernetzen und die Laborprotokolle für die Gewinnung der 3D-Winzlinge in der Zellkulturschale zu standardisieren und zu vereinheitlichen. Denn das dürfte ihren Wert als Werkzeug für die biomedizinische Forschung und Translation noch steigern.

Daran mischt Sina Bartfeld mit Enthusiasmus mit. Kürzlich hat ihr Team aus Abschnitten von Magen, Dünn- und Dickdarm Organoide gewonnen und damit eine Art „Miniaturorganbank“ des Magen-Darm-Trakts hergestellt. An den winzigen Stellvertretern untersucht sie, wie die den Verdauungstrakt auskleidende Zellschicht auf Mikroorganismen reagiert – und zwischen gutartigen und feindlichen Bewohnern unterscheidet. „Es ist ausgesprochen schwierig, das komplexe Zusammenspiel von Immunzellen, Schleimhautzellen und Mikroben zu entwirren“, sagt Bartfeld. „Organoide helfen uns, diese verborgene Welt zu entschlüsseln.“

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*:

Sina Bartfeld, Stephan Clemens, Tobias Erb, Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Ferdinand Hucho, Martin Korte, Stefan Mundlos, Jens Reich, Silke Schicktanz, Jochen Taupitz, Jörn Walter, Eva Winkler und Martin Zenke

Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zu Organoiden

Die von der IAG *Gentechnologiebericht* verantworteten Kernaussagen sind folgendermaßen strukturiert: Zuerst erfolgt eine Zusammenfassung des aktuellen Stands und ein Ausblick auf die zukünftige Bedeutung von Organoiden für Forschung und Gesundheitsversorgung sowie ein Überblick über die Rechtslage und ethische Diskussion. Im zweiten Abschnitt werden hieraus Handlungsempfehlungen für die Politik abgeleitet.

Kernaussagen zur Organoidtechnologie

Aus Stammzellen abgeleitete Organoide

Organoide sind dreidimensionale, organähnliche Zellverbände, bei denen sich verschiedene Zelltypen so organisiert haben, wie es näherungsweise für das entsprechende Organ im Körper typisch ist. Sie weisen dabei drei Merkmale auf: Selbstorganisation, Vielzelligkeit und Funktionsfähigkeit. Die Bandbreite der Organe, die mit Organoiden erforscht werden können, wächst rapide an und umfasst u. a. Gehirn, Darm, Niere, Magen, Pankreas, Lunge, Leber, Prostata, Speiseröhre, Gallenblase und den weiblichen Reproduktionstrakt und daneben auch den Embryo (sogenannte Embryoide).

Organoide werden entweder aus pluripotenten Stammzellen oder aus gewebespezifischen adulten Stammzellen gezüchtet. Adulte Stammzellen sind in sehr vielen Geweben vorhanden und dafür zuständig, die Zellen in diesen Geweben zu erneuern. Sie können nur die Zelltypen hervorbringen, die in dem jeweiligen Gewebe vorkommen, z. B. produziert die Stammzelle des Darmepithels nur Zellen des Darmepithels (d. h. Deckgewebe und Drüsengewebe, das im Körper die inneren und äußeren Oberflächen auskleidet), aber keine Muskelzellen oder Nervenzellen. Sie sind damit multipotent. Im Gegensatz dazu können pluripotente Stammzellen alle der über 200 verschiedenen Zelltypen des menschlichen Organismus hervorbringen. Pluripotente Stammzellen werden entweder aus menschlichen Embryonen gewonnen (humane embryonale Stammzellen: hES-Zellen) oder durch eine sogenannte „Reprogrammierung“ von Körperzellen zu humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) erhalten. Diese Körperzellen können von gesunden, aber auch von erkrankten Spenderinnen und Spendern stammen.

Beide Typen von Stammzellen, adulte und pluripotente, können in vitro dafür verwendet werden, Organoide zu züchten. Bei adulten Stammzellen wird dabei die natürliche Umgebung im Gewebe der jeweiligen Stammzelle nachgeahmt: Beispielsweise werden zu einer Stammzelle des Darmepithels die Signalstoffe hinzugegeben, die die Stammzelle auch in vivo im Darm umgeben würden. Als Reaktion auf diese Signale teilt sich die Stammzelle und bildet wie im Körper neues Darmepithel. Aufgrund der Ähnlichkeit zum echten Organ in vivo nennt man das in der Kulturschale entstehende Gebilde „Organoid“. Bei pluripotenten Stammzellen folgt man einem ähnlichen Prinzip, auch hier wird die natürliche Umgebung der Stammzelle in der Kulturschale nachgeahmt. Da aber diese Stammzellen ein viel breiteres Spektrum der Differenzierungsmöglichkeit haben, muss dabei in vitro eine Reihe von Entwicklungsschritten imitiert werden. Dafür wird in der Forschung das Wissen über die Embryonalentwicklung genutzt: In sequenziellen Schritten werden definierte Signalstoffe hinzugegeben, die auch im Körper dafür sorgen, dass die pluripotenten Stammzellen eine bestimmte Entwicklungsrichtung einschlagen. So wie aus Stammzellen in einem frühen Embryo erst nach vielen Entwicklungsschritten eine Darmwand wird, wird auch in der Zellkultur erst nach einigen Wochen aus pluripotenten Stammzellen eine Darmstammzelle, die dann ein Darmorganoid hervorbringt.

Die Verwendung von adulten vs. pluripotenten Stammzellen unterscheidet sich nicht nur in der Kultivierung der Organoide, sondern auch in ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen. Die Organoide aus adulten Stammzellen können bisher nur aus Epithel generiert werden und bleiben auch nur Epithel; so wird beispielsweise eine adulte Stammzelle des Darmepithels immer Darmepithel und nie Bindegewebe produzieren. Bei den aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Organoiden ist das anders: Sie können auch andere Zelltypen enthalten, sind komplexer und heterogener – z. B. enthalten die so gewonnenen Darmorganoide durchaus Bindegewebe. Pluripotente Stammzellen können dadurch zu so unterschiedlichen Organoiden wie Darmorganoiden, Hirnorganoiden und Embryoide differenziert werden. Hirnorganoide und Embryoide können dagegen durch die Technologie der adulten Stammzellen bisher nicht erzeugt werden. Daher resultieren für beide Technologien auch jeweils andere ethische und rechtliche Überlegungen. Trotz dieser Unterschiede haben sie aber teilweise ähnliche Anwendungsgebiete.

Die Bedeutung der Organoidtechnologie für die Biomedizin

Grundlagenforschung und Entwicklungsbiologie

Der Einsatz von Organoiden ist für verschiedene Bereiche der Lebenswissenschaften vielversprechend. In der Grundlagenforschung können etwa die Steuerung der Organentstehung im Körper, die Zelldifferenzierung und die Stabilität von Geweben und Organen (Homöostase) untersucht werden. Dies gilt gerade auch für Gewebe, die in vivo bislang nicht oder nur schwer zugänglich waren, wie z. B. Hirngewebe. Ein großer Vorteil von Organoiden gegenüber zweidimensiona-

len Zellkulturen liegt darin, dass sie viele (idealerweise alle) Zelltypen enthalten, aus denen das Organ in vivo besteht. So können komplexe Vorgänge wie die Interaktion zwischen Zellen besser erforscht werden. Dementsprechend bilden Organoide auch krankheitsspezifische Merkmale besser ab als zweidimensionale Zellkulturen und zum Teil auch besser als Tiermodelle. Beispielsweise gibt es Krankheitserreger, die spezialisiert auf den Menschen sind und Tiere nicht infizieren. Solche Infektionskrankheiten können schon heute besser in Organoiden untersucht werden als im Tiermodell.

Krankheitsmodelle

HiPS-Zellen sind als Krankheitsmodelle seit längerem Hoffnungsträger für die Grundlagenforschung und die personalisierte Medizin. Der Ansatz: Wenn von einer Patientin oder einem Patienten eigene Zellen gewonnen und vermehrt werden können, dann kann auch die jeweils eigene Pathologie erforscht und können für diese Patientin bzw. diesen Patienten passende Medikamente gefunden werden. Durch Organoide wird dies jetzt bereits klinische Realität. Die Organoidtechnologie ergänzt durch zwei entscheidende Weiterentwicklungen die iPS-Zell-Technologie: Erstens können durch die Organoidtechnologie jetzt auch direkt adulte Stammzellen von jeder Patientin und jedem Patienten vermehrt werden. Zweitens können in der dreidimensionalen Kultur komplexe Gebilde so geformt werden, dass Krankheiten besser modelliert werden können. Dadurch ermöglichen Organoide auch die Erforschung von genetisch bedingten Krankheiten oder Infektionen, die für Menschen spezifisch sind oder bei denen sich die Pathologie in Tiermodellen von der menschlichen Pathologie unterscheidet, sodass bislang keine guten Modellsysteme existieren. Ein möglicher klinischer Anwendungsbereich ist beispielsweise die Begleitdiagnostik im Sinne der personalisierten Medizin: Die Wirksamkeit eines Medikaments könnte direkt an aus patientenspezifischen Stammzellen abgeleiteten Organoiden getestet werden. Grundsätzlich ist das mit adulten und iPS-Zellen möglich, aber aufgrund des direkten Zugangs zu adulten Stammzellen werden diese bereits in der klinischen Diagnostik eingesetzt. In den Niederlanden ist eine organoidbasierte patientenspezifische Therapie bereits integraler Bestandteil der Behandlung von Mukoviszidose, und die Kosten für die Organoiddiagnostik werden dabei von den Krankenkassen übernommen. Organoide gewinnen auch in der Krebsforschung an Bedeutung. An Tumorganoiden können beispielsweise breit angelegte Screenings auf neue Krebsmedikamente durchgeführt werden. Daneben könnte die Entwicklung von Tumorganoiden einer Patientin oder eines Patienten zukünftig auch die individuelle Resistenzbildung gegen bestimmte Krebsmedikamente erforschbar machen. Klinische Studien hierzu sind vielversprechend. Durch die Möglichkeit der Nutzung von Organoiden als individuelle Krankheitsmodelle leistet die Organoidtechnologie einen wertvollen Beitrag zu einer personalisierten Medizin.

Genetic Engineering

Organoide können auch mittels unterschiedlicher Methoden, wie z. B. dem Genome-Editing (z. B. CRISPR/Cas), gentechnisch modifiziert werden. Genome-Editing bezeichnet Verfahren, bei denen einzelne DNA-Abschnitte (DNA: Desoxyribonukleinsäure), aber auch größere Genbereiche, aus dem Genom gezielt herausgeschnitten oder durch andere DNA-Abschnitte ersetzt werden. Dabei können aus einzelnen gentechnisch veränderten Zellen klonale Organoide mit den gewünschten genetischen Änderungen erzeugt werden, um etwa im Organoid den Effekt einer spezifischen Mutation zu untersuchen oder auch eine Mutation einer bestimmten Patientin oder eines bestimmten Patienten zu reparieren. Stammzellen können in einem mehrstufigen Verfahren in Zellkultur zuerst mithilfe von Genome-Editing-Verfahren modifiziert, dann vermehrt und in einem nächsten Schritt in das gewünschte Organoid differenziert werden. Das editierte Genom der Stammzellen wird bei der Differenzierung in Organoide an die Tochterzellen weitergegeben.

Regenerative Medizin und Transplantation von Organoiden

Eine zukünftige klinische Anwendungsmöglichkeit ist die Transplantation von Organoiden oder von aus Organoiden abgeleiteten Zellen in der Zellersatz- und regenerativen Therapie. Dabei sind Transplantate sowohl aus eigenem (autologem) als auch aus fremdem (allogennem) Material denkbar. Die Organoidtechnologie würde hier dazu genutzt werden, den gewünschten Zelltyp in den für eine Transplantation notwendigen Mengen herzustellen. Durch den zusätzlichen Einsatz von gentechnischen Methoden könnten zukünftig auch krankheitsauslösende Mutationen korrigiert werden, um gesunde Organoide für eine Transplantation zu differenzieren. Erste Experimente im Tiermodell lieferten bereits vielversprechende Ergebnisse, weitere Studien zur Funktionalität von Organoiden in vivo sind jedoch nötig.

Biobanken

Im Hinblick auf hiPS-Zellen ist bereits das Konzept der „lebenden Biobank“ bekannt. Dabei werden hiPS-Zellen von Spenderinnen und Spendern nach Gruppenmerkmalen sortiert eingefroren. Diese Gruppen können spezielle Patientengruppen sein („nur Patientinnen/Patienten mit Krankheit x“, „alle Patientinnen/Patienten mit Operation y“) oder gesunde Spenderinnen und Spender. Die Zellen können jederzeit aufgetaut und erneut vermehrt oder auch in Organoide differenziert werden. Zusätzlich gibt es jetzt auch die Möglichkeit, adulte Stammzellen in Form von Organoiden einzufrieren. Solche Organoidbiobanken wurden bereits weltweit für viele Organe aufgebaut, beispielsweise gibt es Biobanken von Darmorganoiden, Leberorganoiden und Organoiden der Nieren- und Harnwege. Sie können jeweils Organoide von mehreren Hundert Patientinnen und Patienten umfassen. Je nach wissenschaftlicher bzw. medizinischer Fragestellung können entweder spezielle Gruppen von Organoiden aufgetaut werden oder ganze Biobanken. Diese Banken haben eine besondere Bedeutung für Medikamententests: Die gelagerten Organoide können verwendet werden, um nach neuen Medikamenten zu suchen (Screening) oder die Bedeutung eines

Medikaments für eine Gruppe von Patientinnen und Patienten zu testen (patientenspezifische Wirksamkeit); sie können auch für die Toxikologie eingesetzt werden.

Toxikologie

Bevor ein Medikament am Menschen getestet werden kann, muss untersucht werden, ob das Medikament potenziell toxisch für die Patientin oder den Patienten sein könnte. Dafür werden Tiermodelle verwendet, eine Ergänzung oder sogar Alternative könnten allerdings Medikamententests an Organoiden aus Biobanken sein. Es wird als sinnvoll erachtet, parallel Reihen von Organoiden zu testen und dabei besonders die häufig betroffenen Organe zu betrachten (Leber, Niere, Darm etc.). Die Aussagekraft von Organoidtests im Vergleich zu Tierversuchen für die Wirkung eines Medikaments in Patientinnen und Patienten wird derzeit erforscht. Es besteht die Hoffnung, dass in Zukunft Toxizität und Wirkung an Organoiden getestet und so ein Teil der Tierversuche ergänzt oder sogar ersetzt werden könnten. Für Medikamententests vielversprechend ist auch die sogenannte Organ-on-a-Chip-Technologie, bei der in Zukunft mehrere unterschiedliche Organoide auf einem Chip zu einer Art reduziertem „Mini-Körper“ miteinander verbunden werden könnten.

Grenzen der derzeitigen Organoidforschung

Obwohl Organoide besonders im Vergleich mit herkömmlichen Zellkulturen eine frappierende Ähnlichkeit mit Organen aufweisen, sind sie derzeit (noch) stark reduktionistische Modelle und deutlich weniger komplex als entsprechende Organe. So besteht ein Darm im Körper nicht nur aus der inneren Schicht der Schleimhaut (die aus Epithel besteht), sondern ist umgeben von Bindegewebe und Muskelschichten, darüber hinaus von einem Nervensystem sowie von Blutgefäßen durchzogen und von Mikroorganismen besiedelt. Während Bindegewebe auch in aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Organoiden vorhanden ist, fehlen oft die anderen Komponenten von In-vivo-Organen sowie von ihrer Umgebung im Organismus, die für das Funktionieren des Organs relevant sind. Nachteilig dabei ist, dass viele Wechselwirkungen – zumindest derzeit – noch nicht nachgebildet werden können. Es wird daher bereits an noch komplexeren Organoiden geforscht, etwa an Darmorganoiden mit einem funktionierenden Darm-Nervensystem. Menschlichen In-vivo-Organen möglichst ähnliche Organoide herzustellen, ist dennoch nur eines von verschiedenen Forschungszielen, denn der Vorteil der derzeitigen reduktionistischen Modelle ist, dass gezielt bestimmte Aspekte eines Organs und seiner Funktionen oder spezifische Effekte auf bestimmte Zelltypen untersucht werden können. Organoide stellen damit einen großen Fortschritt für die Biomedizin und vor allem für die aktuelle Forschung dar.

Ethische Aspekte der Forschung an Organoiden: Hirnorganoiden, Embryoide und Mensch-Tier-Chimären

Die Organoidforschung ist mit zahlreichen ethischen Fragen verbunden, die beispielsweise bereits im Kontext der Embryonenforschung, der Forschung mit hES-Zellen, der Erzeugung von Mensch-Tier-Chimären und der Forschung mit Spendermaterial und -daten auch im Rahmen von Biobanken intensiv diskutiert werden. Daneben hat sie aber insbesondere in Bezug auf Hirnorganoiden und Embryoide auch neue, für den Bereich spezifische Fragestellungen aufgeworfen. Diese ethische Diskussion steht insgesamt auch international noch am Anfang.

Aktuell sind die existenten Hirnorganoiden noch weit von einem komplexen, menschlichen Gehirn entfernt. Aber es wurde vielfach die Frage aufgeworfen, ob in Zukunft komplexere Hirnorganoiden oder miteinander fusionierte Organoiden verschiedener Hirnareale (sogenannte „Assembloide“) ein Bewusstsein entwickeln könnten, und wenn, wie ein solches messbar wäre und welche ethisch-rechtlichen Schutzansprüche dann daraus abzuleiten wären. Dies könnte sowohl Hirnorganoiden aus menschlichen als auch aus tierischen Zellen betreffen, wenn man davon ausgeht, dass auch viele höher entwickelte Tiere phänomenale Formen von Bewusstsein entwickeln. Vor dem Hintergrund, dass die Gehirnentwicklung im Menschen zudem bereits in frühen Entwicklungsstadien als normatives Kriterium für den ethischen und rechtlichen Schutz von Embryonen *in vitro* und *in vivo* angesehen wird, stellt sich außerdem die Frage, ob Hirnorganoiden bzw. welche Entwicklungsstadien von Hirnorganoiden einem entsprechenden Schutz unterliegen müssten. Des Weiteren ergeben sich besondere ethische Fragen im Zusammenhang mit humanen Hirnorganoiden, die in lebende Säugetiere (z. B. Ratten, Mäuse, ggf. auch größere Säugetiere) transplantiert werden, um *in vivo* deren Interaktion mit anderen Geweben zu fördern und zu untersuchen. Hierfür wird in der Fachliteratur auch der Begriff „Mensch-Tier-Chimäre“ verwendet. In diesem Fall stellt sich nicht nur die Frage nach der normativen Bedeutung von Speziesgrenzen, wie sie bereits in anderen Bereichen der Stammzellforschung besteht, sondern auch danach, ob entsprechende Chimären dadurch unter Umständen intelligenter und/oder leidensfähiger würden und welche normativen Konsequenzen aus einer solchen Situation wiederum zu ziehen wären. Hinzu kommt, dass die Erzeugung von Mensch-Tier-Chimären auch im Kontext kulturgeschichtlicher Diskussionen um die Mensch-Tier-Grenzziehung bzw. deren Verschmelzung zu sehen ist, insbesondere wenn es um öffentliche und mediale Aufarbeitung geht.

Die Entstehung menschlichen Lebens ist bisher noch eine „Blackbox“ für die Forschung. Wie wird aus einer einzelnen Zelle, der befruchteten Eizelle, etwas so Komplexes wie ein Embryo? Die Forschung an menschlichen Embryonen *in vitro* ist in vielen Ländern aus ethischen, religiösen oder kulturellen Gründen entweder verboten oder eingeschränkt. In den letzten Jahren wurden aus murinen und humanen pluripotenten Stammzellen komplexe, organisierte Strukturen gebildet, die sehr frühen Stadien von Embryonen ähnlich sind. Die Forschung an Maus-Stammzellen ist dabei erheblich weiter als die an humanen Stammzellen. Manche Forscherinnen und Forscher

gehen davon aus, dass es in absehbarer Zeit möglich sein wird, Strukturen zu schaffen, die nicht mehr von einem Embryo unterscheidbar sind. Die neuen Entitäten werden u. a. als „synthetische Embryonen“, „Embryoide“ oder auch „Blastoide“ bezeichnet. Diese sollten nicht verwechselt werden mit den schon lange bekannten „Embryoid Bodies“, die als undifferenzierte Aggregate von pluripotenten Stammzellen weniger komplex und organisiert sind und eine Vorstufe von Embryoiden bilden können. Aufgrund der Ähnlichkeit von Embryoiden mit menschlichen Embryonen werden diese derzeit in Übereinstimmung mit den rechtlichen Regularien vieler Länder zu menschlichen Embryonen nicht länger als 14 Tage kultiviert. Es ist aber eine offene Frage, wie Embryoide ontologisch einzustufen sind (so wie menschliche Embryonen oder anders?), wie sie entsprechend bezeichnet werden sollten und welcher normative Status ihnen zugeschrieben werden muss.

Diese offenen ethischen Fragen müssen auf der Basis einer interdisziplinären und gesamtgesellschaftlichen Debatte diskutiert werden, um politisch wie rechtlich konsensfähige Lösungen zu finden.

Rechtliche Einordnung der Forschung an Organoiden

Obwohl es in Deutschland keine spezifischen Rechtsregeln zur Herstellung und Verwendung von Organoiden gibt, werden sie doch sowohl vom Verfassungsrecht als auch vom einfachen Recht erfasst. Bezüglich der Herkunft des Ausgangsmaterials können Organoide insbesondere unter das Stammzellgesetz (StZG) fallen, das den Import und die Verwendung humaner embryonaler Stammzellen regelt. Die Gewinnung von hES-Zellen ist in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG) verboten. Die Forschung an im Ausland generierten und nach Deutschland importierten hES-Zell-Linien ist zwar seit 2002 nach dem Stammzellgesetz zulässig, aber nur in begründeten Ausnahmefällen und unter strengen Voraussetzungen und außerdem nur für Forschungszwecke. Inzwischen mehren sich die Stimmen, die eine grundlegende Revision des Stammzellgesetzes fordern. So wird die Stichtagsregelung ebenso kritisiert wie das aufwendige Genehmigungsverfahren. Beides ist insbesondere auch verfassungsrechtlich problematisch. Sollten konkrete Therapien mit hES-Zellen verfügbar werden, dürfte zudem die Begrenzung der Verwendung von hES-Zell-Linien auf die Forschung nicht mehr haltbar sein – es sei denn, man würde inländischen Patientinnen und Patienten die Therapien vorenthalten wollen.

Die rechtliche Einordnung insbesondere von Embryoiden hängt davon ab, ob sie als menschliche Lebewesen mit einer Entwicklungsfähigkeit ähnlich der von menschlichen Embryonen eingestuft werden. Dann könnte ihnen unter Umständen Menschenwürde und Lebensschutz zuzuweisen sein. Ob sie schon *lege lata* vom Embryonenschutzgesetz erfasst werden, ist völlig ungeklärt. Jedenfalls rechtspolitisch wäre zu überlegen, ob ein so starker rechtlicher Schutz wegen der im Vergleich zu natürlichen Embryonen andersartigen Art der Herstellung unter Vermeidung einer

Befruchtung, wegen der Entstehung in einem völlig anderen Kontext als der Erzeugung von Nachkommen und ggf. auch wegen der Absicht, die Entwicklung der entsprechenden Entitäten in einem sehr frühen Stadium zu beenden, zu verneinen wäre. Rechtspolitisch offen ist auch die Frage, ob weit entwickelte zukünftige Hirnorganoide denselben Regelungen wie Embryonen unterliegen sollten.

Mensch-Tier-Chimärenbildungen sind grundsätzlich sehr wenig durchnormiert. § 7 ESchG verbietet sie lediglich für den Fall, dass dabei menschliche Embryonen einbezogen werden oder durch Befruchtung einer menschlichen Eizelle mit dem Samen eines Tieres bzw. durch Befruchtung einer tierischen Eizelle mit dem Samen eines Menschen ein differenzierungsfähiger menschlicher Embryo entsteht; auch ist es verboten, einen so entstandenen menschlichen Embryo auf eine Frau oder ein Tier zu übertragen oder einen menschlichen Embryo auf ein Tier zu übertragen. Weitere spezielle Regeln enthält das deutsche Recht nicht; das Tierschutzgesetz regelt Tierversuche nur allgemein. Gerade bezüglich der Herstellung von Mensch-Tier-Organoiden oder auch vollständiger Mischwesen (etwa durch Implantation menschlicher Organoide in Tiere oder umgekehrt durch Einfügung tierischer Organoide in menschliche Individuen) existiert 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 auf diese Fragen spezialisierten Ethikkommission bewertet werden muss. Es kann nicht erwartet werden, dass die zur Genehmigung von Tierversuchen zuständigen Behörden und die zu ihrer Unterstützung tätigen (Ethik-)Kommissionen über ausreichende Fachkenntnisse zur Beurteilung der speziellen Fragen von Mensch-Tier-Chimären verfügen.

Mit Blick auf die grundrechtlich geschützten Persönlichkeitsrechte und die besondere Sensibilität von Gesundheitsdaten und genetischen Daten stellen sich je nach Verwendungskontext von Organoiden, die aus Zellen und Geweben von Patientinnen und Patienten bzw. Probandinnen und Probanden abgeleitet wurden, unterschiedliche datenschutzrechtliche Herausforderungen. Zwar ist die Rechtsgrundlage für die Verarbeitung personenbezogener und sensibler Daten, Gesundheitsdaten und genetischer Daten im medizinischen Behandlungskontext, beispielsweise im Zusammenhang mit dem Einsatz von Organoiden zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken, eindeutig bestimmbar, da sie in der Regel im Rahmen des Behandlungsvertrags vorgenommen wird. Allerdings gibt es verschiedene Rechtsgrundlagen, die bei der Verwendung entsprechender patientenspezifischer Daten für Forschungszwecke maßgeblich sein können. Das gilt auch für den weiteren Umgang mit Forschungsergebnissen, z. B. auch im Zuge der Lagerung bzw. Speicherung in einer Organoidbiobank. Hierbei stehen sich die allgemeinen Persönlichkeitsrechte (hinsichtlich des darin enthaltenen Schutzbereichs für personenbezogene Daten der/des Betroffenen) sowie die europäischen Datenschutzgrundrechte, vergleichbar konzeptualisiert, und die Forschungsfreiheit, gegenüber. Die genannten Rechte werden verfassungs- und unionsrechtlich geschützt. Während der Datenschutz eine informierte Einwilligung und damit hohe Anforderungen an die

Spezifizierung von Forschungsvorhaben stellt, verlangt die Forschungsfreiheit einen möglichst umfassenden und einfachen Zugang zu Daten und Materialien auch für nur allgemein gehaltene Forschungsvorhaben. Diese beiden geschützten Rechtspositionen müssen in ein angemessenes Verhältnis zueinander gebracht werden. Die Abwägung der beiden Positionen könnte durch eine Handreichung der jeweiligen Datenschutzaufsichtsbehörde vereinfacht werden und Forschenden hierdurch mehr Rechtssicherheit ermöglichen. Diese Handreichungen wären insbesondere angesichts der Vielzahl an möglichen Rechtsgrundlagen ein wichtiger Beitrag für die Rechtsanwendung und Rechtssicherheit.

Handlungsempfehlungen für den Umgang mit der Organoidtechnologie

Empfehlungen für Forschungsförderungen:

- Die Organoidtechnologie ist noch relativ neu und es ist zu erwarten, dass der zunehmende Erkenntnisgewinn zu neuen Anwendungen in der Biotechnologie, Biomedizin und in der Klinik führen wird. Die Forschung an Organoiden als Krankheitsmodelle und biotechnologische Testsysteme (einschließlich Organs-on-a-Chip) sollte daher gezielt gefördert werden.
- Etablierung von Forschungsnetzwerken: Bei jeder neuen Technologie gibt es eine gewisse Vielfalt an Ansätzen. Um deutschlandweit gemeinsame Standards zu etablieren und starke Synergien zu ermöglichen, sollten insbesondere Forschungsnetzwerke, die Organoide als Krankheitsmodelle und biologische Testsysteme etablieren, validieren und standardisieren, gezielt gefördert werden.
- Einsatz in der Arzneimittelforschung: Organoide und Organoidbiobanken sind vielversprechend insbesondere für die Arzneimittelforschung. Es ist zu erwarten, dass sich Organoide sehr gut als Modelle für präklinische Wirksamkeits- und Toxizitätstests von Medikamenten eignen werden. Dabei werden neue Medikamente vor einem Einsatz am Menschen an Organoiden derjenigen Organe getestet, die für die Verstoffwechslung von Medikamenten eine zentrale Bedeutung haben wie Darm, Leber und Niere. Eine solche Verwendung könnte letztlich auch den Einsatz eines Teils der Tierversuche für diese Tests verringern, wenn nicht sogar ersetzen. Weiterhin können Organoide aus Biobanken verwendet werden, um bestehende Wirkstoffsammlungen nach neuen Medikamenten zu screenen oder Untergruppen von Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die selektiv auf eine Behandlung ansprechen. Dies ermöglicht einen spezifischeren Einsatz von Medikamenten. Auch bessere Modelle für Krankheiten sind eine Grundlage für pharmazeutische Forschung, beispielsweise um Wirkmechanismen von Medikamenten zu verstehen und zu optimieren. Pharmazeutisch orientierte Grundlagenforschung und Kooperationen zwischen Forschung und Pharmaindustrie sollten daher gezielt gefördert werden.
- Translation in die Klinik: Die Organoidtechnologie hat ein hohes Potenzial für die personalisierte Medizin. Nach den Erfolgen in den Niederlanden sollte eine organoidbasierte personalisierte Medizin auch allen Mukoviszidose-Patientinnen und -Patienten in Deutschland alsbald zugänglich gemacht werden. Translationale Forschung und klinische Studien mit anderen organoidbasierten personalisierten Therapien, beispielsweise in der Krebstherapie, sollten gezielt gefördert werden. Die Möglichkeiten der Transplantation von Organoiden oder von aus Organoiden abgeleiteten Geweben sollte in der Grundlagenforschung untersucht werden. Da die für die Kultivierung von Organoiden wichtige dreidimensionale Matrix bisher nicht nach den Maßstäben der für die Anwendung am Menschen relevanten guten Herstellungspraxis (GMP)

produziert wird, sind Transplantationen von Organoidmaterial in den Menschen noch ausgeschlossen. Die Suche nach alternativen Matrizes, die nach GMP-Standard produziert werden können, sollte daher gezielt gefördert werden.

- Einsatz von Genome-Editing-Verfahren: Auch für die Organoidtechnologie sollten die Techniken des Genome-Editings konsequent und langfristig erforscht werden, da sich hier neue Möglichkeiten zur patientenspezifischen Therapie und Medikamentenentwicklung (personalisierte Medizin) bislang nicht therapierbarer Erkrankungen eröffnen. Gleichzeitig sollten Sicherheits- und Risikoaspekte möglicher Anwendungen des Genome-Editings gründlich untersucht werden, da nur so eine fachkompetente Beurteilung und Abwägung der Chancen und Risiken für die Translation in die Klinik erfolgen kann.
- Interdisziplinäre Forschung: Da es sich bei der Entwicklung und dem Einsatz von Organoiden um Innovationen handelt, die weitreichende soziale, ethische und rechtliche Fragen aufwerfen und in Zukunft aufwerfen werden, müssen gezielt Forschungsprojekte gefördert werden, die diese Fragen interdisziplinär untersuchen. Bisher gibt es in Deutschland kaum ELSA-Forschungsprojekte zu Organoiden. Dabei wäre eine intensive Beteiligung von Forschenden aus den Geistes- und Sozialwissenschaften vor dem Hintergrund der Vielzahl an offenen Fragen hinsichtlich konzeptueller, ontologischer, ethischer, rechtlicher und gesellschaftlicher Aspekte und Implikationen der Forschung an und Anwendung von Organoiden bedeutsam.

Ethische und rechtliche Empfehlungen:

- Forschung mit hES-Zellen: Auch für die Organoidtechnologie ist die Forschung mit hES-Zellen in absehbarer Zeit nicht durch die Forschung an hiPS- oder adulten Stammzellen zu ersetzen. Die Möglichkeit des Zugriffs auf hES-Zell-Linien auf dem derzeitigen Stand der Forschung ist wesentlich für deutsche Stammzellforscherinnen und -forscher. Die aus dem StZG resultierenden Beschränkungen der Forschungsfreiheit bezogen auf die Forschung mit hES-Zellen sind zudem ethisch umstritten und verfassungsrechtlich nicht gerechtfertigt. Aus diesen Gründen empfehlen wir nachdrücklich eine Aufhebung des durch das StZG festgelegten Stichtags oder zumindest die Einführung eines gleitenden Stichtags. Damit deutsche Patientinnen und Patienten darüber hinaus auch von in Deutschland entwickelten medizinischen Anwendung der Organoidtechnologie profitieren können, ist es zudem notwendig, dass die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen nicht nur zu Forschungszwecken, sondern auch zu diagnostischen, präventiven und therapeutischen Zwecken zulässig ist.
- Forschung an fetalem Gewebe: Um aus adulten und aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete Organoiden als wissenschaftliche Modelle der In-vivo-Umgebung absichern und weiter verbessern zu können, bedarf es ausführlicher Vergleichsstudien sowohl mit adultem als auch mit

fetalem Gewebe. Hierfür sind Forscherinnen und Forscher auf den Zugang zu fetalem Gewebe, das andernfalls verworfen werden würde, angewiesen. Es bestehen in Deutschland bisher keine klaren rechtlichen Regelungen zu der Verwendung fetalen Gewebes und fetaler Zellen zu Forschungszwecken. Eine Verwendung der Zellen und Gewebe toter Feten muss im Falle eines Schwangerschaftsabbruchs unabhängig von der Entscheidung zum Abbruch erfolgen. Ebenfalls muss eine informierte Einwilligung der Schwangeren zu dem geplanten Forschungsvorhaben eingeholt werden. Von den Forschenden wird zudem ein verantwortungsvoller Umgang mit fetalem Gewebe erwartet.

- **Embryoide:** Die menschliche Embryonalentwicklung ist ein Forschungsfeld von zentraler Bedeutung für die Biomedizin. Embryoide bieten eine Möglichkeit, embryonale Entwicklungsprozesse auf Basis von Stammzellen in vitro nachzubilden und so der Forschung zugänglich zu machen. Momentan sind noch viele zentrale ethische wie rechtliche Fragen zum Umgang mit Embryoiden ungeklärt. Es müssen klare rechtliche Rahmenbedingungen für die Embryoidforschung geschaffen werden und bestehende Gesetze zur Forschung an menschlichen Embryonen ihrerseits überprüft werden. Dringend revisionsbedürftig ist z. B. das strikte Verbot der Forschung mit menschlichen Embryonen. Sie sollte in bestimmtem Umfang auch in Deutschland erlaubt werden, und zwar – nach erfolgter Zustimmung der biologischen Eltern – zumindest mit Embryonen, die zwar für Fortpflanzungszwecke erzeugt wurden, aber endgültig nicht mehr dafür verwendet werden und deshalb andernfalls verworfen werden. Es sollte auch eine zukünftig unter Umständen möglich werdende Nutzung von Embryoiden im Reproduktionskontext mit bedacht und in Anbetracht des Wohls des dabei entstehenden Menschen explizit verboten werden.
- **Hirnorganoide:** Bei Hirnorganoiden stellt sich die Frage, ob sie in Zukunft in der Lage sein könnten, ein Bewusstsein zu entwickeln. Es ist bisher weder theoretisch geklärt, welche Eigenschaften konkret unter den Begriff des Bewusstseins zu zählen sind (z. B. Selbstwahrnehmung, Empfindungs-/Leidensfähigkeit, Denken), noch praktisch, wie deren Vorhandensein zu messen wäre. Man sollte sich daher gemeinsam von neurowissenschaftlich-entwicklungsbiologischer und neurophilosophischer Seite um eine Schärfung und Differenzierung der Begriffe und Konzepte möglicher mentaler oder kognitiver Eigenschaften für Hirnorganoide bemühen; diese Diskussion sollte dabei von einer möglichst realistischen, forschungsstandorientierten Einschätzung des zukünftig Möglichen ausgehen. Darauf aufbauend muss geklärt werden, ob und welche ethisch-rechtlichen Schutzansprüche für menschliche und tierische Hirnorganoide und ggf. auch Tiere, auf die diese übertragen werden, daraus abzuleiten wären. Wichtig erscheint zudem, dass vor dem Hintergrund einer internationalen Fokussierung der wissenschaftlichen Debatte um Organoide auf diesen Aspekt nicht andere forschungsethische Fragen aus dem Blick geraten wie die mögliche Reduktion von Tierversuchen, die Aufklärung und Einwilligung von Spenderinnen und Spendern bzw. Patientinnen und Patienten in die Forschung sowie der

ontologische, moralische und rechtliche Status der für die Herstellung von Organoiden verwendeten Zellen. In diesem Zusammenhang ist auch bei Hirnorganoiden die Frage zu stellen, ob sie in ihrem normativen Status demjenigen von menschlichen Embryonen anzupassen sind, sofern dieser Status auf einer frühen Gehirnentwicklung als Schutzkriterium basiert.

- **Aufklärung und Einwilligung in die Forschung:** Aufgrund der dynamischen Entwicklung von Forschungsprojekten und des Einsatzes neuer Technologien in der Organoidforschung sowie des Erfordernisses der breiten Verfügbarkeit und Vernetzbarkeit von Forschungsdaten in Biobanken ist eine informierte Einwilligung (Informed Consent) nicht immer umsetzbar. Eine „breite“ oder „dynamische Einwilligung“ (Broad bzw. Dynamic Consent) könnten eine Alternative darstellen. Jedoch sind hierbei ethische Standards einzuhalten und insbesondere das Grundrecht auf Schutz personenbezogener Daten sowie das Selbstbestimmungsrecht von Patientinnen und Patienten bzw. Spenderinnen und Spendern sind zu gewährleisten. Daher empfehlen sich darüber hinausgehende Maßnahmen zur Steigerung der Transparenz, Datensicherheit und Vertrauensbildung, z. B. die Nennung von Datenverarbeitungsmethoden, Schutzmaßnahmen zur Minderung ihrer Risiken (wie z. B. technisch-organisatorische Zugangsbeschränkungen zu den gesammelten Daten), die Einrichtung einer Webseite zur Information der Studienteilnehmenden über das konkrete Forschungsprojekt und die Einräumung einer Widerspruchsmöglichkeit. Gerade äußerst sensible Forschungsinhalte wie z. B. die Forschung an hES-Zellen, fetalen Zellen und Geweben, Embryonen, Embryoiden sowie Hirnorganoiden sollten Gegenstand einer Einwilligung sein. In diesem Sinne sollte ein mit der Forschungsfreiheit im Einklang stehendes Höchstmaß an Entscheidungsmöglichkeiten der Teilnehmenden über die Verwendung ihrer Daten und Biomaterialien angestrebt werden.
- **Reduktion von Tierversuchen:** Die Nutzung von Organoiden als Krankheitsmodelle und Testsysteme für toxikologische Screenings hat das Potenzial, Tierversuche in Grundlagenforschung und pharmazeutischer Industrie zu ergänzen. Vor dem Hintergrund des international anerkannten Prinzips der 3R („replacement, refinement, reduction“) und dessen Umsetzung durch die EU-Richtlinie „[...] zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere“ (2010/63/EU) ist es wichtig, dass Alternativmethoden entwickelt, validiert und dann eingesetzt werden. Hierfür sind auch die rechtlichen Vorgaben für den sogenannten Verbraucherschutz bezüglich Verträglichkeit und Toxikologie zu überprüfen und anzupassen.

Empfehlung zur Aufklärung und Einbeziehung der breiten Öffentlichkeit:

- **Wissenschaftskommunikation:** Gerade im Bereich der Stammzellforschung, die große Potenziale in sich birgt und dadurch auch mit großen Hoffnungen verbunden ist, hat sich eine verständliche, vorausschauende und realistische Kommunikation von wissenschaftlichen Ergebnissen und therapeutischen Möglichkeiten in den letzten Jahrzehnten als wichtig erwiesen.

Hierbei sollten die verschiedenen Kommunikatoren wie Wissenschaftseinrichtungen, einzelne Forschende und Unternehmen sowie Vereine und Verbände eine angemessene Wissenschaftskommunikation anstreben, die sich an eine breite Öffentlichkeit wendet. Zu diesem Zweck sind (z. B. im Sinne der Guidelines der International Society for Stem Cell Research (ISSCR) von 2016) hohe Anforderungen an die Wissenschaftskommunikation über Stammzellen und daraus abgeleitete Organoide zu stellen. Wissenschaftskommunikation sollte immer auch Grenzen und Probleme der Forschung und Entwicklung aufzeigen, um keine übersteigerten Hoffnungen auf baldige Therapien seitens der Öffentlichkeit aufkommen zu lassen. Forschende und Wissenschaftseinrichtungen sollten zudem über einen ethischen Kodex einer angemessenen Kommunikation ihrer Ergebnisse nachdenken.

- **Mögliche ungeprüfte Therapien mit Organoiden oder aus Organoiden gewonnenen Zellen:** Weltweit besteht ein großes Angebot an ungeprüften Behandlungen mit Stammzellen, die nicht im Rahmen klinischer Studien auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit geprüft wurden und die Gesundheit von Patientinnen und Patienten sowie den Ruf der Stammzellforschung gefährden. Es muss vermieden werden, dass es auch bei Organoiden zu verfrühten und wissenschaftlich nicht gerechtfertigten Anwendungen und Angeboten ohne behördliche Zulassung kommt. Die jeweils geltenden Bedingungen der Marktzulassung von Medikamenten und Therapien sollten überprüft werden, um geeignete Kriterien und Grenzen derselben zu etablieren. Dabei empfehlen sich auch die Entwicklung und Etablierung internationaler Standards für die Regulierung der klinischen Anwendung.
- **Breite gesellschaftliche Debatte anstoßen:** Die ethische und rechtliche Diskussion um Organoide steht gerade erst in den Anfängen. Es ist daher wichtig, frühzeitig eine breite gesellschaftliche Diskussion zu initiieren, die verschiedene Interessengruppen und die allgemeine Bevölkerung gleichermaßen einbindet. Hierzu können sowohl nationale Institutionen beitragen als auch die Förderung von Forschungsprojekten, die sich mit den ethischen, rechtlichen, sozialen und ökonomischen Bedingungen der Organoidforschung im Detail auseinandersetzen. Es ist dabei darauf zu achten, dass in der öffentlichen und medialen Debatte keine überzogenen Heilsversprechen gemacht werden, sondern eine sachliche, faktenbasierte Diskussion um die Möglichkeiten und Grenzen der Organoidforschung stattfindet.

Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*

Prof. Dr. Boris Fehse (Sprecher der IAG)

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Stammzelltransplantation

Prof. Dr. Ferdinand Hucho* (Stellvertretender Sprecher der IAG)

Freie Universität Berlin, Institut für Chemie und Biochemie

Dr. Sina Bartfeld

Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB)

Prof. Dr. Stephan Clemens

Universität Bayreuth, Institut für Pflanzenphysiologie

Dr. Tobias Erb**

Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie, Marburg

Prof. Dr. Dr. h. c. Heiner Fangerau

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin

Dr. Jürgen Hampel

Universität Stuttgart, Institut für Sozialwissenschaften

Prof. Dr. Martin Korte*

Technische Universität Braunschweig, Institut für Zelluläre Neurobiologie

Prof. Dr. Stefan Mundlos

Charité Berlin, Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik

Prof. Dr. Jens Reich*

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin

Prof. Dr. Silke Schicktanz

Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Ethik und Geschichte der Medizin

Prof. Dr. Jochen Taupitz

Universität Mannheim, Fakultät für Rechtswissenschaft und Volkswirtschaftslehre

Prof. Dr. Jörn Walter

Universität des Saarlandes, Institut für Biowissenschaften

Prof. Dr. Dr. Eva Winkler

Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg, Universitätsklinikum, Medizinische Fakultät

Prof. Dr. Martin Zenke

RWTH Aachen, Universitätsklinikum, Institute for Biomedical Engineering

* Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

** Mitglied der Jungen Akademie

Publikationen der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*
Publications of the Interdisciplinary Research Group *Gene Technology Report*

Bücher/Books:

Hucho, F. et al. (Hrsg.) (2018): **Vierter Gentechnologiebericht**. Bilanzierung einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden. Unter: https://www.nomos-elibrary.de/10.5771/9783845293790.pdf?download_full_pdf=1 [05.11.2020].

Zenke, M. et al. (Hrsg.) (2018): **Stammzellforschung**. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos, Baden-Baden. Unter: <https://www.nomos-elibrary.de/10.5771/9783845287720.pdf> [05.11.2020].

Walter, J./Hümpel, A. (Hrsg.) (2017): **Epigenetik**. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Nomos, Baden-Baden.

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2015): **Dritter Gentechnologiebericht**. Analyse einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden.

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2013): **Grüne Gentechnologie**. Aktuelle wissenschaftliche, wirtschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. 3. neubearb. u. erg. Aufl. Forum W, Limburg.

Köchy, K./Hümpel, A. (Hrsg.) (2012): **Synthetische Biologie**. Entwicklung einer neuen Ingenieurbiologie? Forum W, Dornburg.

Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg.) (2011): **Gentherapie in Deutschland**. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. 2. akt. u. erw. Aufl. Forum W, Dornburg.

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2009): **Zweiter Gentechnologiebericht**. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Forum W, Dornburg.

Engelhard, M. et al. (2009): **Genetic Engineering in Livestock**. Springer, Berlin, Heidelberg.

Schmidtke, J. et al. (Hrsg.) (2007): **Gendiagnostik in Deutschland**. Status quo und Problemerkundung. Supplement zum Gentechnologiebericht. Forum W, Limburg.

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2007): **Grüne Gentechnologie**. Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Wirtschaft. Spektrum, München.

Wobus, A. M. et al. (Hrsg.) (2006): **Stammzellforschung und Zelltherapie**. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. Supplement zum Gentechnologiebericht. Spektrum, München.

Hucho, F. et al. (Hrsg.) (2005): **Gentechnologiebericht**. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Spektrum, München.

Hucho, F./Köchy, K. (2003): **Materialien für einen Gentechnologiebericht**. Grundlagenforschung, Medizinische Anwendung, ökonomische Bedeutung. Spektrum, Heidelberg.

Köchy, K. et al. (Hrsg.) (2002): **Gentechnologie als Wirtschaftsfaktor**. Spektrum, Heidelberg, Berlin.

Broschüren/Booklets:

Walter, J./Schickl, H. (2019): **Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin**. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*. BBAW, Berlin.

IAG Gentechnologiebericht (Hrsg.) (2018): **Vierter Gentechnologiebericht**. Bilanzierung einer Hochtechnologie. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

IAG Gentechnologiebericht (Hrsg.) (2018): **Stammzellforschung**. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

IAG Gentechnologiebericht (Hrsg.) (2017): **Epigenetik**. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

IAG Gentechnologiebericht (Hrsg.) (2015): **Dritter Gentechnologiebericht**. Analyse einer Hochtechnologie. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

Reich, J. et al. (Hrsg.) (2015): **Genomchirurgie beim Menschen**. Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Analyse der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften. BBAW, Berlin.

IAG Gentechnologiebericht (Hrsg.) (2013): **Grüne Gentechnologie**. Aktuelle wissenschaftliche, wirtschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

IAG Gentechnologiebericht (Hrsg.) (2012): **Synthetische Biologie**. Entwicklung einer neuen Ingenieurbiologie? Kurzfassung. BBAW, Berlin.

IAG Gentechnologiebericht (Hrsg.) (2011): **Gentherapie in Deutschland**. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

IAG Gentechnologiebericht (Hrsg.) (2009): **Zweiter Gentechnologiebericht**. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

Beier, H. et al. (2009): **Neue Wege der Stammzellforschung**. Reprogrammierung von differenzierten Körperzellen. Hg v. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin. Unter: https://www.gentechnologiebericht.de/fileadmin/user_upload/Webseitendateien/Themen/Statement_Neue_Wege_der_Stammzellforschung.pdf [05.11.2020].

IAG Gentechnologiebericht (Hrsg.) (2007): **Gendiagnostik in Deutschland**. Status quo und Problemerkundung. Zusammenfassung. BBAW, Berlin.

IAG Gentechnologiebericht (Hrsg.) (2005): **Gentechnologiebericht**. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

Sonstige Publikationen/Other Publications:

Fehse, B. et al. (2018): **Debatte 19 – Die Gentechnologie in der Gesellschaft**: Von großen Versprechungen, hohen Erwartungen und Missverständnissen. Streitgespräche in den Wissenschaftlichen Sitzungen der Versammlung der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften am 01. Dezember 2017. Hg. v. Grötschel, M., Berlin. Unter: <https://edoc.bbaw.de/frontdoor/index/index/docId/2926> [05.11.2020].

Zenke, M. (Hrsg.) (2017): **Special Issue: Stem cells**. From biomedical research towards clinical applications. In: Journal of Molecular Medicine 95(7). Unter: <https://link.springer.com/journal/109/95/7/page/1> [05.11.2020].

Ropers, H. H. et al. (2013): **Stellungnahme zu den neuen Sequenzierungstechniken und ihren Konsequenzen für die genetische Krankenversorgung**. Hg. v. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin. Unter: https://www.gentechnologiebericht.de/fileadmin/user_upload/Webseitendateien/Dokumente/Stellungnahmen-Gendiagnostik-1.pdf [05.11.2020].

IAG Gentechnologiebericht (Hrsg.) (2003): **Positionen der philosophischen Ethik zur Frage des Klonens**. Infoblatt. Berlin.

IAG Gentechnologiebericht (Hrsg.) (2002): **Datenbanken zur Molekularbiologie und Genetik**. Infoblatt. Berlin.