

## Zelluläre Evolutionsdynamik

# Wie mikrobielle Modellsysteme helfen, Tumorevolution zu entschlüsseln

MAXIMILIAN EICHE, JONA KAYSER  
MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR DIE PHYSIK DES LICHTS, ERLANGEN;  
UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG

**While cellular evolution is one of the most fundamental concepts of life, its consequences are among the most pressing issues of modern health care, including cancer and the emergence of therapy resistance. We currently still lack the ability to accurately predict evolutionary trajectories, especially in spatially dense, pathogenic cellular populations such as microbial biofilms or solid tumors. Here, we discuss the conceptual framework of evolution in dense populations and the potential of tailored microbial model systems to systematically study the underlying mechanisms.**

DOI: 10.1007/s12268-022-1745-2  
© Die Autoren 2022

■ Bei dem Begriff „Evolution“ denken vermutlich viele zuerst an Charles Darwin, seine Beobachtungen an Finken oder die *Entstehung der Arten* über viele Millionen Jahre [1]. Doch Evolution findet auch auf viel kürzeren Zeit- und Längenskalen statt. Denn auch die Zellen der lebendigen Welt um uns herum, ja sogar in uns selbst, unterliegen einem stetigen evolutionären Prozess.

Jedes Mal, wenn sich eine Zelle – etwa ein Bakterium in unserem Darm – teilt, kann es zu einer Veränderung des Genoms der Tochterzelle kommen [2]. Diese Mutationen werden dann auch an alle folgenden Nachkommen vererbt (**Abb. 1A**). Sind die Auswirkungen einer solchen Mutation vorteilhaft für die weitere Fortpflanzung, wird der relative Anteil dieser neuen Linie an der beste-

henden Population nach und nach wachsen. Wirkt sich die Mutation hingegen nachteilhaft aus, wird der Anteil mutierter Zellen nach und nach durch natürliche Selektion reduziert. Hinzu kommen noch zufällige Fluktuationen der (Sub-)Populationsgröße, die als „genetischer Drift“ bezeichnet werden [3].

Besonders hoch ist die Anzahl von neuen Mutationen in schnell wachsenden Populationen, wie beispielsweise sich ausbreitenden bakteriellen Infektionen, oder Zelltypen mit hoher intrinsischer Mutationsrate, eine typische Eigenschaft von Krebszellen.

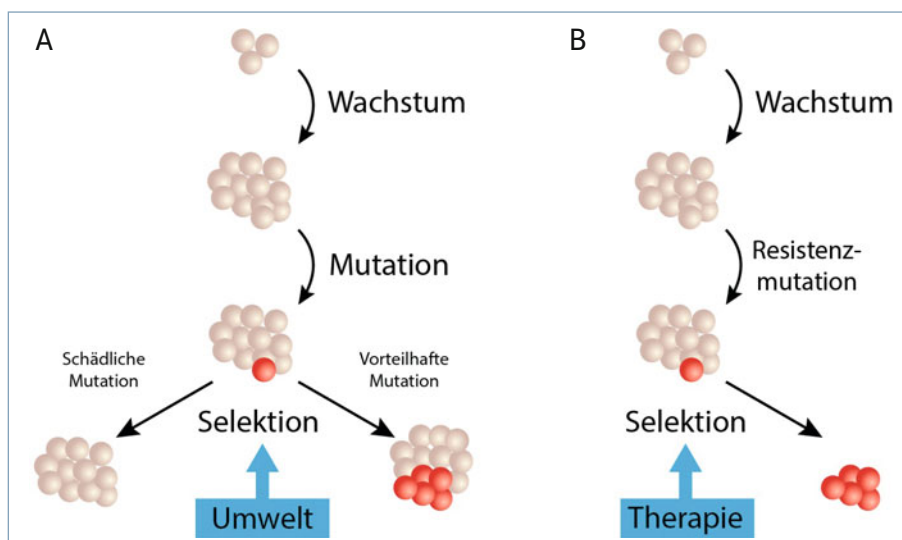
### Entstehung von Therapieresistenzen

Die Auswirkungen von Mutationen sind nicht auf die Wachstumsgeschwindigkeit von Zellen beschränkt. Sie können beispielsweise auch die Wirkungsmechanismen von Medikamenten blockieren (**Abb. 1B**). In der Abwesenheit von Therapie haben solche resistenten Mutanten sogar häufig einen Wachstumsnachteil in direkter Konkurrenz zu ihren nicht-resistenten Verwandten und unterliegen daher einem negativen Selektionsdruck [4]. Existiert zum Zeitpunkt eines Therapiebeginns eine resistente Subpopulation, kann diese – befreit von Konkurrenz – weiterwachsen und so letztendlich zu einem Versagen der Behandlung führen.

Trotz enormer Anstrengungen, die Evolutionsdynamik der Resistenzentstehung und -entwicklung zu verstehen und so bessere Vorhersagen über Krankheitsverläufe und Therapieerfolg machen zu können, gibt es noch viele offene Fragen.

### Evolutionsdynamik in dichten Zellpopulationen

Eine besondere Herausforderung sind dabei dichte Zellpopulationen, wie etwa mikrobielle Biofilme oder solide Tumore. Denn hier kommen, zusätzlich zu der an sich schon hohen biologischen Komplexität, noch physikalische Zell-Zell-Interaktionen hinzu. Will beispielsweise eine Krebszelle im Inneren eines Tumors wachsen und sich teilen, muss sie zwangsläufig mechanische Kräfte auf ihre

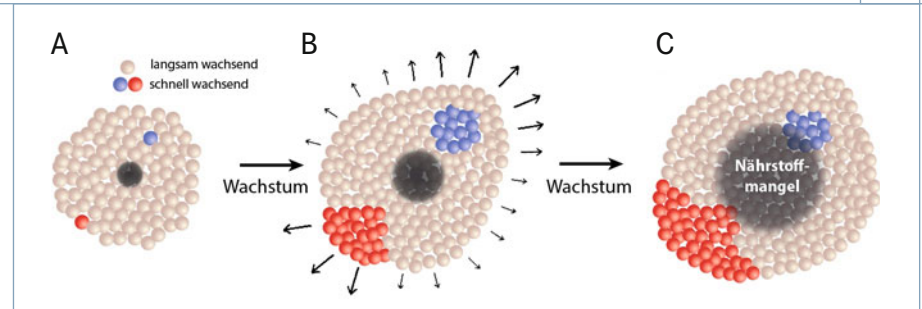


▲ **Abb. 1:** Evolution in zellulären Populationen. **A,** Neue Mutanten (rot) wachsen oder schrumpfen je nach Selektionsdruck. **B,** Resistente Mutanten werden durch Therapie selektiert.

Nachbarzellen ausüben, um diese zu verschieben und Platz zu schaffen (**Abb. 2A, B**). Dies führt letztendlich auch dazu, dass solche Populationen zwangsläufig nicht nur in der Zellanzahl, sondern auch in ihrer räumlichen Ausdehnung zunehmen.

Zudem entstehen in einer solchen räumlich strukturierten Population oft auch Konzentrationsgradienten von Sauerstoff, Nährstoffen oder Stoffwechselprodukten (**Abb. 2C**). Zellen am Rand einer Population haben dadurch typischerweise einen starken positionsabhängigen Vorteil und Herbert Spencers „Überleben des Stärksten“ wird zu einem „Überleben des Vordersten“ [5–8].

Da eine hohe Zelldichte gleichzeitig auch einer Durchmischung der Population entgegenwirkt, die Positionen von Tochter- und Mutterzelle also über längere Zeit korreliert bleiben, führt dies zu einer Serie an korrelierten Gründereffekten, die oft als *gene surfing* bezeichnet wird: Zellen am Populationsrand haben nicht nur selbst einen Vor-



▲ **Abb. 2:** Auswirkungen einer hohen Zelldichte. **A–C,** Eine sich innerhalb der dichten Population teilende, mutierte Zelle (blau) muss andere benachbarte Zellen verschieben. Eine an der Front befindliche Mutante (rot) kann sich hingegen ausbreiten.

teil, sondern platzieren auch ihren Nachwuchs in diese profitable Situation [6, 7, 9].

Wo eine Zelle ist, kann also ausschlaggebender für den evolutionären Erfolg ihrer Linien sein als wie schnell sie wächst.

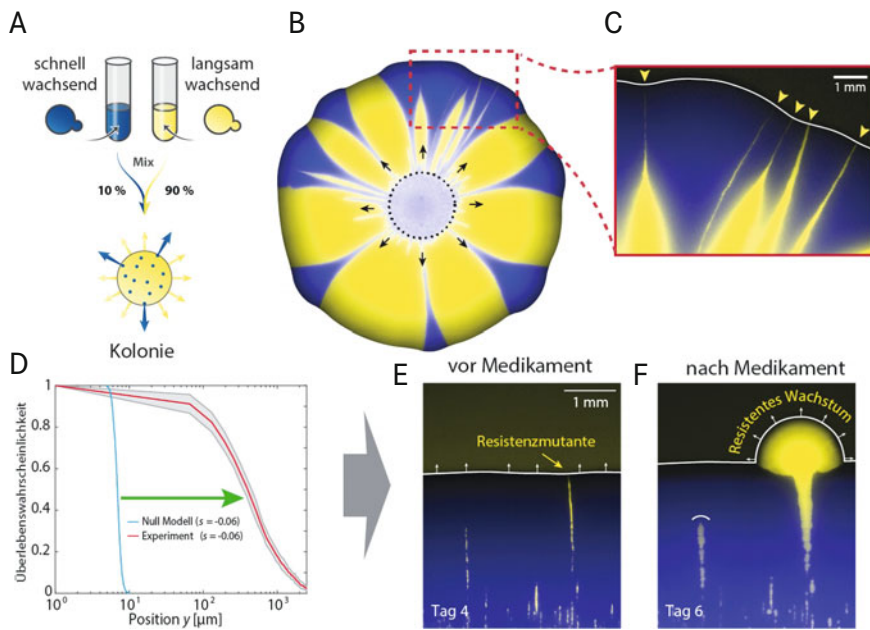
### Mikrobielle Modellsysteme

Die Evolutionsdynamik in einem echten Tumor zu untersuchen, ist aufgrund der enormen zellbiologischen und experimentellen Komplexität jedoch extrem schwierig und zudem ethisch fragwürdig.

Eine attraktive Alternative bieten hier mikrobielle Modellsysteme, wie z. B. dichte Kolonien von Hefezellen (**Abb. 3A–C**, [10, 11]). Auch wenn ein Tumor und eine Hefekolonie im Detail große Unterschiede aufweisen, unterliegen sie doch den gleichen grundlegenden biophysikalischen Konsequenzen hoher Zelldichte. Mikrobielle Modellsysteme sind daher ein vielseitiges Werkzeug, um die fundamentalen Zusammenhänge zwischen einer hohen Zelldichte und evolutionären Prozessen zu untersuchen. Hefe- oder Bakte-

# Hier steht eine Anzeige.

 Springer



**Abb. 3:** Kollektive Zellbewegung wirkt der natürlichen Selektion entgegen. **A–C,** Langsamer (gelb) und schneller (blau) wachsende Zellen in einer gemischten Hefekolonie bilden lang-persistierenden „Strahlen“. **D,** Deren Überlebenswahrscheinlichkeit erhöht sich dadurch um mehrere Größenordnungen. **E, F,** Eine resistente Subpopulation (gelb) persistiert an der Front und breitet sich nach Therapiebeginn schnell aus. Modifiziert aus [10].

rienkolonien wachsen nicht nur deutlich schneller – ein mikrobieller „Modelltumor“ braucht nur wenige Tage, um auf die typische Größe eines echten Tumors zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zu wachsen – sie können auch sehr einfach genetisch verändert und so einer bestimmten Fragestellung angepasst werden. So können wichtige Evolutionsparameter, wie Wachstumsrate oder Resistenz, gezielt eingestellt und die sich entfaltenden Evolutionstrajektorien in Echtzeit verfolgt werden.

**Kollektive Bewegung und Evolution**

Diesem Ansatz folgend, konnten wir und andere vor kurzem den direkten Einfluss einer hohen Zelldichte auf den evolutionären Schlüsselprozess der natürlichen Selektion nachweisen [10, 11]. Die inhärente mechanische Kopplung benachbarter Zellen unterbindet deren unabhängige Bewegung, selbst wenn sie unterschiedliche Wachstumsraten besitzen (**Abb. 3B**, [10]). Durch den so verminderten Selektionsdruck können Mutanten mit einer geringeren Wachstumsrate um ein Vielfaches länger an der sich ausdehnenden Populationsfront bleiben (**Abb. 3C, D**, [10]). Dieser Effekt kann tiefgreifende Konsequenzen für die Entwicklung von Therapieresistenzen haben. Denn auch resistente Zellen haben häufig ein Wachstumsdefizit in Abwesenheit der Therapie und sollten daher durch negative Selektion aussortiert werden [4]. Doch in dichten Zellpopulationen können

sie länger überleben und so nach Therapiebeginn zum Versagen der Behandlung führen (**Abb. 3E, F**, [10]).

Diese Ergebnisse stehen beispielhaft für ein neues interdisziplinäres Verständnis von Evolution an der Grenzfläche zwischen Biologie, Medizin und Physik. Ziel der aktuellen Forschung ist es, ein fächerübergreifendes Rahmenwerk zu schaffen, welches die Evolutionsdynamik in dichten Zellpopulationen als emergentes Phänomen in aktiver granularer Materie beschreibt. Die daraus gewonnenen quantitativen Erkenntnisse bilden die Grundlage für zukünftige evolutionsbasierte Behandlungsstrategien, wie etwa adaptive Krebstherapie [12]. ■

**Literatur**

[1] Darwin C (1859) On the origin of species by means of natural selection. John Murray, London  
 [2] Foster KR, Schluter J, Coyte KZ et al. (2017) The evolution of the host microbiome as an ecosystem on a leash. *Nature* 548: 43–51  
 [3] Kimura M (1968) Evolutionary rate at the molecular level. *Nature* 217: 624–626  
 [4] Andersson DI, Hughes D (2010) Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol* 8: 260–271  
 [5] Spencer H (1864) A system of synthetic philosophy. The principles of biology. Williams and Norgate, London  
 [6] Hallatschek O, Hersen P, Ramanathan S et al. (2007) Genetic drift at expanding frontiers promotes gene segregation. *Proc Natl Acad Sci* 104: 19926–19930  
 [7] Hallatschek O, Nelson DR (2010) Life at the front of an expanding population. *Evolution* 64: 193–206  
 [8] Korolev KS, Müller MJ, Karahan N et al. (2012) Selective sweeps in growing microbial colonies. *Phys Biol* 9: 026008  
 [9] Klopstein S, Currat M, Excoffier L (2006) The fate of mutations surfing on the wave of a range expansion. *Mol Biol Evol* 23: 482–490  
 [10] Kayser J, Schreck CF, Gralka M et al. (2019) Collective motion conceals fitness differences in crowded cellular populations. *Nat Ecol Evol* 3: 125–134  
 [11] Giometto A, Nelson DR, Murray AW (2018) Physical interactions reduce the power of natural selection in growing yeast colonies. *Proc Natl Acad Sci* 115: 11448–11453  
 [12] Zhang J, Cunningham JJ, Brown JS et al. (2017) Integrating evolutionary dynamics into treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Nat Commun* 8: 1816

**Funding note:** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.  
**Open Access:** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/ die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. Jona Kayser  
 Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts  
 Stadtstraße 2  
 D-91058 Erlangen  
[jona.kayser@mpl.mpg.de](mailto:jona.kayser@mpl.mpg.de)

**AUTOREN**



**Maximilian Eiche**  
 2015–2020 Studium der Molekularen Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg und dem Yale-NUS College, Singapur. 2021 Praktikum bei Hofmann-La Roche Cell Technologies, Penzberg. Seit 2021 Promotion an der Universität Erlangen-Nürnberg und dem Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts, Erlangen, in der Gruppe von Dr. J. Kayser.



**Jona Kayser**  
 2002–2008 Physikstudium an der Universität Bayreuth, der University of California, San Diego, USA, und der Universität des Saarlandes. 2008–2013 Promotion an der TU München. 2014–2019 DFG Postdoctoral Fellow an der University of California, Berkeley. Seit 2019 Gruppenleiter (ab 2021 Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe) am Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin und dem Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts, Erlangen.