

Organoide

Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft

Herausgegeben von

Sina Bartfeld | Hannah Schickl | Cantas Alev | Bon-Kyoung Koo
Anja Pichl | Angela Osterheider | Lilian Marx-Stölting



Nomos

Forschungsberichte der interdisziplinären Arbeitsgruppen
der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Organoide

Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft

Herausgegeben von

Sina Bartfeld | Hannah Schickl | Cantas Alev | Bon-Kyoung Koo
Anja Pichl | Angela Osterheider | Lilian Marx-Stölting



Nomos



Diese Publikation erscheint mit Unterstützung der Friede Springer Stiftung.

Interdisziplinäre Arbeitsgruppen
Forschungsberichte, Band 43

Herausgegeben von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-8487-6711-3 (Print)

ISBN 978-3-7489-0832-6 (ePDF)



Onlineversion
Nomos eLibrary

1. Auflage 2020

© Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden 2020. Gesamtverantwortung für Druck und Herstellung bei der Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG. Alle Rechte, auch die des Nachdrucks von Auszügen, der fotomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten. Gedruckt auf alterungsbeständigem Papier.

Vorwort

Die Gentechnologien entwickeln sich rasant weiter und sind für verschiedenste Forschungszweige, insbesondere Biologie, Biomedizin und Biotechnologie, sowie gesellschaftliche Bereiche, allen voran Industrie, medizinische Versorgung und Landwirtschaft, von zunehmender wissenschaftlicher und wirtschaftlicher Bedeutung. Dementsprechend bleibt das öffentliche Interesse am biotechnologischen Forschungsgeschehen und an möglichen gesellschaftlichen Konsequenzen des Einsatzes von Gentechnologien weiterhin hoch. Die ethische und rechtliche Einordnung und die gesellschaftspolitische Relevanz neuester biotechnologischer und biomedizinischer Verfahren und Anwendungsmöglichkeiten sind Gegenstand anhaltender Debatten. Durch neue Werkzeuge wie die Genomeditierung und neue Forschungsbereiche wie die in diesem Themenband betrachtete Organoidtechnologie werden sowohl neue Fragestellungen aufgeworfen als auch lange geführte Auseinandersetzungen wieder neu belebt.

Die Organoidforschung ist jedoch, trotz ihrer engen Verknüpfung mit der Stammzellforschung, bisher nur wenig im Bewusstsein der breiten Bevölkerung angekommen; im deutschsprachigen Raum wird sie außerhalb von Fachkreisen kaum diskutiert. Organoide sind dreidimensionale, aus Stammzellen *in vitro* entwickelte Zellstrukturen, die Organe nachbilden und diesen hinsichtlich ihrer Zellzusammensetzung und Funktion ähneln. Organoide können für die Grundlagenforschung eingesetzt werden und sind vielversprechend für verschiedenste Bereiche der Medizin, zum Beispiel für Medikamentenscreenings und Toxizitätstest, oder auch zur Vorhersage individueller Arzneimittelreaktionen, wenn die Organoide direkt aus Patientenzellen abgeleitet wurden. Die IAG *Gentechnologiebericht* möchte mit dem vorliegenden Themenband einen Beitrag dazu leisten, das Forschungsgebiet bekannter zu machen, und einen interdisziplinären und gesellschaftlichen Diskurs darüber anstoßen.

Aufgabe der interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAG) *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) ist es, die Entwicklung

der Gentechnologien und ihre über die Wissenschaft hinausreichenden Relevanz für die Gesellschaft in Form eines Langzeitmonitorings zu beobachten und zu begleiten. Die IAG wurde im Jahr 2001 von Ferdinand Hucho gegründet und publiziert regelmäßig allgemeinverständliche Berichte und Themenbände zu den unterschiedlichen Gentechnologien in Deutschland. Mit ihrer Arbeit will die IAG zu mehr Transparenz und einem sachlichen öffentlichen Diskurs beitragen, sie versteht sich insofern als Schnittstelle zwischen Wissenschaft, Politik, Wirtschaft und Gesellschaft.

Mit dem vorliegenden Themenband zu Organoiden bietet die IAG *Gentechnologiebericht* in diesem Sinn eine Übersicht über die neue Entwicklung dieses wichtigen Forschungsfeldes, seine gegenwärtigen und potenziellen Anwendungsmöglichkeiten, eine juristische Einordnung und Diskussion ethischer Fragestellungen. Um den sich rasch entwickelnden Stand der Forschung international, möglichst umfassend und aktuell abzubilden, wurde parallel zu diesem Themenband eine Sonderausgabe (Special Issue) des *Journals of Molecular Medicine* unter dem Titel „3D Organoids“ von dem IAG-Mitglied Sina Bartfeld und ihren Kollegen Cantas Alev und Bon-Kyoung Koo herausgegeben. Die darin erschienenen Fachartikel wurden für den vorliegenden Themenband auf Deutsch zusammengefasst oder übersetzt. Darauf folgen multidisziplinäre Analysen der Organoidforschung aus wissenschaftstheoretischer, ethischer und rechtlicher Perspektive. Die qualitative Auseinandersetzung mit dem Thema wird durch die sozialwissenschaftlich motivierte Darstellung von Problemfeldern und Indikatoren ergänzt, mit denen aktuelle Entwicklungen und Trends im Kontext der Organoidforschung quantitativ abgebildet werden.

Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Herausgeberinnen und Herausgeber oder der Arbeitsgruppe wieder. Die IAG *Gentechnologiebericht* verantwortet jedoch gemeinsam das Kapitel „Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zu Organoiden“. Die darin vorgestellten Empfehlungen bilden die Meinung der IAG ab, die nicht notwendigerweise von allen Mitgliedern der BBAW vertreten wird; die Akademie steht jedoch hinter der Qualität der geleisteten Arbeit.

Ein herzlicher Dank gebührt allen Mitwirkenden an diesem Band, insbesondere den Herausgeberinnen und Herausgebern Sina Bartfeld, Hannah Schickl, Cantas Alev, Bon-Kyoung Koo, Anja Pichl, Angela Osterheider und Lilian Marx-Stölting, allen Autorinnen und Autoren, aber auch dem Nomos-Verlag für Satz und Druck und hier besonders Sandra Frey und Kristina Stoll für die gute Zusammenarbeit. Die IAG ist der Friede Springer Stiftung für die finanzielle Förderung und der BBAW für die langjährige Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Wie für alle IAG-Publikationen gilt, dass das Erscheinen dieses Themenbands ohne das kontinuierliche große Engagement der Geschäftsstelle der IAG *Gentechnologiebericht*

nicht möglich gewesen wäre – herzlichen Dank dafür! Auch Ute Tintemann gebührt Dank für ihre vielfältige Unterstützung bei der Fertigstellung des Buches. Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe wird ihr Monitoring im kommenden Jahr mit dem „Fünften Gentechnologiebericht“ fortsetzen.

Boris Fehse

Sprecher der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Hamburg, im Juli 2020

Inhalt

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht

Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zu Organoiden 13

Anja Pichl, Angela Osterheider und Lilian Marx-Stölting

1. Zusammenfassung 29

Sina Bartfeld, Hannah Schickl, Anja Pichl, Angela Osterheider und Lilian Marx-Stölting

2. Organoide in Forschung und Anwendung: eine Einführung 44

2.1 Einführung in die Organoidforschung und den Themenband 44

Sina Bartfeld

2.2 Das Potenzial von Organoiden realisieren 65

3. Zusammenfassungen zum Stand wissenschaftlicher und medizinischer
Entwicklungen 77

Tristan Frum und Jason R. Spence

3.1 Organoide auf Basis von humanen pluripotenten Stammzellen:
Modelle für Embryonalentwicklung und Erkrankungen des Menschen 77

Allison Lewis, Rashmiparvathi Keshara, Yung Hae Kim und Anne Grapin-Botton

3.2 Selbstorganisation von Organoiden aus Entodermzellen 87

Isaree Teriyapirom, Andreia S. Batista-Rocha und Bon-Kyoung Koo

3.3 Genetic Engineering von Organoiden 97

Kai Kretzschmar

3.4 Organoidtechnologie in der Krebsforschung 106

Yoshiaki Tanaka und In-Hyun Park

- 3.5 Hirnorganoide vom gesamten Gehirn oder von spezifischen Hirnregionen und deren mögliche Anwendungen 116

Navin Gupta, Emre Can Dilmen und Ryuji Morizane

- 3.6 3-D-Nierenorganoide für die Translation neuen Wissens vom Labor in die Klinik („bench to bedside“) 126

Cindrilla Chumduri und Margherita Yayoi Turco

- 3.7 Organoide des weiblichen Reproduktionstraktes 131

Özge Kayisoglu, Nicolas Schlegel und Sina Bartfeld

- 3.8 Die zelluläre Grenzschicht im Magen-Darm-Trakt und ihre Funktion in der Immunabwehr: Organoide als Modell des gastrointestinalen Epithels 138

Melinda Bonnie Fagan

4. Organoide: Ein wesentliches Element in einem generativen Modellgefüge 149
- 4.1 Einleitung 149
 - 4.2 Organoide als wissenschaftliche Modelle: eine philosophische Analyse 150
 - 4.3 Generative Modelle: Stammzellen und Organoide 158
 - 4.4 Selbstorganisation und Selbstassemblierung: im Kontext 165
 - 4.5 Schlussfolgerungen 167
 - 4.6 Literaturverzeichnis 168

Paola Nicolas, Fred Etoc und Ali H. Brivanlou

5. Zur Ethik menschlicher Embryoidmodelle: die Schaffung einer konsistenten gesellschaftlichen Vereinbarung 171
- 5.1 Einführung 172
 - 5.2 Aktueller Stand der Forschung an menschlichen Embryoiden 173
 - 5.3 Der aktuelle Stand der Regulierung menschlicher Embryonenmodelle 177
 - 5.4 Zwei Sackgassen in der Debatte 179
 - 5.5 Entwicklung einer konsistenten gesellschaftlichen Vereinbarung 181
 - 5.6 Empfehlungen für zukünftige Richtlinien 184
 - 5.7 Schlussfolgerungen 187
 - 5.8 Literaturverzeichnis 187

Silke Schicktanz

6.	Sind menschliche zerebrale Organoide moralisch schützenswert? Ein kommentierter Überblick über die aktuelle internationale Ethikdiskussion	190
6.1	Einleitung: Wie Mr. Brown und Mr. Robinson die Diskussion eröffnen	190
6.2	Begriffliche Vielfalt auch als Ausdruck moralischer Verwirrung: Minihirne, Hirnorganoide, zerebrale Organoide oder Hirnmodelle?	193
6.3	Ein ethischer Überblick: „La lotta continua“	195
6.4	Welche ethischen Grenzen sind bei der Chimären-Bildung unter der Verwendung von zerebralen Organoiden zu bedenken?	203
6.5	Schlussbetrachtungen und Ausblick	206
6.6	Literaturverzeichnis	209

Jochen Taupitz

7.	Organoide: Die deutsche Rechtslage	212
7.1	Einleitung	212
7.2	Herkunft des Ausgangsmaterials	213
7.3	Einordnung der hergestellten Organoide	221
7.4	Umgang mit Organoiden / Verwendung der Organoide	223
7.5	Zusammenfassung und Ausblick	232
7.6	Literaturverzeichnis	233

Fruzsina Molnár-Gábor

8.	Organoide: ein Fall für den Datenschutz?	237
8.1	Umriss der aktuellen medizinischen Bedeutung	237
8.2	Drei Szenarien aus der Perspektive des Datenschutzrechts	240
8.3	Schlussfolgerung	253
8.4	Literaturverzeichnis	254

Angela Osterheider, Yaroslav Koshelev, Marlen Reinschke und Lilian Marx-Stölting

9.	Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Organoidforschung	257
9.1	Einführung: Motivation und Zielsetzung	257
9.2	Problemfelderhebung im Bereich der Organoidforschung	258
9.3	Problemfelder und Indikatoren zu ihrer Beschreibung	263
9.4	Indikatoren im Bereich der Organoidforschung	269
9.5	Literatur	296

12 Inhalt

10. Anhang	297
10.1 Abbildungen und Tabellen	297
10.2 Autorinnen und Autoren	300

Sina Bartfeld, Hannah Schickl, Anja Pichl, Angela Osterheider und Lilian Marx-Stölting

2. Organoide in Forschung und Anwendung: eine Einführung

2.1 Einführung in die Organoidforschung und den Themenband

2.1.1 Was sind Organoide?

Organoide sind aus Stammzellen oder Vorläuferzellen *in vitro* erzeugte, dreidimensionale Strukturen aus Zellen. Sie ähneln Organen *in vivo* in Hinblick auf die enthaltenen Zelltypen, deren räumliche Anordnung und spezifische Funktionsfähigkeit. Ihre Entstehung wird häufig mit dem Begriff „Selbstorganisation“ charakterisiert. Darunter versteht man einen (bislang nur unzureichend verstandenen) Prozess der Bildung komplexer Strukturen aus Ausgangszellen durch Interaktionen der Zellen untereinander sowie zwischen den Zellen und ihrer Umgebung (siehe Lewis/Keshara/Kim/Grapin-Botton et al., Kap. 3.2). Stammzellen sind Zellen, die durch Teilung sowohl weitere Stammzellen (Fähigkeit zur Selbsterneuerung) als auch spezialisierte Zellen (Fähigkeit zur Differenzierung) hervorbringen können.¹ Vorläuferzellen sind hingegen bereits auf die Bildung bestimmter Zelltypen festgelegte Nachkommen von Stammzellen.

Die Bandbreite der Organe, die auf diese Weise in unterschiedlichen Spezies (und zum Teil auch in Kombination verschiedener Spezies) nachgebildet werden können, ist inzwischen sehr groß und umfasst Organe und Zelltypen, die aus den Zellen aller drei Keimblätter entstanden sind. Keimblätter nennt man die drei Zellschichten (Entoderm/Innenschicht, Mesoderm/Mittelschicht, Exoderm/Außenschicht), die sich während der Embryonalentwicklung bilden und die im Verlauf der Weiterentwicklung unterschiedliche Gewebe hervorbringen können. Die drei Keimblätter enthalten sozusagen die entwicklungsgeschichtlich am weitesten voneinander entfernten Gruppen von Zellen. Da die Organoidtechnologie bereits diese größtmöglichen zellulären Un-

¹ Eine aktuelle Übersicht zur Stammzellforschung bietet der Themenband der IAG *Gentechnologiebericht* (Zenke et al., 2018). Darin enthalten ist auch eine kurze Beschreibung der Organoidtechnologie (Bartfeld/Clevers, 2018).

terschiede nachbilden kann, wird angenommen, dass grundsätzlich Organoide aller Organe hergestellt werden können. Zur Vielzahl der Organe, hinsichtlich derer bereits Organoide erzeugt wurden, zählen u. a.: Darm (siehe Interview mit Clevers, Kap. 2.2; Kayisoglu/Schlegel/Bartfeld, Kap. 3.8); Gehirn (siehe Tanaka/Park, Kap. 3.5); Magen, Pankreas, Leber, Prostata, Speiseröhre, Gallenblase, Schilddrüse, Lunge (siehe Frum/Spence, Kap. 3.1 und Lewis/Keshara/Kim/Grabin-Botton, Kap. 3.2); Nieren (siehe Gupta/Dilmen/Morizane, Kap. 3.6), der weibliche Reproduktionstrakt (siehe Chumhuri/Turco, Kap. 3.7) und vielen weiteren, Tendenz steigend. Dabei steht jedoch nicht immer ein Organoid für das gesamte Organ: Häufig bilden mehrere Organoide unterschiedliche Aspekte einzelner Organe nach und machen sie dadurch der experimentell-wissenschaftlichen Forschung zugänglich (siehe auch wissenschaftstheoretische Überlegungen von Fagan, Kap. 4).

Ihr Anwendungspotenzial für verschiedene Bereiche, insbesondere der biomedizinischen Forschung und Therapie, ist vielversprechend. Dieses reicht von der Grundlagenforschung, beispielsweise zur In-vitro-Untersuchung der Organentstehung und zur Erforschung von Krankheiten, über die Nutzung als Testsysteme für die Medikamentenentwicklung und Toxizitätsprüfungen, bis hin zu Zell-, Gewebe- und Organersatz innerhalb der regenerativen Medizin. Gerade für das Bestreben einer zunehmend personalisierten Medizin weckt die Forschung an Organoiden große Hoffnungen und eröffnet neue Perspektiven.

2.1.2 Gewinnung von Organoiden

Organoide können entweder aus gewebespezifischen (adulten) Stammzellen oder aus pluripotenten Stammzellen hergestellt werden. Zu Letzteren zählen embryonale Stammzellen (ES-Zellen), die aus Embryonen gewonnen wurden, oder induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen), die durch die „Reprogrammierung“ von Körperzellen (somatischen Zellen) erzeugt werden. Man kann daher auch von zwei unterschiedlichen „Organoidtechnologien“ sprechen und damit wesentliche Unterschiede zwischen auf adulten und pluripotenten Stammzellen basierenden Organoiden bzw. ihrer Herstellung verdeutlichen (vgl. z. B. Interview mit Clevers, Kap. 2.2). Grundzüge der Herstellung von Organoiden aus pluripotenten und adulten Stammzellen lassen sich folgendermaßen skizzieren:

Dass humane ES- und iPS-Zellen (hES- bzw. hiPS-Zellen) pluripotent sind, bedeutet, dass sie alle der über 200 möglichen Zelltypen des menschlichen Körpers bilden können – eine Fähigkeit, die hoch komplex und von einem aufeinander abgestimmten Zusammenspiel verschiedener Signale der zellulären Umgebung und deren Umsetzung

innerhalb der Zelle abhängig ist. Solche Signale steuern u. a. die Morphogenese (Entwicklung), Gewebestruktur und Induktion von Organvorläufern während der Embryonalentwicklung und sind entscheidend für die kontinuierliche Entwicklung von Geweben aller drei Keimblätter. Für die Herstellung von Organoiden wird das Wissen über diese entwicklungsbiologischen Mechanismen genutzt und durch neue Experimente auch weiter vermehrt (siehe Frum/Spence, Kap. 3.1). Dabei werden durch Zugabe bestimmter Faktoren zur Nährlösung der pluripotenten Stammzellen die Signale, die die Zellen natürlicherweise im Körper bekommen, imitiert und dadurch verschiedene Entwicklungsschritte in der Petrischale initiiert. Durch die jeweilige Zusammensetzung der Nährlösung wird eine Vermehrung der Stammzellen oder eine gerichtete Differenzierung angeregt, d. h. eine zunehmende Spezialisierung auf die Bildung bestimmter Zelltypen. Dabei durchlaufen die Stammzellen den Differenzierungsprozess schrittweise. Die Zellen werden bei jedem Schritt näher an den gewünschten Zelltyp herangeführt und das Vermögen der Bildung anderer Zelltypen immer weiter eingeschränkt (siehe Frum/Spence, 3.1). Werden die Zellen dabei in eine dreidimensionale Matrix eingebettet, die der natürlichen extrazellulären Matrix ähnelt, ermöglicht dies den Zellen, sich räumlich zu organisieren, es entstehen Organoide. Organoide aus pluripotenten Stammzellen weisen eine größere Vielfalt an Zelltypen auf als Organoide aus adulten Stammzellen, jedoch sind Erstere in der Regel weniger ausgereift und ähneln häufig fetalem Gewebe.

Adulte Stammzellen werden aus Spendermaterial, z. B. Gewebeproben von Patientinnen und Patienten,² gewonnen und sind lediglich multipotent und somit auf die Bildung bestimmter Zelltypen festgelegt. Zur Entwicklung von Organoiden aus diesen Zellen wird die natürliche Zellumgebung *in vivo* nachgeahmt. Dies ist im Prinzip ähnlich wie bei Organoiden aus pluripotenten Stammzellen, aber da adulte Stammzellen bereits gewebespezifisch sind, müssen sie nicht erst eine gerichtete Differenzierung in bestimmte Zelltypen durchlaufen, sondern es muss nur die Umgebung im adulten Gewebe *in vitro* imitiert werden. Hierzu werden die adulten Stammzellen in einer dreidimensionalen Matrix und einer Nährlösung kultiviert, die ihre Aktivität unterstützt und erhält. Diese Methode ist deutlich schneller und die entstehenden Organoide enthalten einheitlichere Zelltypen als die aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Organoide. Ein Beispiel: Organoide der Epithelien (Deckgewebe, die die Oberflächen

² Im vorliegenden Themenband wurde bewusst nicht einheitlich gegendert, da die Wahl den jeweiligen Autorinnen und Autoren überlassen wurde, ob und in welcher Form sie gendern möchten. Die Herausgeberinnen und Herausgeber haben dabei auf Konsistenz innerhalb jedes Kapitels sowie auf Orthografie und Grammatik geachtet.

des Körpers auskleiden) können aus adulten oder pluripotenten Stammzellen abgeleitet werden. Die aus adulten Stammzellen abgeleiteten Organoide enthalten reines Epithel, während die aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Organoide Epithel, Mesenchym (Bindegewebszellen) und sogar auch Endothel (Zellen, die das Innere der Blutgefäße auskleiden) parallel enthalten. Dadurch sind die aus adulten Stammzellen abgeleiteten Organoide reduzierter und erlauben besonders differenzierte Analysen von bestimmten Zelltypen, wie eben des Epithels.

Humanen iPS-Zellen und adulten Stammzellen ist gemeinsam, dass sie besonders gut für Anwendungen und Forschung im Bereich der personalisierten Medizin geeignet sind, da sie patientenspezifisch aus Zellen zu behandelnder Patientinnen und Patienten generiert werden können.

2.1.3 Anwendungsfelder von Organoiden

Organoide ermöglichen die wissenschaftliche Erforschung menschlicher Entwicklung, Physiologie und Pathologie in einem zuvor nicht gekanntem Ausmaß und Präzisionsniveau. Bisher haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler dies an Tiermodellen und zweidimensionalen menschlichen Zellkulturmodellen erforscht. Entsprechende Ansätze haben zu unzähligen wichtigen Entdeckungen geführt, weisen jedoch spezifische Grenzen auf: In-vivo-Tiermodelle sind ethisch nicht unbedenklich, kostenintensiv und zeitaufwendig, zudem bilden sie die menschliche Physiologie nur unvollkommen nach und ihre Komplexität kann die Bestimmung von Ursache und Wirkung in Experimenten erschweren. Herkömmliche humane 2-D-Zellkulturmodelle sind hingegen oft zu einfach, da sie häufig nur Zellen eines Zelltyps enthalten. Darüber hinaus werden 2-D-Zellkulturmodelle typischerweise aus Krebsgewebe von Patientinnen und Patienten gewonnen oder durch virale Onkogene in einen krebsähnlichen Zustand gebracht, was die unbegrenzte Vermehrung dieser Modelle in vitro ermöglicht, aber auch zu genomischer Instabilität und Unterschieden dieser Modelle im Vergleich zu ihren In-vivo-Gegenstücken führen kann.

Organoide können hingegen auch aus gesunden menschlichen Zellen generiert werden, enthalten viele der in einem Organ vorkommenden Zelltypen und weisen eine stabile Genotyp-Phänotyp-Beziehung sowie Aspekte der Architektur, Physiologie und Funktion des menschlichen Organs auf. Aus diesen Gründen können viele komplexe Vorgänge gut mit Organoiden erforscht werden. Zur durch Organoide ermöglichten Grundlagenforschung gehören die Untersuchung der Embryonalentwicklung, der Organentwicklung (Organogenese) und der Aufrechterhaltung der Organfunktion. Außerdem können Organoide als Krankheitsmodelle für die Erforschung sowohl gene-

tischer Krankheiten als auch von Infektionskrankheiten genutzt werden. Es laufen bereits einige klinische Studien unter Verwendung von Organoiden.³ Da Organoide sowohl aus gesundem als auch aus erkranktem Gewebe hergestellt werden können, bieten sie eine Vielzahl an Anwendungsmöglichkeiten in der Grundlagen- und translationalen Forschung. Aufgrund des mangelnden Zugangs zu gesundem und erkranktem Gewebe von Patientinnen und Patienten bleibt jedoch auch das Interesse an Organoiden aus humanen pluripotenten Stammzellen erhalten, die erneuerbar und breit verfügbar sind.

Aktuell werden Organoide, insbesondere Lungen-, Nieren-, Leber-, Pankreas- und Darmorganoide, zur Erforschung von COVID-19 genutzt, insbesondere für die Modellierung bestimmter Krankheitsabläufe und für das Screening bestehender Medikamente für andere Krankheiten auf Wirksamkeit gegen Sars-Cov-2 (Clevers, 2020; Mallapaty, 2020). Auch für die Krebsforschung sind sie von Bedeutung (siehe Kretzschmar, Kap. 3.4). Wenn Krebsgewebe als Ausgangsmaterial für Organoide dient, lassen sich beispielsweise die spezifischen Eigenschaften des jeweiligen Tumors untersuchen.

Innerhalb der personalisierten Medizin können patienteneigene bzw. autologe Organoide dazu genutzt werden, verschiedene Medikamente vorab zu testen und das für die Patientin bzw. den Patienten am besten geeignete auszuwählen. Im Fall der Mukoviszidose werden aus Patientenzellen entwickelte Organoide bereits zu diesem Zweck genutzt. Diese prognostische Anwendung von Organoiden ist bereits Teil des niederländischen Gesundheitssystems (siehe Interview mit Clevers, Kap. 2.2). Es besteht die Hoffnung, dass in Zukunft dieses Prinzip auch für Krebspatientinnen und -patienten angewendet werden könnte. Erste Studien weisen darauf hin, dass die patienteneigenen Organoide *in vitro* bei Zugabe bestimmter Medikamente dieselbe Reaktion zeigen wie der Tumor in der Patientin bzw. im Patienten (siehe Kretzschmar, Kap. 3.4).

Auf dem Feld der regenerativen Medizin besteht die Hoffnung, dass humane Organoide in Zukunft auch transplantierbares Gewebe liefern und so dem Mangel an transplantierbaren Organen begegnen könnten. Aus eigenen Stammzellen hergestellte, also autologe, Organoide in Patientinnen und Patienten transplantieren zu können, wäre ein weiterer und großer Schritt hin zur personalisierten Medizin. Dabei könnten zudem eventuell vorhandene Mutationen vorab *in vitro* mit Methoden der

³ Auf [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) waren am 30.06.2020 insgesamt 57 Studien mit dem Schlagwort „Organoid“ gelistet, darunter befanden sich aber auch zahlreiche geplante Studien, die noch nicht mit der Rekrutierung von Teilnehmenden begonnen hatten. 31 Studien waren als rekrutierend angegeben und 6 als abgeschlossen, beendet oder zurückgezogen. Siehe unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/resu?cond=&term=organoid&cntry=&state=&city=&dist=> [30.06.2020].

Genomeditierung korrigiert werden (siehe Teriyapirom/Batista-Rocha/Koo, Kap. 3.3). Eine Alternative wären allogene, also von anderen, gesunden Menschen abstammende, Organoidtransplantate, die vorher auf Immunkompatibilität getestet wurden. Im Vergleich von Organoiden aus adulten Stammzellen mit pluripotenten Stammzellen ist für die regenerative Medizin wichtig, dass Organoide aus adulten Stammzellen genetisch sehr stabil sind. Zudem entsteht hier nur ein Zelltyp (beispielsweise wie oben erwähnt nur epitheliale Zellen) und durch die eingeschränkte zelluläre Plastizität ist eine Entartung unwahrscheinlich. Organoide aus adulten Stammzellen einer Patientin oder eines Patienten sind untereinander sehr homogen, während Organoide aus pluripotenten Stammzellen einer Patientin oder eines Patienten heterogener sein können, wobei auch hier die Standardisierung schnell voranschreitet.

Organoide können auch für toxikologische Tests zur Bewertung der Toxizität und für Medikamentenscreenings in der Medikamentenentwicklung genutzt werden. Für diese Tests werden bisher meist Tiermodelle verwendet. Die Aussagekraft von Organoidtests im Vergleich zu Tierversuchen für die Wirkung von Stoffen wird derzeit erforscht. Das Potenzial von Organoiden, in Zukunft Tierversuche zu ergänzen, wird von manchen Forschenden aber als hoch eingeschätzt (siehe Interview mit Clevers, Kap. 2.2).

2.1.4 Herausforderungen und Weiterentwicklung des Forschungsfeldes

Gegenwärtige Herausforderungen der Organoidforschung bestehen in dem begrenzten Wissen über die biologischen Prozesse der Zelldifferenzierung und Organentstehung, beispielsweise der Zell-Zell-Interaktion und der Rolle von bestimmten Umgebungsfaktoren, die auch die Reproduzierbarkeit der Forschungsergebnisse beeinflussen.⁴ Eine wichtige technische Hürde ist hierbei der Einsatz der dreidimensionalen extrazellulären Matrix. Diese ist derzeit noch nicht vollständig chemisch definiert und kann noch nicht synthetisch hergestellt werden. Im Feld der pluripotenten Stammzellen ist der Prozess der Herstellung von Organoiden immer noch relativ zeit- und materialaufwendig, was die schnelle Herstellung großer Mengen an Organoiden z. B. für großangelegte Studien oder auch den medizinischen Einsatz schwierig macht. Es wird hier über automatisierte Prozesse nachgedacht (Czerniecki et al., 2018).

⁴ Unter Reproduzierbarkeit versteht man, dass bei gleichen experimentellen Bedingungen und Ausgangszellen zuverlässig einander sehr ähnliche Organoide entstehen, die sich in Merkmalen wie Größe, Form, Zellzusammensetzung und Struktur kaum unterscheiden (Huch et al., 2017). Da die Faktoren, die die Organoidentwicklung steuern, noch nicht vollständig bekannt und steuerbar sind, ist die Reproduzierbarkeit derzeit eingeschränkt.