



Sina Bartfeld

Das Potenzial von Organoiden realisieren

Ein Interview mit Hans Clevers

Aus dem Englischen übersetzt von Rike Zietlow

In:

Sina Bartfeld / Hannah Schickl / Cantas Alev / Bon-Kyoung Koo / Anja Pichl / Angela Osterheider / Lilian Marx-Stöltling (Hrsg.): Organoide : ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft. – ISBN: 978-3-8487-6711-3. – Baden-Baden: Nomos, 2020 (Forschungsberichte / Interdisziplinäre Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften ; 43)
S. 65-75

Persistent Identifier: [urn:nbn:de:kobv:b4-opus4-34125](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:b4-opus4-34125)

Die vorliegende Datei wird Ihnen von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften unter einer Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivateWorks 4.0 International (cc by-nc-nd 4.0) Licence zur Verfügung gestellt.



Sina Bartfeld

2.2 Das Potenzial von Organoiden realisieren¹¹

Ein Interview mit Hans Clevers

Aus dem Englischen übersetzt von Rike Zietlow

Seit einigen Jahren erregt ein neues, vielversprechendes Modell zur Erforschung menschlicher Krankheiten immer mehr Aufmerksamkeit: Organoide. Darunter versteht man aus humanen Stammzellen gezüchtete, dreidimensionale Gebilde, die vom Aufbau her einem Organ im Miniaturformat ähneln. Prinzipiell können solche Organoide aus Zellen eines jeden Patienten gezüchtet werden – womit sich vollkommen neue Möglichkeiten für die medizinische Forschung eröffnen. Dazu gehören personalisierte Therapien, Toxizitätstests und die Medikamentenentwicklung. Mittlerweile wird man sich allerdings sowohl in der Wissenschaft als auch in der Öffentlichkeit zunehmend der ethischen Implikationen bewusst: Denn solche Organoide können mittlerweile immer mehr Gewebearten nachbilden, zum Beispiel das Gehirn, den weiblichen Reproduktionstrakt und embryonale Frühstadien, während sich parallel dazu auch die Technologien für das sogenannte Gene-Editing immer weiter entwickeln. Eine der treibenden Kräfte der Organoidforschung ist Hans Clevers vom Hubrecht Institut in Utrecht in den Niederlanden. In diesem Interview diskutiert er das Potenzial der Organoidtechnologie für die Medizin, den aktuellen Stand der Forschung und die ethischen Implikationen. Das Interview führt Sina Bartfeld, eine ehemalige Mitarbeiterin des Clevers-Labors, die inzwischen eine unabhängige Forschungsgruppe an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg leitet.

SB: Die Entwicklung von Organoiden ist unglaublich schnell vorangeschritten, zwischen ihrer Entdeckung und dem ersten Einsatz in der Klinik lagen nicht einmal zehn Jahre. Was war im Rückblick der erste Durchbruch?

HC: Zunächst halte ich es für wichtig, zwischen zwei verschiedenen Technologien zu unterscheiden, weil dafür zwei ganz unterschiedliche Arten von Stammzellen verwendet werden. Einerseits gibt es die sogenannten pluripotenten Stammzellen, aus

¹¹ Dieser Beitrag ist eine Übersetzung des Editorials im Special Issue „3D Organoids“, das 2020 im *Journal of Molecular Medicine* erschienen ist.

denen sich der gesamte Organismus entwickeln kann. Dies sind entweder induzierte pluripotente Stammzellen oder embryonale Stammzellen, kurz iPS-Zellen oder ES-Zellen. Vielen Leuten ist jedoch nicht bewusst, dass es noch eine zweite Art von Stammzellen gibt. Diese sogenannten adulten Stammzellen regenerieren lebenslang unsere Gewebe. Zum Beispiel wird durch die adulten Stammzellen des Darms die aus Epithelzellen bestehende Darmschleimhaut fortlaufend ersetzt. Beide Forschungsgebiete, die iPS-/ES-Zell-Forschung und die adulte Stammzellforschung, haben jeweils ihre eigene Organoidtechnologie entwickelt.

SB: Und beide Forschungsfelder hatten ihre Durchbrüche.

HC: Ich denke, der Durchbruch für die iPS-/ES-Zell-Forschung war die Etablierung der ersten Organoide durch Yoshiki Sasai.¹² Davor wollten Wissenschaftler, die an ES- und iPS-Zellen forschten, daraus immer nur Zellen einer bestimmten Art generieren, etwa noch mehr Stammzellen, Beta-Zellen, Leberzellen oder Neuronen. Sasai bemerkte als erster, dass man stattdessen sogar richtige Strukturen herstellen kann, indem man den pluripotenten Stammzellen vor der Differenzierung erlaubte, Zellklumpen zu bilden. Sasai generierte damals kortikale Neuronen aus diesen undifferenzierten Zellklumpen und bemerkte, dass sie sich strukturiert organisierten. Er benutzte noch nicht den Begriff „Organoide“, aber er beschrieb bereits, dass die entstandenen Gebilde der Anatomie eines Organs ähneln. Dies war der Startschuss für die ES-/iPS-zellbasierte Organoidforschung. Unsere Entdeckung, dass Dünndarmzellen kleine Mini-Därme generieren können,¹³ gab dann den Anstoß für die Entwicklung der auf adulten Stammzellen basierenden Organoidforschung.

SB: Können Sie sich erinnern, wann Sie das medizinische Potenzial von Organoiden erkannt haben?

HC: Ich glaube, das war direkt, als ich sie das erste Mal gesehen habe. Toshi, Toshiro Sato, der damals Postdoc in meinem Labor war, züchtete sie in Kultur, hatte aber noch niemandem davon erzählt. Ich fragte ihn: „Wie läuft’s, züchtest Du schon Darmstammzellen?“ und er antwortete: „Ja, hier sind sie“. Und dann zeigte er sie mir. Im selben Moment, als ich sie sah, wurde mir bewusst: Offensichtlich kann man aus Primärgewebe nicht nur einen Stammzellklumpen züchten – was wir erwartet hatten – sondern tatsächlich ein kleines Organ.

SB: Erwarteten Sie einen Zellklumpen, weil man genau das im iPS-/ES-Zell-Forschungsfeld beobachtet hatte?

¹² Eiraku et al., 2008.

¹³ Sato et al., 2009.

HC: Ja, das war das, was iPS- und ES-Zell-Forscher damals machten, aus einer Stammzelle eine Million mehr züchten. Einfach nur reine Stammzellen, ohne irgendeine organähnliche Struktur, wie ein Zellhaufen. Unser Ziel war deshalb, dasselbe mit adulten Stammzellen zu machen. Die Zellen machten stattdessen aber etwas anderes, sie organisierten sich zu diesen Mini-Därmen. Wenn man sie wachsen sieht, ist ihre Vitalität auffallend, besonders bei Mauszellen. Das war sehr überraschend. Und als Toshi dann erkannte, dass alle Zelltypen des Darmepithels in diesen Mini-Därmen enthalten waren, wurde uns bewusst, dass man alles, was Forscher damals in Mäusen erforschten, mit menschlichen Zellen machen könnte, sofern es gelingt Organoide auch aus menschlichen Stammzellen zu züchten (was Toshi dann als nächstes tat). Und man kann das sogar für individuelle Patienten machen, auf personalisierte Art. Das war nicht sehr visionär; ich glaube, jeder, der dieses Experiment gesehen hätte, hätte sofort gewusst: regenerative Medizin, Diagnostik, Grundlagenforschung – all dies geht auch mit Organoiden.

SB: *Ich erinnere mich an eine Laborbesprechung, als Sie gerade von einer großen Medizin-konferenz zurückgekehrt waren und uns, Ihrer Gruppe, mitteilten, dass ein riesiger Bedarf an besseren Modellen für präklinische Tests bestand.*

HC: Zuerst hatten wir die regenerative Medizin im Blick – wir gingen davon aus, dass diese Technologie in erster Linie dazu benutzt würde, Organe nachzubauen und zu reparieren. Doch sehr bald – und zwar ganz plötzlich – entwickelten wir uns von einem regenerativen Labor zu einem, das an Krankheitsmodellen und prädiktiven Modellen arbeitete. Wir erkannten, dass die regenerative Medizin noch zehn Jahre brauchen würde und dass dies nicht das Gebiet war, auf dem wir als akademisches Labor großartige Beiträge leisten konnten – also stellten wir um auf die Entwicklung von Krankheitsmodellen.

SB: *Was außerordentlich produktiv war. Das beste Beispiel ist die Mukoviszidose, bei der Organoide dazu genutzt werden können, vorherzusagen, ob ein Patient auf ein bestimmtes Medikament ansprechen wird oder nicht.*

HC: Für Mukoviszidose sind Organoide bereits ein etablierter, integraler Bestandteil des niederländischen Gesundheitssystems. Ich denke, dies ist das erste Mal, dass Organoide offiziell Teil eines Gesundheitssystems geworden sind. Mukoviszidose ist eine Erbkrankheit und in Holland war es vorher so, dass man ein bestimmtes neues Medikament bekam, wenn man die häufigste Mutation hatte.

SB: *Warum nur dann, wenn man die häufigste Mutation hatte?*

HC: Medikamentenentwicklung und klinische Tests sind sehr teuer, daher hatten die Firmen sich auf die häufigste Mutation spezialisiert. Die seltenen Mutationen wurden nicht in die klinischen Versuche miteinbezogen.

SB: *Es war also unsicher, ob das Medikament bei diesen Patienten anschlagen würde, und es wurde ein Test benötigt, um festzustellen, ob ein bestimmter Patient von der Behandlung profitieren würde?*

HC: Und die aus patienteneigenen Zellen entwickelten Organoiden ermöglichen genau so einen Test. Heute ist es üblich, dass auch jemand, der eine der vielen seltenen Mutationen hat, sofern der Organoidtest positiv ausfällt, das Medikament erhält und die Kosten dafür von der niederländischen Krankenkasse übernommen werden. Das ging sehr schnell. Die Gründe hierfür waren vielfältig, aber der wichtigste Grund war, dass es kein anderes Medikament für diese Patienten gab. Als wir herausfanden, dass unsere Organoiden prognostizieren konnten, ob ein Patient darauf ansprechen würde oder nicht, konnten wir das Medikament tatsächlich den Patienten geben, weil es keine Alternative gab. Es gibt nicht viele andere Erbkrankheiten, bei denen dies der Fall ist. Aber momentan wird viel investiert, um organoidbasierte individuelle Therapien gegen Krebs zu entwickeln.¹⁴

SB: *Wie könnte das funktionieren?*

HC: Ein bisschen wie Antibiotika-Resistenz-Tests bei Bakterien. Wenn man eine bakterielle Infektion hat, werden die Bakterien kultiviert und verschiedenen Antibiotika ausgesetzt. Dann wird das, das am besten wirkt für die Behandlung ausgewählt. Hier würde man nun die Krebszellen als Organoiden kultivieren, sie mit verschiedenen Krebsmedikamenten behandeln und dann basierend auf der Reaktion der Organoiden das Medikament aussuchen, das für diesen Patienten am besten geeignet ist. Momentan entwickelt sich das sehr schnell. Ich weiß von vielleicht 30 oder 40 laufenden klinischen Beobachtungsstudien.

SB: *Wie laufen diese Studien ab?*

HC: Bei Krebs gibt es immer Protokolle und Richtlinien, sodass man nicht sagen kann „Ihr Organoid deutet darauf hin, dass Sie dieses Medikament nicht nehmen sollten, sondern etwas anderes“ – das ist nicht erlaubt. Und es wäre auch nicht klug. Die wissenschaftlichen Belege müssen nach und nach auf eine statistisch aussagekräftige Art und Weise zusammengetragen werden, was gerade parallel an vielen Orten geschieht. In diesen Studien werden Organoiden von den Patienten gezüchtet, die Arzneimittelreaktionen an diesen Organoiden getestet und die Reaktion auf die Standardbehandlung bei den jeweiligen Patienten beobachtet und dokumentiert. Dadurch kann man prüfen, ob man diese Reaktion mit den Organoiden hätte vorhersagen können. Die Studie von Giorgios Vlachogiannis in London, die 2018 in der Zeitschrift *Science* publiziert wurde, zeigte dies sehr gut. 2019 gab es dann einige Artikel zu diesem The-

14 Siehe Kretzschmar, Kap. 3.4.

ma, auch unter Beteiligung meiner Arbeitsgruppe.¹⁵ Einer davon, eine Studie unter der Führung von Emile Voest in Amsterdam,¹⁶ zeigte im Rahmen einer klinischen Studie, dass Organoide sehr gute Vorhersagen ermöglichen. Tatsächlich ist ihre Aussagekraft überraschend hoch, vielleicht weil diese Studien klein sind und die Daten sehr genau angeschaut werden. Das ist sehr vielversprechend.

SB: *Gibt es schon eine Interventionsstudie?*¹⁷

HC: Ich weiß, dass man das machen will. Aber dann muss man warten, bis ein Patient aus den Behandlungsrichtlinien herausfällt und solche Patienten sind natürlich nur noch sehr schwer behandelbar. Es bedarf noch sehr viel mehr an Belegen und Evidenz, bevor man die Erlaubnis erhält, einem Patienten nicht die medizinisch bewährte Behandlung zu verabreichen, sondern eine andere, von der man denkt, sie sei besser.

SB: *Was für Belege könnten das sein?*

HC: Normalerweise führt man neue Medikamente als Add-on ein, also zusätzlich zur Standardbehandlung. In solchen Studien werden Patienten dem Standard gemäß behandelt, aber dann wird das neue Medikament noch dazu verabreicht. Anschließend wird untersucht, welchen Patienten es besser ergeht. Dadurch wird man sich immer sicherer. Und dann kann man vielleicht etwas von den herkömmlichen Medikamenten reduzieren oder weglassen. Das ist die typische Vorgehensweise.¹⁸

SB: *Bisher ging es um Mukoviszidose und Krebs. Für welche anderen Krankheiten könnten Organoide noch nützlich sein?*

HC: Ein Beispiel: Ein Labor in Hong Kong nutzte Atemwegsorganoide, um abzuschätzen, ob neue Grippeerreger gefährlich sind oder nicht.¹⁹ Neuen Viren, die globale Epidemien auslösen sind häufig Neusortierungen bei denen sich Vogel- oder Schweinegrippeviren mit menschlichen Grippeviren vermischt haben und die häufig aus Südostasien und China stammen. Momentan werden neu auftauchende Virenstämme auf Schnitten menschlichen Lungengewebes getestet, um zu sehen, ob sie diese infizieren oder nicht. Dabei handelt es sich in der Regel um Gewebeproben die von

15 Etwa Ganesh et al., 2019.

16 Ooft et al., 2019.

17 Eine Interventionsstudie ist eine Studie, bei der prospektiv unter kontrollierten Bedingungen an Patienten die Effektivität einer bestimmten Intervention im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht wird. Interventionsstudien folgen während des Entwicklungsprozesses von Medikamenten auf Beobachtungsstudien, die einen explorativen Charakter haben, in der Regel kleiner angelegt sind und Hypothesen generieren.

18 Siehe auch Kretzschmar zu Krebsorganoiden, Kap. 3.4.

19 Zhou et al., 2018.

Lungenkrebspatienten stammen, und die nicht sehr lange in Kultur gehalten werden können, es ist ein umständliches System. Zwei 2018 publizierte Studien an denen wir beteiligt waren konnten zeigen, dass menschliche Atemwegsorganoide tatsächlich in der Lage sind zwischen Viren, die für Menschen schädlich sind, und solchen, die für Menschen unschädlich sind, zu unterscheiden. Und zwar auf standardisierte Art, weil menschliche Atemwegsorganoide unbegrenzt lange kultiviert werden können, sodass man standardisierte Linien verwenden kann. Ich halte dies für eine sehr wichtige Anwendung.²⁰

SB: *Das andere große Gebiet, in dem Organoide zur Anwendung kommen, ist die Arzneimitteltoxikologie.*

HC: Das Interesse daran ist zurzeit sehr groß. Die Grundidee ist, anstelle von Tieren einfach eine Palette verschiedener Organoide zu benutzen. Etwa Leberorganoide, Nierenorganoide²¹ und Dünndarmorganoide von jeweils zehn Spendern. Derzeit werden neue Medikamente an Tieren getestet, aber Tierversuche erlauben nicht so präzise Vorhersagen wie man vielleicht erwartet. Viele Medikamente bestehen die klinischen Studien in Phase I²² nicht, weil sie für den Menschen toxisch sind, es im Tierversuch aber nicht erkannt wurde.

SB: *Das ist ein großes ethisches Problem, aber auch eine finanzielle Frage für die Pharmaindustrie.*

HC: Ich bin im engen Gespräch mit dem Leiter eines großen Pharmaunternehmens und er würde Tierversuche am liebsten komplett ersetzen. Er sagt, wir brauchen nur menschliche Modellsysteme. Aber die menschlichen Modelle werden viel mehr von Störfaktoren beeinflusst sein als Tiermodelle.²³

SB: *Wie kommt das?*

HC: Selbst wenn man Organoide von nur zehn verschiedenen Probanden gewinnt, erhält man schon sehr unterschiedliche Ergebnisse. Dies liegt natürlich daran, dass diese zehn Individuen einen ganz unterschiedlichen genetischen Hintergrund haben

20 Siehe auch Frum/Spence zu Lungenorganoiden, Kap. 3.1, und Chumduri/Turco zu Infektionsstudien im Urogenitaltrakt, Kap. 3.7.

21 Siehe auch Gupta/Dilmen/Morizane zu Nierenorganoiden, Kap. 3.6.

22 Zu testende Arzneimittel durchlaufen vor der Zulassung verschiedene Stadien klinischer Tests (Phase 0 bis IV). In Phase-I-Studien wird das Arzneimittel erstmals an einer kleinen Gruppe gesunder Probanden (oder bei bestimmten Indikationen auch Patienten) erprobt, um Informationen über ihre Verträglichkeit und Eigenschaften im Körper zu erhalten.

23 Als Störgeräusche oder Hintergrundrauschen („noise“) bezeichnet man in der Wissenschaft das Phänomen, dass mehr unspezifische Signale erzeugt werden, die herausgefiltert werden müssen, um relevante Signale erkennen zu können.

und in unterschiedlichen Umgebungen leben. Wenn man hingegen zehn genetisch identische Mäuse nimmt, die unter standardisierten Laborbedingungen leben, erhält man genau dasselbe Ergebnis. Darum lieben Toxikologen die Tiere: die Kurven sehen schön aus. Aber dies spiegelt nicht die Wirklichkeit wider. Daher sind pharmazeutische Firmen sehr daran interessiert, Tiermodelle für Sicherheitstests durch Organoide oder „Organ-on-a-chip“-Modelle zu ersetzen. Bei den Organ-on-a-chip-Modellen werden Zellen oder Organoide in miniaturisierten Zellkulturschalen gehalten und mit winzigen Mengen Nährlösungen versorgt über sogenannte mikrofluidische Systeme. Diese Kombination aus Mikrofluidik und kleinen Zellkultureinheiten wird auch „Lab-on-a-Chip“ genannt. Ein einzelner Chip ist dabei vielleicht so groß wie der Zeigefinger und Mittelfinger Ihrer Hand zusammen. Viele Ingenieure wollen jetzt diese Chip-Technologie mit Organoiden verbinden und das dann für Medikamententests zur Verfügung stellen. Aber nochmals, neue Tests müssen ihre Überlegenheit erst beweisen.

SB: *Wie tragen Sie dazu bei?*

HC: Wir forschen daran in der Hubrecht Organoid Technology Foundation, kurz HUB, einer gemeinnützigen Firma, die vom Hubrecht Institut, der Königlich Niederländischen Akademie der Wissenschaften (KNAW) und der Universitätsklinik Utrecht gegründet worden ist. Es gibt eine ganze Reihe von Medikamentenkandidaten pharmazeutischer Firmen, die in Phase I der klinischen Studien gescheitert sind. Das bedeutet, die Medikamente waren bei keinem der Tiere toxisch, bei Menschen jedoch schon. Das HUB hat eine ganze Reihe von Medikamenten erhalten, darunter auch einige dieser Phase-I-Fehlgriffe. Und die Organoide haben diese sofort identifiziert. Das wird nun publiziert. Ich denke, dies ist ein Gebiet, das in den kommenden Jahren sehr viel Aufmerksamkeit erlangen wird.

SB: *Das klingt so, als könnten Organoide wirklich Tierversuche für Toxizitätstests komplett ersetzen.*

HC: Ja, das Potenzial dazu ist offensichtlich. Das hat verschiedene Gründe. Ein wichtiger Grund ist, dass viele Krankheiten in Mäusen überhaupt nicht gut nachgebildet werden können. Ein weiterer Grund ist ein ethischer: Wenn man Tierversuche vermeiden kann, sollte man es auch tun.

SB: *Trotz aller positiven Aspekte der Organoidtechnologie gibt es auch Einschränkungen. Was sind momentan aus Ihrer Sicht die wichtigsten?*

HC: Die beiden Technologien, von iPS-/ES-Zellen und von adulten Stammzellen abgeleitete Organoide, sind sehr unterschiedlich. Die Haupteinschränkung unserer Organoidtechnologie, bei der adulte Stammzellen genutzt werden, ist, dass wir ausschließlich Epithelzellen züchten können. Das können wir sehr gut. Wir können dazu Primärgewebe verwenden, man braucht keine reinen Stammzellen, man benötigt nur

dickes Gewebe, das die Stammzellen enthält. Wir können das für viele Organe machen, aber nicht alle so erzeugten Organoiden sind vollständig.

SB: *In welcher Hinsicht?*

HC: Bei Darm sehen wir zum Beispiel alle Zelltypen, aber beim Magen fehlen uns noch die Parietalzellen. Das muss noch weiterentwickelt werden. Eine weitere Einschränkung unserer Technologie ist, dass wir nur Epithel züchten können, aber nicht Muskeln, Hirn, Knochen oder Fett. Ich bin davon überzeugt, dass diese Gewebe Stammzellen enthalten, die vermutlich anderen Regeln folgen und wahrscheinlich auch andere Kulturbedingungen benötigen, aber es sollte dennoch möglich sein, Knochenorganoiden oder Fettorganoiden aus adulten Stammzellen zu züchten. Solche Stammzellen, Knochenmarkstammzellen beispielsweise, also die Stammzellen die als erste entdeckt wurden, können nicht in Zellkultur vermehrt werden. Ich bin mir sicher, dass dies ein technisches Problem ist, das gelöst werden kann, aber das ist eine der Einschränkungen: Wir können nur Epithelzellen züchten. Außerdem haben wir keine Mikroben, keine Immunzellen, keine Blutgefäße – die müssen alle von außen hinzugefügt werden.

SB: *Und die andere Technologie, die iPSC- und ES-Zell-basierten Organoiden?*

HC: Die können Organoiden aus Geweben herstellen, die wir nicht züchten können, insbesondere des Zentralnervensystems,²⁴ aber auch der Niere.²⁵ Die Glomeruli der Niere, die Funktionseinheiten, die die Filterarbeit leisten, haben zum Beispiel keine Regenerationsfähigkeit und können – vermutlich deswegen – nicht als Organoiden aus adulten Stammzellen gezüchtet werden. Züchtet man aber Nieren aus iPSC-Zellen, können Glomeruli entstehen, weil diese Technologie auf den Mechanismen der Entwicklungsbiologie basiert und nicht auf den Reparaturmechanismen. Wie Jim Wells in Cincinnati zeigen konnte, entwickeln sich nicht alle Zellen exakt entlang der angestrebten Entwicklungslinie, zum Beispiel wenn man versucht, iPSC-Zellen in Darmgewebe zu verwandeln.²⁶ Einige bleiben Mesodermzellen, sodass die entstehenden Gewebe vollständiger sind. Dennoch gibt es viele Diskussionen um die Variabilität von iPSC- und ES-Zell-basierten Organoiden. Das liegt daran, dass diese Zellen einen langen Weg vor sich haben, bis sie zum Organoid werden. Die Entwicklung kann drei Monate oder länger dauern. Wenn es zu Beginn kleine Unterschiede gibt, werden sie auf diesem langen Weg erheblich amplifiziert. Hat man etwa zehn Mini-Gehirne und untersucht daraus gewonnene Gewebeschnitte, sind sie alle unterschiedlich. Das ist

²⁴ Siehe Tanaka/Park, Kap. 3.5.

²⁵ Siehe Gupta/Dilmen/Morizane, Kap. 3.6.

²⁶ Múnera/Wells, 2017.

wieder ein rein technisches Problem; das wird vermutlich gelöst werden und Forscher werden besser verstehen, wie man genau die Regionen des Gehirns induziert, die man erzeugen möchte.

SB: *Aber das gilt nur für Organoide, die auf ES-/iPS-Zellen zurückgehen?*

HC: Ja. Ich möchte betonen, dass dies nicht für die auf adulten Stammzellen basierenden Organoide gilt. Die sind ziemlich homogen.

SB: *Wie nahe kommt denn ein Hirnorganoid an ein Gehirn heran?*

HC: Selbst wenn sie ideal sind, sind Organoide immer eine reduktionistische Abstraktion des wirklichen Lebens, eines ganzen Organs oder eines echten Körpers, daher sollte niemand denken, dass ein Hirnorganoid das Gleiche wäre wie ein vollständiges Gehirn.²⁷ Keine Sammlung von Organoiden ist mit einer Maus oder einem Menschen äquivalent.

SB: *Aber sie können Teil eines Körpers werden, wenn man sie transplantiert. Womit wir bei den ethischen Implikationen der Organoidtechnologie wären. Was halten Sie von Chimären, insbesondere Chimären mit Hirnorganoiden, die erzeugt werden, wenn man menschliche Organoide in Tiere transplantiert?*

HC: Es ist äußerst wichtig, sich mit den ethischen Aspekten auseinanderzusetzen. Aber ich glaube nicht, dass Biologen besser in der Lage sind als andere Menschen, sich eine Meinung darüber zu bilden, was wünschenswert ist, was erlaubt werden sollte und was nicht. Ich denke, das was Biologen tun können, ist vor allem die Möglichkeiten aufzuzeigen, die plötzlich entstehen, wenn eine neue Technologie entdeckt wird. Dann müssen gute Ethiker und Rechtsexperten gefunden werden, die in einem geeigneten Verfahren entscheiden, ob wir so etwas tun sollten oder nicht.

SB: *Wie denken Sie persönlich darüber?*

HC: Um ehrlich zu sein, Forscher haben menschliche Hirnorganoide in Mausgehirne transplantiert²⁸ und da wird mir persönlich etwas mulmig. Ich weiß nicht genau, warum. Das ist nicht unser Forschungsgebiet. Das ist eine Frage, bei der Ethiker mitreden und mithelfen müssen, Regeln des Umgangs zu entwickeln. Ich glaube nicht, dass so ein Ein-Millimeter-Stück menschliches Gehirn ein Bewusstsein entwickeln kann, aber man weiß es auch nicht.²⁹

SB: *Wie beurteilen Sie Embryoide, also kleine, aus ES- oder iPS-Zellen hergestellte Organoide, die frühe Embryonen nachbilden?*

²⁷ Siehe zu Hirnorganoiden auch Tanaka/Park, Kap. 3.5, und Schick Tanz, Kap. 6.

²⁸ Mansour et al., 2018.

²⁹ Zu ethischen und kulturellen Aspekten von Mensch-Tier-Chimären siehe Schick Tanz, Kap. 6.

HC: Das ist noch so ein Fall, bei dem mir persönlich ein bisschen unwohl ist. Aber nicht als Wissenschaftler, denn an sich ist das hochspannend.³⁰ Aber als Vater vielleicht oder als Bürger wünsche ich mir, dass ausführlich diskutiert wird, ob wir als Gesellschaft das wollen. Weil man dabei tatsächlich Leben erzeugt ohne Spermium und Eizelle. Das ist in dieser Welt so nicht vorgesehen.

SB: *Und der weibliche Reproduktionstrakt?*³¹ *Zum Beispiel die Züchtung eines Plazenta-Organoids, mit dessen Hilfe vielleicht eines Tages ein Embryo heranreifen könnte?*

HC: Das finde ich weniger problematisch. In dieser Hinsicht ist die Diskussion um die künstliche Befruchtung (IVF) in den siebziger Jahren sehr interessant. Die Menschen waren damals schockiert von dieser Idee. Inzwischen gibt es Länder, in denen eines von vier Babys durch IVF erzeugt wird und es ist überhaupt kein Thema mehr. Verschiedene Kulturen sehen das auch sehr unterschiedlich. Eine künstliche Gebärmutter ist eher etwas Technisches, das ist nicht annähernd so nah am Kern des Lebens wie ein Embryo, der nicht aus zwei Keimzellen entstanden ist. Oder Mäuse mit einem zum Teil menschlichen Gehirn. Ich denke, das sind ganz unterschiedliche Dinge. Und wir sollten sie diskutieren.

SB: *Wenn Sie träumen dürften: Was wird in zwanzig Jahren möglich sein?*

HC: In zwanzig Jahren werden Organoide Tierversuche in Toxizitätsstudien ersetzt haben, denke ich. Es wird viele weitere Anwendungsmöglichkeiten von Organoiden geben, um menschliche Reaktionen auf Medikamente oder Infektionen vorherzusagen. Und, wer weiß, in zwanzig Jahren hat man vielleicht auch begonnen, Organoide als Transplantationsmaterial zu nutzen. Wir werden vielleicht dazu in der Lage sein, mithilfe von Organoiden eine Leber oder eine Bauchspeicheldrüse wiederherzustellen. Aber bis dahin müssen wir noch einen weiten Weg zurücklegen.

2.2.1 Literaturverzeichnis

Eiraku, M. et al. (2008): Self-organized formation of polarized cortical tissues from ESCs and its active manipulation by extrinsic signals. In: *Cell Stem Cell* 3(5): 519–32.

Ganesh, K. et al (2019): A rectal cancer organoid platform to study individual responses to chemoradiation. In: *Nature Medicine* 25: 1607–1614.

Mansour, A. A. et al. (2018): An in vivo model of functional and vascularized human brain organoids. In: *Nature Biotechnology* 36(5): 432–441.

30 Siehe zu Embryoiden auch Nicolas/Etoc/Brivanlou, Kap. 5.

31 Siehe auch Chumduri/Turco zu Organoiden des weiblichen Reproduktionstraktes (Kap. 3.7).

- Múnera, J. O./Wells, J. M. (2017): Generation of gastrointestinal organoids from human pluripotent stem cells. In: *Methods of Molecular Biology* 1597: 167–177.
- Ooft, S. N. et al. (2019): Patient-derived organoids can predict response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. In: *Science Translational Medicine* 11(513): eaay2574.
- Sato, T. et al. (2009): Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. In: *Nature* 459(7244): 262–265.
- Vlachogiannis, G. et al. (2018): Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. In: *Science* 359(6378): 920–926.
- Zhou, J. et al. (2018): Differentiated human airway organoids to assess infectivity of emerging influenza virus. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 115(26): 6822–6827.