

HIRNORGANOIDE



© CC0 (Robina Weermeijer/unsplash)

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erzeugung dreidimensionaler Gebilde aus menschlichen Stammzellen, die derzeit nur in Teilen Strukturen und funktionelle Merkmale des Gehirns ausbilden – sogenannte Hirnorganoide – haben in den letzten Jahren neue Modellsysteme zur Erforschung der Gehirnentwicklung sowie von neurologischen Krankheiten ermöglicht. Es werden jedoch auch ethische Probleme diskutiert, die sich insbesondere aus der Entwicklung von Bewusstsein und Schmerzwahrnehmung solcher Organoiden in Gewebekultur oder nach deren Transplantation in das Gehirn von Tieren ergeben könnten. Aufgrund der fehlenden Komplexität aktueller und in näherer Zukunft erzeugbarer Hirnorganoide dürften diese Probleme auf absehbare Zeit kaum relevant werden oder zu gesetzgeberischem Handlungsbedarf führen. In Bezug auf mögliche Transplantationen in vorgeburtliche Stadien – und der damit verbundenen Möglichkeit einer weitergehenden Entwicklung und funktionellen Integration menschlicher Zellen in das Tiergehirn – erscheint es dagegen ratsam zu prüfen, ob die derzeitigen Vorschriften zur Beurteilung und Durchführung solcher Forschung ausreichen.

*Hirnorganoide:
Gebilde aus
menschlichen
Stammzellen, die
Teilstrukturen des
Gehirns abbilden*

ÜBERBLICK ZUM THEMA

Durchbrüche zur Erzeugung von Stammzellen aus Körperzellen sowie Verbesserungen, um die Entwicklung von Stammzellen zu Zelltypen des zentralen Nervensystems zu induzieren, haben in den letzten zehn bis fünfzehn Jahren neue Möglichkeiten zur Erforschung der Entwicklung des menschlichen Gehirns und von neurologischen Krankheiten eröffnet. Insbesondere die Herstellung derzeit nur einige Millimeter großer, dreidimensionaler Gebilde im Labor, die Teilstrukturen des Gehirns – mit wichtigen zellulären und molekularen Merkmalen – ausbilden, haben zu diesen Möglichkeiten beigetragen (Kelley & Paşca, 2022). Diese in Zellkulturschalen („in vitro“) aus menschlichen embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) oder über aus Körperzellen generierten, sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) entstehenden Gebilde werden als Hirnorganoide oder neurale bzw. zerebrale Organoide bezeichnet. Dabei können Organoide erhalten werden, die Zelltypen und (Teil-)Strukturen verschiedener Gehirnbereiche ausbilden oder solche, die in dieser Hinsicht nur einzelnen Gehirnregionen ähneln. Erstere entstehen durch reine Selbstorganisationsprozesse, letztere durch Zugabe bestimmter Signalmoleküle. Weiterhin können zusammengesetzte Strukturen durch die Kombination regionenspezifischer Hirnorganoide generiert werden, sogenannte Assembloide. Schließlich können Hirnorganoide für weitere Untersuchungen (z. B. von weiteren Entwicklungsprozessen) in das Gehirn von Tieren (Mäuse, Ratten, Makaken) implantiert werden. In einem kürzlichen Experiment mit jungen Ratten integrierten sich die Organoide strukturell und funktional soweit in Teile des Rattengehirns, dass über die Aktivierung menschlicher Nervenzellen belohnungssuchendes Verhalten der Ratten ausgelöst werden konnte (Revah et al., 2022).

*Hirnorganoide
in vitro oder
transplantiert in Tiere*

Hirnorganoide unterscheiden sich in mehreren wichtigen Punkten vom menschlichen Gehirn. So beträgt ihr Durchmesser nur wenige Millimeter. Zudem weisen sie ca. 40.000mal weniger Zellen auf als das Gehirn mit seinen ca. 100 Milliarden Zellen (Nervenzellen und andere Zelltypen) und enthalten keine Blutgefäße für eine weiterreichende Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen. Des Weiteren fehlen Hirnorganoiden derzeit Merkmale vieler Gehirnregionen (wie bestimmte Organisationsmuster und Verbindungsbahnen) sowie die gesamte Vielfalt der verschiedenen Zelltypen des Gehirns. Sie können deshalb die komplexen Verbindungen zwischen Gehirnregionen und Schaltkreise, die der Informationsverarbeitung im Gehirn zugrunde liegen, nicht abbilden. Schließlich reifen die Zellen in den Organoiden bisher nicht über Stadien hinaus, die sich typischerweise in Gehirnen Neugeborener finden, was ihren Nutzen für die Analyse von Vorgängen des reifen menschlichen Gehirns einschränkt (Kelley & Paşca, 2022; NAS, 2021, S. 28 ff.).

*Limitationen und
wichtige Unterschiede
zum Gehirn*

Dennoch ermöglichen Hirnorganoide bereits heute wichtige Erkenntnisse und Anwendungen (Leopoldina, 2022, S. 21 ff.; NAS, 2021, S. 28 ff.). Hierzu gehören zum einen die Erforschung der normalen menschlichen Hirnentwicklung und neurologischer Krankheiten, insbesondere solcher, die in Tiermodellen nicht adäquat untersucht werden können. So wurden unter Verwendung von iPS-Zellen (z. B. von Patient:innen), die mit neurologischen Krankheiten assoziierte Mutationen trugen, molekulare Mechanismen verschiedener Krankheiten identifiziert.

*Modellsysteme für
Gehirnentwicklung,
neuronalen Krankheiten
und Entwicklung von
Medikamenten*

Zu solchen Krankheiten gehören die schwere idiopathische Autismus-Spektrum-Störung, schwere neurologische Entwicklungsstörungen (z. B. das Timothy-Syndrom) oder neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer. Weiterhin haben Hirnorganoiden entscheidend zum Verständnis beigetragen, wie das Zika-Virus Mikrozephalie bei Säuglingen auslösen kann. Zum anderen bieten Hirnorganoiden ein System sowohl für die Identifizierung von Zielgenen für Behandlungen als auch zur Untersuchung potenzieller Toxine oder Medikamente (NAS, 2021, S. 31). So wurden Hirnorganoiden schon genutzt, um mögliche neue Medikamente für neuropsychiatrische Erkrankungen zu finden, wie die Parkinson- und die Alzheimer-Krankheit (Leopoldina, 2022, S. 26). Hirnorganoiden aus iPS-Zellen verschiedener Patient:innen könnten darüber hinaus Erkenntnisse zur individuellen Wirkungsweise mancher Medikamente liefern.

Die Forschung mit menschlichen Hirnorganoiden kann somit zum Verständnis von und zur Entwicklung von Behandlungsmöglichkeiten für schwere Erkrankungen beitragen. Weiterhin könnte auch die Zahl bestimmter Tierversuche reduziert werden, etwa zur Testung von Substanzen gegen Krankheiten, die sich in Tiermodellen nicht gut nachstellen lassen. Dem gegenüber werden jedoch vor allem in bioethischen Fachkreisen auch einige mögliche ethische Probleme dieser Forschung sowie potenzielle rechtliche Implikationen diskutiert.

Ethische und moralische Fragen

In Bezug auf Experimente mit Hirnorganoiden in Gewebekulturschalen betreffen ethische Fragen insbesondere potenzielle zukünftige Entwicklungen hin zu größeren und strukturell wesentlich komplexeren Hirnorganoiden.¹ Es wird befürchtet, dass diese höhere Stufen von Bewusstsein bzw. Empfindungsfähigkeit ausbilden könnten – bis hin zu Ausprägungen, die nur bei Menschen existieren könnten. Höhere Bewusstseinsstufen umfassen etwa die Selbstwahrnehmung, Fähigkeiten, langfristige Pläne zu entwerfen, oder die subjektive Wahrnehmung von Schmerz bzw. Leid. Allerdings gibt es zum einen kein einheitliches Verständnis von „Bewusstsein“ und es ist unklar, ob bzw. welche Bewusstseinsstufen auf den Menschen beschränkt sind. Zum anderen ist bisher nicht eindeutig geklärt und es gibt unterschiedliche, z. T. umstrittene Theorien dazu (Lenharo, 2023), welche neurobiologische Basis (z. B. in Form neurologischer Schaltkreise) Bewusstsein hat, sowie ob oder wie Bewusstsein neurobiologisch tatsächlich gemessen bzw. vorhergesagt werden kann. Die meisten derzeitigen Methoden zur Bewertung von Bewusstsein oder auch Schmerzwahrnehmung können nicht auf Organoiden angewandt werden, da das Verständnis dieser Fähigkeiten weitgehend von der Beobachtung des Verhaltens von Tieren abhängt (NAS, 2021, S. 35 ff.). Was jedoch – insbesondere aus Studien an Menschen, die Verletzungen in verschiedenen Gehirnregionen erlitten haben – klar scheint, ist, dass die oft spezifisch dem Menschen zugeschriebenen Bewusstseinsstufen von sehr komplex organisierten Gehirnbereichen (wie dem präfrontalen Cortex²) sowie mehreren Gehirnregionen

Hirnorganoiden in vitro – Entwicklung von Bewusstsein?

¹ Darüber hinaus werden ethische Fragen diskutiert, die die angemessene Zustimmung von Spender:innen (wie Patient:innen) von Stammzellen (v. a. iPS-Zellen) für die Erzeugung von Hirnorganoiden und deren Verwendung betreffen (z. B. NAS, 2021, S. 47 ff.). Da sich diese Fragen ganz ähnlich auch für andere Forschungsbereiche stellen und diskutiert werden, wird auf sie hier und im Folgenden nicht näher eingegangen.

² Teil der Großhirnrinde, der sich an der Stirnseite des Gehirns befindet. Diese Struktur ist quasi primatenspezifisch und beim Menschen am größten ausgebildet.

und Verbindungen zwischen ihnen abhängen (Edlow et al., 2021; NAS, 2021, S. 39). Angesichts der derzeitigen Eigenschaften und Limitationen von Hirnorganoiden (s. oben) erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass diese in naher Zukunft ein solches Maß an Komplexität erreichen könnten.

Im Zusammenhang mit Transplantationen menschlicher Hirnorganoiden in das Gehirn von Versuchstieren gibt es zum einen ethische Bedenken bezüglich des Tierwohls. Zum anderen wird befürchtet, Eigenschaften wie insbesondere die subjektive Erfahrung von Schmerz bzw. Leid und das Bewusstsein eines Versuchstiers könnten in einer Weise verändert werden, die es menschenähnlicher machen könnten. Diese Möglichkeit wird besonders für mögliche Transplantationsexperimente in nichtmenschliche Primaten diskutiert. Neben grundsätzlichen Bedenken, dass hierdurch die Natur der Tiere verletzt würde, dürften ihnen mit der Entwicklung „menschlicherer“ Fähigkeiten oder Eigenschaften ein höherer moralischer Status bzw. Schutzpflichten zugeschrieben werden müssen (Leopoldina, 2022, S. 39; NAS, 2021, S. 60 f.). Allerdings scheinen, wie oben dargelegt, höher entwickelte kognitive Funktionen von der Komplexität und funktionellen Architektur des Gehirns abhängig zu sein. Diese beruhen jedoch nicht nur auf dem Erbgut der eingebrachten menschlichen Zellen und dadurch möglicher Entwicklungsprozesse. Sondern sie benötigen in großem Maße auch zeitlich und räumlich passende zelluläre und molekulare Signale umgebender Zellen bzw. Gewebestrukturen, welche die Zelldifferenzierung und Gehirnentwicklung steuern (Kelley & Paşca, 2022). Deshalb gehen Expert:innen unterschiedlicher Disziplinen davon aus, dass die Transplantation heutiger oder in absehbarer Zukunft herstellbarer Hirnorganoiden in das Gehirn von Empfängertieren keine solchen relevanten Veränderungen bewirken können (ISSCR, 2021; Leopoldina, 2022; NAS, 2021). Unsicherer ist die Einschätzung für Transplantationen von Stammzellen bzw. davon abgeleiteter Hirnorganoiden in vorgeburtliche Stadien im Uterus. Hier könnte eine auch funktional stärkere Integration menschlicher Zellen in das Tiergehirn erfolgen (ISSCR, 2021; Leopoldina, 2022, S. 33 f.).

Transplantation von Hirnorganoiden – Tiere mit menschlichen Eigenschaften?

Obwohl nicht strikt mit der Transplantation von Hirnorganoiden vergleichbar, könnten besonders weitgehende Entwicklungs- und Integrationsprozesse durch das Einbringen menschlicher Stammzellen in frühe embryonale Stadien ermöglicht werden – vor allem dann, wenn Embryonen nichthumaner Primaten verwendet würden. Dieses Gebiet der Forschung wird aufgrund der ähnlichen Zielsetzung teilweise zusammen mit der Hirnorganoidforschung behandelt (NAS, 2021).

Basierend auf den oben dargelegten bioethischen Aspekten werden insbesondere zwei Fragenkomplexe zu möglichen rechtlichen und regulatorischen Implikationen diskutiert. Nämlich erstens, ob oder inwieweit moralische Schutzpflichten für Hirnorganoiden gelten sollten, falls diese Formen von Bewusstsein oder Schmerzwahrnehmung entwickeln würden. Und zweitens, wie der Schutz des Tierwohls in Zusammenhang mit der Transplantation solcher Organoiden gewährleistet wird bzw. werden kann. Derzeit scheinen in keinem Land gesetzliche Regelungen speziell zur Forschung bzw. der Nutzung von Hirnorganoiden zu existieren. Es gibt jedoch Leitlinien der Internationalen Gesellschaft für Stammzellforschung (ISSCR, 2021). Darin werden für die Kultivierung neuraler Organoiden in vitro keine spezifischen Aufsichtsprozesse als gerechtfertigt angesehen, da es derzeit

Mögliche rechtliche und regulatorische Fragen

„keine biologischen Hinweise auf die Möglichkeit bedenklicher Eigenschaften [...] wie beispielsweise Bewusstsein oder Schmerzwahrnehmung“ bei solchen Organoiden gibt. Für die Übertragung humaner Stammzellen oder davon abgeleiteter neuraler Strukturen in das Gehirn von Tieren nach der Geburt wird eine (in den meisten Ländern existierende) institutionelle Begutachtung durch Gremien, die jedoch Expertise „im Bereich Stammzell- oder Entwicklungsbiologie“ haben sollten, als notwendig erachtet. Für Transplantationen in nichtmenschliche Föten im Uterus wird dagegen ein (nicht näher ausgeführter) „spezifischer wissenschaftlicher und ethischer Aufsichtsprozess“ empfohlen, der in Übereinstimmung mit den lokalen Gesetzen und Richtlinien stattfinden muss. Bei Experimenten mit nichthumanen Primaten sollen „große und kleine Affenarten [... z. B. Schimpansen, Gorillas, Orang-Utans, Gibbons ...] ausgeschlossen werden“ (ISSCR, 2021). In Österreich sind Versuche an solchen Affen durch das Tierversuchsgesetz verboten und andere nichthumane Primaten (z. B. Makaken) dürfen nur unter besonders restriktiven Voraussetzungen zu bestimmten Versuchszwecken herangezogen werden.

RELEVANZ DES THEMAS FÜR DAS PARLAMENT UND FÜR ÖSTERREICH

In Österreich wird weltweit anerkannte Forschung zu Hirnorganoiden am Institut für molekulare Biotechnologie (IMBA) der ÖAW durchgeführt³ und erste österreichische Start-up-Unternehmen nutzen die Technologie zur Entwicklung von Medikamenten.⁴ Solche Organoiden dürften auf längere Zeit nicht den Grad an struktureller und funktioneller Komplexität erreichen können, welcher zu den diskutierten ethischen Problemen führen könnte. Entsprechend ergibt sich, zumindest auf absehbare Zeit, kein regulatorischer Handlungsbedarf. Dies gilt in ähnlicher Weise für die potenziellen Entwicklungen, die in Zusammenhang mit Transplantationen von Hirnorganoiden in das Gehirn von Versuchstieren (nach der Geburt) diskutiert werden. In Bezug auf mögliche Transplantationen in Tierembryonen bzw. -föten im Uterus, insbesondere von nichthumanen Primaten, scheint es jedoch ratsam zu prüfen, ob Vorschriften dazu im Allgemeinen und zur nötigen Expertise interdisziplinärer Ethikkommissionen im Besonderen ausreichend sind.

VORSCHLAG WEITERES VORGEHEN

Die Prüfung von Vorschriften sowie ggf. eines gesetzgeberischen Handlungsbedarfs bzgl. Transplantationen von Hirnorganoiden in Tierembryonen oder -föten dürfte den Austausch zwischen Rechtsexpert:innen, Vertreter:innen unterschiedlicher wissenschaftlicher Disziplinen (einschließlich der Stammzellforschung, der vergleichenden Neurobiologie und Gehirnforschung) sowie dem Parlament erfordern. Darüber hinaus könnte überlegt werden, einen ähnlichen Prozess für

³ Dazu gehören Pionierarbeiten (Lancaster et al. 2013) sowie aktuelle Forschung (z. B. Eichmüller et al., 2022; Krenn et al., 2021).

⁴ Z. B. aheadbio.com; norganoid.com.

das Einbringen von menschlichen Stammzellen oder neuronalen Zellen in frühe embryonale Stadien von Tieren aufzusetzen oder in die entsprechenden Aktivitäten zur Transplantation von Hirnorganoiden mit einzubeziehen.

ZITIERTE LITERATUR

- Edlow, B. L., et al. (2021). Recovery from disorders of consciousness: Mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nature Reviews. Neurology*, 17(3), 135–156. doi.org/10.1038/s41582-020-00428-x.
- Eichmüller, O. L., et al. (2022). Amplification of human interneuron progenitors promotes brain tumors and neurological defects. *Science (New York, N.Y.)*, 375(6579), eabf5546. doi.org/10.1126/science.abf5546.
- ISSCR (2021). *ISSCR Guidelines für Stammzellforschung und klinische Translation*. Version 1.1, Mai 2021; dtsh. Übersetzung, Januar 2022. static1.squarespace.com/static/611faaa8fee682525ee16489/t/62ed6a174729ce4782a9a4f0/1659726359925/isscr_germanguidelinesgerman_final.pdf.
- Kelley, K. W., & Pasca, S. P. (2022). Human brain organogenesis: Toward a cellular understanding of development and disease. *Cell*, 185(1), 42–61. doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.003.
- Krenn, V., et al. (2021). Organoid modeling of Zika and herpes simplex virus 1 infections reveals virus-specific responses leading to microcephaly. *Cell Stem Cell*, 28(8), 1362–1379.e7. doi.org/10.1016/j.stem.2021.03.004.
- Lancaster, M. A., et al. (2013). Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature*, 501(7467), 373–379. doi.org/10.1038/nature12517.
- Lenharo, M. (2023). Consciousness theory slammed as ‘pseudoscience’ – sparking uproar. *Nature*. Advance online publication. doi.org/10.1038/d41586-023-02971-1.
- Leopoldina (2022). *Hirnorganoid: Modellsysteme des menschlichen Gehirns: Stellungnahme*. Stellungnahme, Oktober 2022. levana.leopoldina.org/receive/leopoldina_mods_00514 doi.org/10.26164/leopoldina_03_00514.
- NAS (2021). *The emerging field of human neural organoids, transplants, and chimeras: Science, ethics, and governance*. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington, DC: The National Academies Press. doi.org/10.17226/26078.
- Revah, O., et al. (2022). Maturation and circuit integration of transplanted human cortical organoids. *Nature*, 610(7931), 319–326. doi.org/10.1038/s41586-022-05277-w.