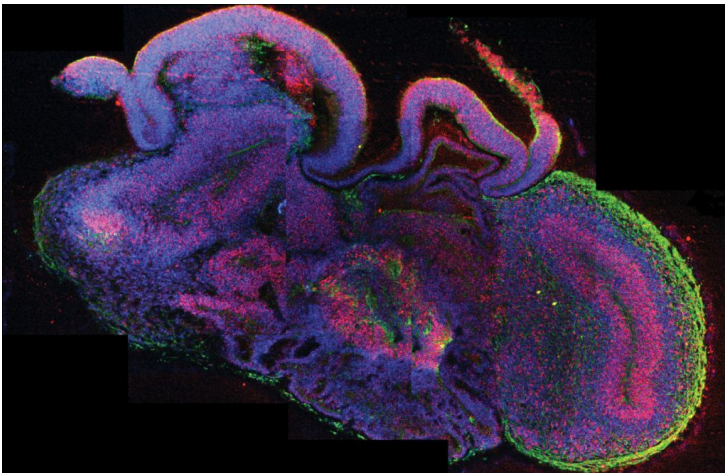


Große Schritte, wenige Millimeter



Am IMBA, dem Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, startete vor sieben Jahren ein Forschungsprozess, der die Gehirnforschung maßgeblich voranbrachte ? und gleichzeitig eine Diskussion über Alternativen zu Tierversuchen und deren Übertragbarkeit von weniger komplexen Konstrukten und Organismen auf den Menschen auslöste. Das ist auch interessant für den Kampf gegen SARS-Cov-2.

Würde man sich nur auf den eigenen visuellen Sinn verlassen, könnte der erste Blick wohl nicht überzeugen: Ein leicht gräulicher Haufen, etwa so groß wie ein Fingernagel, schwimmt in einer wässrigen Lösung. Ein wenig wie ein Schwimmreifen auf hoher See, der Horizont die Grenzen der Petrischale. Doch was vielleicht unspektakulär aussieht, wird sofort aufgewertet, wenn man versteht, was dieser ?Zellhaufen? eigentlich ist: Mit einem sogenannten [Organoid](#) kann die Entwicklung eines menschlichen Gehirns ungefähr bis zur 22. Schwangerschaftswoche nachvollzogen werden. Etwa eine Million Zellen zählt der Organoid zu dieser Zeit. Mit der Komplexität eines menschlichen Embryos kann er dabei nicht mithalten ? immerhin beginnt ein Embryo schon an Tag 42 neuronale Zellen zu bilden, die sich dann langsam auf verschiedene Gehirnareale ausbreiten und miteinander verbinden; ein ausgewachsenes Gehirn hat rund 86 Milliarden Nervenzellen, jede einzelne 7000 Verzweigungen. Für die Forschung kommt der neue Einsatz der Organoid für viele trotzdem einem Quantensprung nah.

Ein paar Tausen iPS-Zellen für ein Organoid

Es ist ein recht schmaler Raum, in dem bei rund 37 °C in mehreren Schränken die dreidimensionalen Konstrukte aufbewahrt werden. Sich um sie zu kümmern ist aufwendig: Jeden Tag müssen die Schalen geschüttelt werden, damit die Zellen mehr Sauerstoff bekommen. Zwei Mal in der Woche muss auch das Nährmedium getauscht werden. Will man ein neues Organoid kreieren, nimmt man ein paar Tausend iPS-Zellen (also menschliche Stammzellen aus Blut oder Haut, die zu anderen Zellen umprogrammiert werden können) und gibt sie in eine Zellsuspension. Dort fallen sie auf den Boden und beginnen eine Art Klumpen zu bilden, aus dem sich später neuronale Stammzellen und daraus wiederum Nervenzellen bilden. Die ersten Stunden und Tage im Leben eines Organoids.

Jürgen Knoblich und die Pioniere des IMBA

Jürgen Knoblich gilt als einer der Pioniere in der Organoidforschung. 2013 schaffte er es mit seinem Team am [IMBA, dem Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften](#), zum ersten Mal weltweit dreidimensionale Gehirnmodelle aus menschlichen iPS-Zellen wachsen zu lassen. Davon konnte man mit einer anderen Methode zwar adulte Stammzellen verwenden, es funktionierte jedoch nicht mit Organen, die sich nicht regenerieren können ? sprich, Organen wie dem menschlichen Gehirn.



Jürgen Knoblich ist ein Pionier der Organoidforschung. ©IMBA/Michael Sazal

Nur bis zu vier Millimeter groß bilden die Organoide am IMBA den Aufbau eines menschlichen Gehirns dennoch erstaunlich gut ab. Auch Gehirnstrukturen wie die Großhirnrinde, die äußere, mit Neuronen durchzogene Hirnschicht, können nachgebildet werden, Krankheiten wie Epilepsie oder Schizophrenie in Teilen abgebildet und die Wirksamkeit von Medikamenten getestet werden. Auch konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, wie Viren Fehlbildungen im Gehirn auslösen. Vor kurzem wurde an Blutgefäß-Organoiden auch ein Wirkstoff getestet, der gegen den SARS-Cov-2 Virus wirksam sein könnte. Ein internationales Forschungsteam zeigte [wie der Erreger Blutgefäß- und Nieren-Organoide befällt](#) und wie sich dieser Befall mit dem Wirkstoff auf Basis des Enzyms ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) bremsen ließ.

"Zellklumpen" von menschlichen Gehirn noch weit entfernt

Von einem menschlichen Gehirn sind diese Zellklumpen dennoch weit entfernt. Das betont sowohl Jürgen Knoblich wie auch die Mitarbeiter am IMBA im gleichen Atemzug, in dem sie "Organoid" sagen. Vorteile gegenüber Tiermodellen können sie aber trotzdem haben. Ein Beispiel: Nimmt man Stammzellen von Patienten mit Mikrozephalie, deren Kopf und Gehirn aufgrund einer Fehlentwicklung eine vergleichsweise geringe Größe aufweist, und generiert daraus Gehirnorganoiden, dann sieht man bei ihnen auch einen Phänotyp der Krankheit – sprich, ein sichtbares Erscheinungsbild dieser Fehlentwicklung.

Knock-out-Mäuse mit einer Mutation für Mikrozephalie, haben jedoch ein gleich großes Gehirn. "Das hat uns gezeigt, dass es viele Besonderheiten des menschlichen Gehirns gibt, die wir so im Mäusegehirn nicht sehen können", sagt Stammzellforscherin Nina Corsini, eine Mitarbeiterin im Knoblich-Lab. Eine mögliche Erklärung: Die Entwicklung im Mausgehirn geht schnell voran, da die gesamte Tragezeit nur 21 Tage beträgt. In Menschen dauert die Schwangerschaft bekanntlich viel länger, das heißt, dass sich auch mehr Zellen ausdifferenzieren und solche Effekte viel mehr zum Tragen kommen.

Vor- und Nachteile der Organoidforschung

Die im IMBA entwickelte Technologie wird heute bereits weltweit in Laboren angewendet. Neben Gehirnorganoiden lassen sich mittlerweile auch solche für Darm, Herzgewebe oder sogar eigens für Tumore herstellen. Eine Limitation haben sie alle: ihre Größe. Will man Gehirnorganoiden etwa über die 22 Wochen hinaus beobachten, beginnen die Zellen im Inneren des Konstrukts zu sterben, weil die notwendige Sauerstoffzufuhr aufgrund fehlender Blutgefäße fehlt. Spätere Stadien der Gehirnentwicklung können deshalb teilweise nicht mehr beobachtet werden. Zwar gebe es schon Versuche, künstliche Blutgefäße in die Gehirnorganoiden einzuwachsen zu lassen, noch gelte es aber viele Hürden zu überwinden, so Corsini. Generell ist man bei Versuchen [verschiedene Organoidsysteme miteinander interagieren](#) zu lassen [erst am Anfang](#). Bei manchen Strukturen wie dem Immunsystem ist es praktisch unmöglich.

Für die Forschung am IMBA heißt das im Moment deshalb, dass meist nur eine Gehirnregion betrachtet wird. Aber es laufen bereits Projekte, in denen das Zusammenspiel verschiedener Bereiche untersucht wird. Um einzelne Regionen auszdifferenzieren und den Organoiden sozusagen eine Richtung vorzugeben, werden verschiedene Faktoren zugegeben. Moleküle die wiederum aus Forschung mit Mäusen bekannt sind. Auch gleicht kein Organoid dem zweiten, eine Variabilität, die eine weitere Begrenzung darstellt – und ein weiterer Grund, [wieso dieses Forschungsfeld noch weit davon entfernt ist](#), Mäuse, also jene Versuchstiere, die in der Hirnforschung am meisten zum Einsatz kommen, komplett zu ersetzen. Aber auch hier sind Lösungsansätze in Sicht: Ein Forschungsteam in Mailand publizierte Anfang März dieses Jahres ein Paper, für das sie standardisierte und somit wissenschaftlich

vergleichbare Pankreas-Organoiden herstellen.

Tierversuche werden durch in-vitro reduziert

Der Großteil der Experimente in der Organoidforschung am IMBA und anderen Instituten, basiert auf bereits publizierter Maus-Literatur. Hat man eine Hypothese, die auf der Forschung mit den Organoiden beruht, müsse man stets auch untersuchen, wie sich dieselbe Krankheit oder Mutation in Mäusen entwickelt, heißt es hier am Institut. Denn im Gegensatz zu den Organoiden ermöglicht ein Tierversuch die Untersuchung im Zusammenspiel der verschiedenen zusammenhängenden Organsysteme. Bei der Entwicklung eines Medikaments zum Beispiel, muss derzeit der Wirkstoff am Ende immer noch einmal im Tier getestet werden, bevor er in den Mensch gelangen darf.

Auf gewisse Weise schafft es die Organoidforschung aber trotzdem, die Anzahl an Mäusen in Tierversuchen zu reduzieren: Denn alles was vor diesem Schritt passiert ? von ersten Beobachtungen hin zur Hypothese ? wird hier in-vitro gemacht. Ein kleiner Schritt, um unser Gehirn besser zu verstehen ? das Organ, das uns wohl am meisten fasziniert und das wir gleichzeitig am wenigsten gut kennen.

Diese Recherche wurde im Rahmen des Stipendiums Forschung & Journalismus der Österreichischen Akademie der Wissenschaften an Katharina Kropshofer, freischaffende Wissenschaftsjournalistin, gefördert.