



PRESSE- MITTEILUNG

ERLANGEN, 07. FEBRUAR 2023

Ein tieferes Verständnis dafür, wie Tumorzellen auf eine Be-handlung reagieren, ist entscheidend für die Verbesserung der Wirksamkeit von Therapien für Krankheiten wie Krebs. Forscher des Max-Planck-Instituts für die Physik des Lichts (MPL) haben herausgefunden, wie physikalische Wechselwir-kungen zwischen Zellen behandlungsresistenten Zellen verhelfen in Tumoren zu überleben, obwohl sie langsamer wachsen als nicht-resistente Zellen.

Mutationen, die zu Medikamentenresistenzen führen, sind eine große Herausforderung für die moderne Antibiotika- und Krebstherapie. Es gibt aber auch eine gute Nachricht: Dieselben Mutationen, die z. B. Krebszellen gegen eine Behandlung resistent machen, verschaffen ihnen oft einen evolutionären Nachteil gegenüber nicht mutierten Zellen. Sie bezahlen für die Fähigkeit, einer Behandlung zu widerstehen, mit einer Verringerung ihrer Wachstumsrate. Diese so genannten Fitnesskosten können dazu führen, dass eine Zellpopulation durch natürliche Auslese bereinigt wird: Die mutierten Zellen wachsen langsamer und werden verdrängt. Diese mutierten Zellen können jedoch erneut mutieren und ihren Nachteil in einer so genannten evolutionären Rettung ausgleichen. Wie genau diese Prozesse ablaufen, bleibt unklar, da es schwierig ist, die mutierten Zellen in Raum und Zeit zu verfolgen.

Bei dieser ungeklärten Frage setzt ein Forscherteam um die MPL-Wissenschaftler Serhii Aif, Nico Appold und Forschungsgruppenleiter Jona Kayser an. In einer kürzlich in Nature Communications veröffentlichten Arbeit, für die sie mit Lucas Kampman und Oskar Hallatschek von der University of California, Berkeley, kooperiert haben, nutzten sie expandierende Hefekolonien, die mit fluoreszenzgekoppelten synthetischen Mutationen ausgestattet waren. Mithilfe dieser fluoreszierenden Mutationen konnten sie die gesamte evolutionäre Entwicklung von Tausenden von resistenten Linien verfolgen und so

Wie die Physik die Ent- wicklung der Arzneimit- telresistenz verändert



MPL-Forscher Serhii Aif, Gruppenleiter Jona Kayser und Nico Appold.

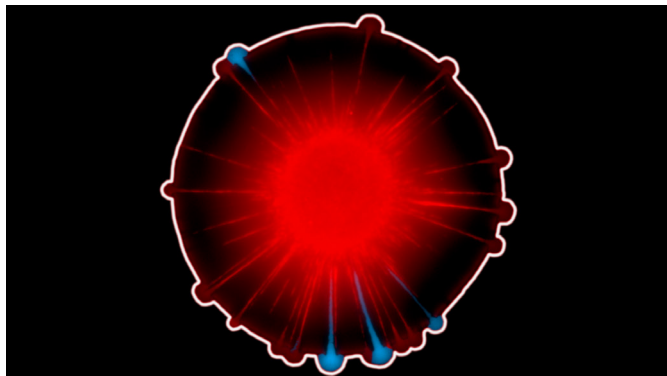
© MPL Max Kruse

neue Erkenntnisse über die Entwicklung arzneimittelresistenter mutierter Zelllinien gewinnen. Die meisten Formen von Krebsgeschwüren manifestieren sich als dichte Zellpopulationen. In jüngeren Forschungsergebnissen, unter anderem von Jona Kayser, konnte nachgewiesen/gezeigt werden, dass hier oftmals die Kraft der natürlichen Selektion um mehrere Größenordnungen verringert ist und langsam wachsende resistente Mutanten nicht aussortiert werden. Da die Mutanten mit größerer Wahrscheinlichkeit länger überleben, haben sie auch eine höhere Chance, durch eine zweite Mutation „gerettet“ zu werden. Wie genau sich diese Effekte auswirken, war bisher nicht bekannt.

Mechanische Wechselwirkungen und natürliche Selektion im Gleichgewicht

In der Studie führte das Team ein Modellsystem mit radial wachsenden 2D-Kolonien ein, die aus genetisch modifizierten Hefezellen bestehen. So konnten die Forscher dichte Populationen mit Kontrolle über Variablen wie die Mutationsrate und die Fitnesskosten der Resistenz untersuchen. Die langsamer wachsenden resistenten Hefezellen wurden rot fluoreszierend kultiviert. Sie konnten in einem von den Forschern gesteuerten Tempo erneut mutieren, wodurch sie die Fitnesskosten kompensierten. In dem Moment, in dem die sie ihren evolutiven Nachteil verloren haben, änderte sich ihre Fluoreszenz in Cyan. Serhii Aif et. al. kamen zu dem überraschenden Ergebnis, dass in wachsenden Populationen die mechanischen Wechselwir-

kungen zwischen den Zellen als Gegengewicht zum evolutionären Selektionsprozess wirken können. Normalerweise würde die natürliche Selektion dazu führen, dass die mutierten, langsam wachsenden Zellen von den schneller wachsenden, nicht mutierten Zellen verdrängt werden. Stattdessen kann durch die physikalischen Wechselwirkungen ein Gleichgewicht entstehen. Dieses Gleichgewicht bezeichnen die Forscher als Inflations-Selektions-Gleichgewicht: Es ermöglicht resistenten Populationen an der Wachstumsfront einer Kolonie – dem äußeren Rand einer Population, an dem Wachstum stattfindet –, ihre Größe im Gleichgewicht zu halten, während die Kolonie expandiert. Gleichzeitig erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass die resistenten Zellen erneut mutieren. Beginnen diese zweifach mutierten Zellen sich auszubreiten, ist ein Therapieversagen wahrscheinlich.



Eine radial wachsende 2D-Hefekolonie. Die mutierten Zellen sind in roter Fluoreszenz dargestellt und die Zellen mit einer zweiten Mutation in Cyan.

Die Wirkung der zweifachmutierten Zellen auf das Therapieversagen tritt jedoch nur verzögert ein. Die roten Mutanten überleben aufgrund des Inflations-Selektion-Gleichgewichts länger, können aber letztlich nicht so sehr wachsen, dass sie zufällige Fluktuationen, den so genannten genetischen Drift, überleben. Im Gegensatz dazu wachsen die blaugrünen Mutanten linear mit dem Kolonieradius, benötigen aber Zeit, um eine Zahl zu erreichen, bei der sie durch zufällige Fluktuationen nicht ausgelöscht werden. Das führt zu der Verzögerung zwischen dem

Auftreten der Mutationen und der Auswirkung auf die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungsversagens. Mithilfe von In-silico-Tumormodellen konnte das Team schließlich nachweisen, dass das Gleichgewicht zwischen Inflation und Selektion nur eine minimale Anzahl von Bedingungen erfordert. Diese Bedingungen sind bei vielen radial expandierenden dichten Populationen gegeben und sollten daher auch bei soliden Tumoren gegeben sein.

Serhii Aif war fasziniert davon, wie das entdeckte Gleichgewicht es einmal mutierten Linien ermöglicht, weiterhin zu überleben, während sich die Kolonie ausdehnt. Er sagt: "Meiner Ansicht nach waren wir deshalb in der Lage, diesen Gleichgewichtsprozess zu entdecken und zu verstehen, weil wir ihn aus der Perspektive der Physik angegangen sind und unsere Aufmerksamkeit auf die mechanischen Zell-Zell-Interaktionen und die daraus resultierenden kollektiven Phänomene gerichtet haben." Die veröffentlichten Ergebnisse sind ein neuer Schritt, um besser zu verstehen, wie sich Resistenzen bei der Behandlung von Krankheiten wie Krebs entwickeln können. Ein tieferes Verständnis kann hier zu neuen und verbesserten Behandlungsansätzen in der Zukunft führen. Für die MPL-Gruppe besteht der nächste Schritt darin, zu verstehen, wie sie diese Erkenntnisse aus der Physik nutzen und mit Deep Reinforcement Learning kombinieren kann, um evolutionsbasierte Therapiestrategien zu verbessern.

Originalpublikation:

Aif, S., Appold, N., Kampman, L. et al. Evolutionary rescue of resistant mutants is governed by a balance between radial expansion and selection in compact populations. *Nat Commun* 13, 7916 (2022), <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35484-y>

Kontakt:

Serhii Aif, serhii.aif@mpl.mpg.de
Nico Appold, nico.appold@mpl.mpg.de
Jona Kayser, jona.kayser@mpl.mpg.de

Das Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts (MPL) deckt ein breites Forschungsspektrum ab, darunter nichtlineare Optik, Quantenoptik, Nanophotonik, photonische Kristallfasern, Optomechanik, Quantentechnologien, Biophysik und – in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin – Verbindungen zwischen Physik und Medizin. Das MPL wurde im Januar 2009 gegründet und ist eines der über 80 Institute der Max-Planck-Gesellschaft, die Grundlagenforschung in den Natur-, Bio-, Geistes- und Sozialwissenschaften im Dienste der Allgemeinheit betreiben.