



Fallbeispiel Bio-IT-Innovationen

Dr. Andreas Kurtz, Dr. Antonie Fuhr, Prof. Dr. Heiko Zimmermann
Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT, Berlin

Kontakt: andreas.kurtz@ibmt.fraunhofer.de
Datum: September 2020

Im Auftrag der Geschäftsstelle des

HIGHTECH FORUM

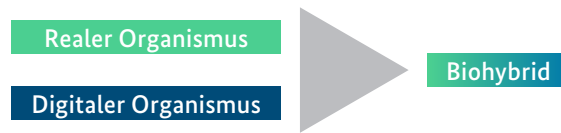
Inhaltsverzeichnis

Kurzexpertise Fallbeispiel BioIT Innovationen	3
Personalisierte Biohybride	3
Neuronale Biohybride	4
Anwendungsvarianten	5
Status und Voraussetzungen	5
Verwendete Literatur	6

Kurzexpertise Fallbeispiel BioIT Innovationen

Informationstechnologien dienen nicht allein der Verwaltung biologischer Daten und Forschungsergebnisse, sondern werden gestaltende Elemente in den Biowissenschaften und der Medizin. Beide Domänen existieren noch weitgehend unabhängig voneinander.

Mit Biohybriden schlagen wir ein Konzept vor, das als Brücke zwischen der biologischen und der Cyberdomäne nutzbar ist. Der Begriff „Biohybrid“ soll dabei die Dualität zwischen einem realen biologischen System und seinem digitalen Zwilling beschreiben.



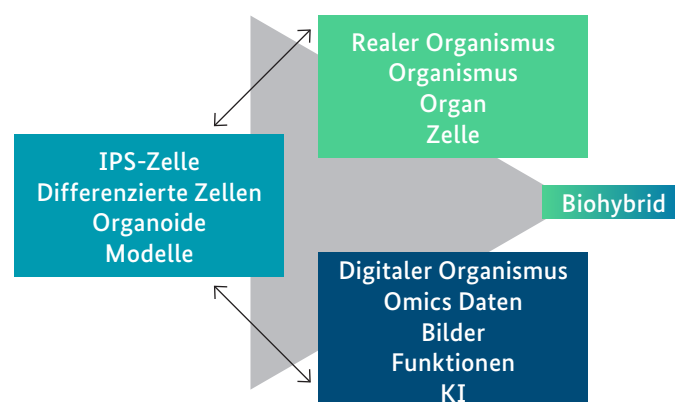
Die Biomedizin wird mit einer enormen Flut von Daten konfrontiert, die verschiedenen biologischen Gegenständen zugeordnet werden. Biohybride sind geeignet, diese großen und diversen digitalen Informationen sinnvoll in biologische Systeme zu integrieren, zu verifizieren und über ein Anwenderorientiertes Interface interaktiv nutzbar zu machen. Der digitale Teil des Biohybrids wird dadurch zum Zwilling des biologischen Systems.

Ein digitaler Zwilling (Avatar¹) eines Organismus, eines Organs oder einer Zelle könnte darin ablaufende Prozesse abbilden und erfassen. Avatare könnten modelliert, gezielt verändert, neu arrangiert und erweitert werden. Für jede Person, jedes Organ, jede Zelle einen Avatar zu programmieren erfordert neben dem Avatar ein biologisches Pendant, an dem die digitalen Modelle getestet, validiert und systemische Zusammenhänge generiert werden. Für die Verifizierung digitaler Modelle muss (lernende) künstliche Intelligenz (KI) in die digitalen Informationsspeicher des Avatars aufgenommen werden, so dass der Avatar in immer größerer Ähnlichkeit und Detailtreue sein biologisches Pendant darzustellen vermag. Idealerweise ist das biologische Pendant des Avatars der Organismus selbst, der jedoch (gerade beim Menschen) kein geeignetes Versuchsobjekt darstellt. Durch Induktion von Zellen des Organismus in pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen)² kann aber ein solches Pendant geschaffen werden, das sich für wiederholte experimentelle Eingriffe eignet.

Organismen sind aus Zellen mit genetisch und epigenetisch kodierten Funktionen zusammengesetzt. Die Manipulation der genetischen/epigenetischen Kodierung erlaubt die Kreation von Zellen oder Organismen mit gewünschten teils sogar völlig neuen Eigenschaften. Biohybride reflektieren diese Iterationen in realen Zellen und als digitale Simulation; wie Zellen zu Organismen, können daher auch ihre Biohybride zusammengesetzt werden. Es ist nachvollziehbar, dass durch die Verbindung von genetischen mit digitalen Informationsträgern eine enorme Datendichte und eine praktisch unlimitierte Gestaltungsmöglichkeit des Biohybrids entwickelbar wäre

Personalisierte Biohybride

Informationen und Daten für digitale Simulationen werden von Zellen, Geweben und Personen gewonnen und in Datenbanken zusammengeführt. KI kann die massiven und diversen Datenmengen sinnvoll verarbeiten und den Biohybrid iterativ perfektionieren. In der Humanmedizin würden Biohybride aus Informationen von Personen etabliert, die vor allem aus der medizinischen Praxis und Forschung kommen. Humane iPS-Zellen, als biologische Zwillinge ihres Spenders in einem noch nicht ausgeprägten Stadium, und daraus differenzierte verschiedenste Zellen, Gewebe und Organoide³, sind notwendige Werkzeuge, um den Spender biologisch und virtuell nachzubauen. Der Biohybrid fusioniert diese Dynamik.



Biohybrid: Integration von Daten eines konkreten Spenders, seinen Zellen, und dessen Avatar. Der Biohybrid ist veränderbar, wenn sich eine Komponente ändert. Praktisch könnte der Aufbau von personalisierten Biohybriden in zunehmend komplexeren Stufen erfolgen, die den Aufbau des Organismus widerspiegeln (ausgehend von einzelnen Zellen, über Gewebe, Organe bis zum Organismus). Um Biohybride für ein Organ zu generieren, könnten humane iPS-abgeleitete Organoiden von hoher Komplexität genutzt werden (die es beispielsweise bereits für die Niere, Pankreas oder Darm gibt); selbst der entstehende Mensch als früher Embryo wäre aus iPS-zellabgeleiteten Organoiden, sogenannten Gastruloiden, bereits modellierbar.

Technologische Bedingungen: Entscheidend für die Funktion des Avatars als digitales Element des Biohybrids ist dessen Verifizierung in seinem biologischen Element. Dazu gehört, dass Organoiden aus iPS-Zellen im Labor an die Realität – das Organ des Spenders als realer Zwilling – angepasst werden. Der Prozess der Generierung von iPS-Zellen, der Expansion, der Differenzierung in Organoiden verschiedener Organe muss daher als zuverlässiger und skalierbarer Prozess etabliert werden. Die Meisterung der notwendigen technischen Prozesse ist Voraussetzung, um Organe oder Organismen mit gewollten Eigenschaften zu konstruieren. Die Nutzung von KI für den Herstellungsprozess biologischer Teile des Biohybrids ermöglicht die direkte Interaktion von Produktion und Biohybrid.

Neuronale Biohybride

Um reflektorische, sensorische, kognitive oder mentale Prozesse in Biohybriden zu erfassen und nutzbar zu machen, sind biologische Modelle des Gehirns erforderlich. Wir postulieren, dass komplexe Hirnorganoiden neben physiologischen auch darauf aufbauende kognitive Konzepte modellieren. Dann könnte beispielsweise untersucht werden, welche kognitiven Konsequenzen individuelle molekulare Expressionen, oder Drogeneffekte haben. Praktisch könnten selektive Stimulierung und Impulsenkung sensorische Reflexe in Hirnorganoiden nachbilden (Beispiele wären anfangs optische, olfaktorische oder akustische Erkennungsmuster, bis hin zum Pawlow'schen Reflex in ‚der Petrischale‘). Solche Ansätze können nur dann erfolgreich sein, wenn Signale in Hirnorganoiden gegeben und Daten ausgelesen werden können, die mit Daten der realen Person assoziiert werden. Ihre Modellierung im Avatar bildet die Grundlage für einen neuronalen Biohybrid, der individuelle Reflexe und Kognition simuliert.

Technisch bilden sich Hirnorganoiden spontan aus iPS-Zellen unter entsprechenden Kultivierungsbedingungen im Labor. Die Morphogenese ist mindestens zum Teil entwicklungs-genetisch programmiert. Durch die Anwendung und Entwicklung neuer Technologien wie Bioprinting oder Mikromanipulation könnte diese Morphogenese gesteuert werden. Ebenso könnte das Training der Organoiden über genetische, optogenetische und kontaktlose Sensoren und Effektoren gelenkt werden. Daten können über Nanodevices, Nanosensors und entsprechende Netzwerke (Internet of Nanosensors) abgegriffen werden, die direkt mit dem Biohybrid interagieren. Alternative Konzepte verfolgen die direkte Interaktion von Neuronen mit elektronischen Schaltkreisen. Letztlich könnte der kognitiv trainierte biologische Organoid selbst Teil des digitalen Avatars innerhalb des Biohybrids sein.

Weitergedacht können spezielle Biohybride für definierte kognitive Prozesse, Emotionen, Lernprozesse usw. etabliert und immer komplexer kombiniert werden. Die enormen Speicher- und Vernetzungskapazitäten (humaner) Neuronen in Hirnorganoiden ermöglichen weitere Verwendungen etwa bei der Speicherung analoger Daten, der Integration humaner Komponenten in KI Entscheidungsprozesse, oder bei der Mustererkennung in multiplen sensorischen Stimuli. Die Kombination kognitiver oder sensorischer Biohybride ist auch mit solchen von Organen, Mikroorganismen etc. denkbar, wodurch völlig neue Anwendungen entstünden.

Es ist anzunehmen, dass Netzwerke von Biohybriden und ‚Internet of Biohybrids‘ Applikationen entwickelt werden, die mittels der jeweiligen digitalen Avatare realisiert werden könnten.

Die Entwicklung sowie die Arbeit mit Biohybriden fordern existierende ethische, gesellschaftliche und regulatorische Rahmenbedingungen heraus. Diese hängen etwa mit Autonomie, Daten- und Privatsphärenschutz, mit neuen Möglichkeiten der Herstellung von Organismen, der sinnvollen Beteiligung und Kontrolle durch reale Personen, und gesellschaftliche Mitsprachemöglichkeiten zusammen.

Anwendungsvarianten

- **Biomedizin:** Biohybride Modellierungen und Antizipation von Krankheiten und Therapievarianten; Vermeidung von Tierversuchen in der Präklinik; ‚Smart‘ personalisierte Gesundheitsberater durch Verbindung mit einer Vielzahl von Knoten (tragbare Sensoren, autonome Lab-on-Chip (Internet of Things) Devices, die selektierte Analyte in Körperausscheidungen messen und Daten zu Ärzten senden, die den Biohybrid modulieren); Ganzheitliche Behandlungen durch Konsultation mit professionellem Avatar
- **Lehre:** Individuell anpassbare Biohybride für Lehre durch spielerische und lernende Interaktion mit anonymen Biohybriden; Modellierung von Evolution
- **Ethik:** Untersuchung der Möglichkeit der personalisierten Beteiligung an ethischen Entscheidungen durch das ergänzende Votum eines digitalen Stellvertreters, Erweiterung des ethischen Diskurses im Bereich „digital ethics“
- **Datenverifizierung:** Filtern von korrekten und falschen Daten durch KI-gestützte Biohybrid
- **Internet of (Nano)things:** Interface mit IoNT, modulare Biohybride digitalisieren sensorische Interaktionen; Konstruktion Nanothings oder Bots für Kommunikation mit Biohybriden (z.B. für das Auffinden von Viren, Kontaminationen)
- **Externe Intaktionen:** mit Maschinen, KI-Systemen, Sensoren oder Biohybriden anderer Personen

Status und Voraussetzungen

- **Innovationssystemaufstellung für BioIT in Deutschland**
 - Innerhalb der globalen Konkurrenz in dieser Technologie kann eine führende Rolle eingenommen werden, wenn die Innovativität an ethische Standards gebunden wird. Dieser Weg wird im Bereich der KI bereits vorgezeichnet ⁴ und würde die weltweite Akzeptanz solcher BIO-IT-Systeme aus Deutschland und Europa wegen ihrer Vertrauenswürdigkeit steigern.
 - Europa hat über die IMI seit 2016 eine humane iPS-Zellbank aufgebaut, die mittlerweile mit über 900 iPS-Zelllinien die größte in Europa ist (European Bank for iPS-Cells; EBiSC). Diese Banken bestehen sowohl aus der Sammlung menschlicher iPS-Zellen (die nicht in Form von Stammzellen gespendet wurden, sondern erst nach der Spende in den Zustand der Pluripotenz überführt wurden), als auch aus umfassenden IT-Systemen für die Verwaltung dieser Banken. Die mit iPS-Zellen assoziierten Daten sind in der human pluripotent stem cell registry (hPSCreg) gespeichert, einer seit 2007 von der EU geförderten weltweit agierenden Datenbank für pluripotente Stammzellen mit momentan über 5000 registrierten Zelllinien. Die zellorientierte Datenplattform CellFinder, die 2008 durch die DFG etabliert wurde, kann modellhaft Informationen über alle Zellen eines Organismus systematisch speichern, zuordnen und als virtuellen Körper (body browser) darstellen.
 - Weltweit (einschl. Deutschland) sind Projekte hervorzuheben, die durch molekulare Analyse jeder einzelnen Zelle des menschlichen Körpers einen humanen Zellatlas konstruieren. Ultimativ soll der Atlas genutzt werden, um die Auswirkungen molekularer Veränderungen in Zellen zu modellieren und Krankheiten dadurch besser zu verstehen und behandeln zu können.
- **Neue ethische und sicherheitstechnische Überlegungen**
 - Etablierung von Beteiligungsstrategien von Personen an ihrem Biohybrid
 - Kontinuierliche Anpassung der GDPR als internationaler Goldstandard
 - Kognitionsfähige Organoide müssen sicherheitstechnisch geprüft werden
 - Einsatz von Biohybriden für die Überprüfung von Daten, Identifizierung von falschen Daten in der Biomedizinischen Forschung
 - Interaktion der Person mit Avatar/Biohybrid erfolgt über Interfaces und Portale – Bedingungen müssen evaluiert werden
- **regulatorische und politische Erfordernisse**
 - Behörde zur Kontrolle von personalisierten Avataren / Biohybriden; treuhänderische Datenrücklage, die erst aufgeschlüsselt werden, wenn Verdacht auf Diskrepanzen auftritt; Tracking von Risikoereignissen
 - Institution zur Integration von Tierversuchsdaten um Tierversuche zu ersetzen
 - Etablierung einer Institution, die die Rolle eines Netzwerks zwischen den verschiedenen beteiligten Einrichtungen spielt (während sie die entsprechenden Gesetze durchsetzt), indem sie Input aus der Forschungs-Community bzw. aus der öffentlichen Debatte aufgreift und dabei mögliche Risiken aber auch gesellschaftliche Bedürfnisse antizipiert und verarbeitet
 - Ergänzung bestehender relevanter Institutionen (z.B. BfARM, PEI, RKI, BfR, BSI)

6 Verwendete Literatur

- 1 Avatar meint hier einen digitalen, virtuellen Zwilling einer realen biologischen Entität (Zelle, Organ, Organismus). Ursprünglich ist ein Avatar eine Kunstfigur in der virtuellen Welt. Das Sanskrit Wort avatara bezeichnet einen Gott der indischen Mythologie, der in menschlicher Gestalt zu uns Menschen herabsteigt.
- 2 Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) sind durch Reprogrammierung in ihren Embryonalzustand zurückversetzte Zellen des Körpers, die wiederum alle Zellen des Organismus neu formen können. Sie sind genetisch Zwillinge des Spenderorganismus, im Labor unendlich skalierbar, genetisch und anderweitig modifizierbar und im Gegensatz zum Ausgangsorganismus unsterblich.
- 3 Organoide sind miniaturisierte, im Labor kultivierte Organe, die wichtige Funktionseinheiten realistisch ausbilden.
- 4 Siehe: The European Commission's High-Level Expert Group on Artificial Intelligence, Draft Ethics Guidelines for Trustworthy AI, Brussels, 18 December 2018