

Das richtige Therapie-Timing hält resistente Zellen in Schach

Die Entstehung von Therapieresistenzen ist eine der zentralen Herausforderungen der modernen Krebs- und Antibiotikatherapie. Neue Therapieansätze versuchen die Ausbreitung von Resistenzen durch das gezielte Timing von Behandlungszyklen einzudämmen. Forscher*innen des Max-Planck-Zentrums für Physik und Medizin (MPZPM) haben nun gezeigt, wie ein besseres Verständnis der physikalischen Prozesse in wachsenden Tumoren und mikrobiellen Biofilmen zum Erfolg „evolutionsbasierter“ Therapien beitragen kann.

Solide Tumore und mikrobielle Biofilme bestehen aus dicht gepackten Zellen. Nährstoffe, Sauerstoff und andere für das Wachstum wichtige Ressourcen nehmen vom Rand der Zellpopulation zum Inneren hin ab. Das abfallende Versorgungsangebot reguliert das Wachstum der Zellen. Resistente Zellen, die tief im Inneren einer Population entstehen, werden in ihrem Wachstum gedämmt und können sich nur langsam ausbreiten. Eine Behandlung verändert die Situation grundlegend, mit teils gravierenden Folgen für den Therapieverlauf. Ein interdisziplinäres Team von Wissenschaftler*innen um Dr. Jona Kayser, Leiter der Emmy-Noether-Forschungsgruppe ›Zelluläre Evolution‹ am MPZPM, untersucht, wie grundlegende biophysikalische Prozesse die Entstehung und Entwicklung von Resistenzen in dichten Zellverbänden beeinflussen. Ihre neue Studie in *Nature Ecology & Evolution* zeigt: Physikalische Prozesse bestimmen maßgeblich, wann Behandlungszyklen optimal getaktet sind.

Das Team kombiniert mikrobielle Modellsysteme und Computersimulationen, um die „Evolution“ von Resistenzen zu beobachten und die zugrunde liegenden Mechanismen zu entschlüsseln. „Wir verwenden einen ‚Real-To-Sim-To-Real‘-Ansatz. Dabei dienen therapieemulierende Experimente mit genetisch modifizierten Hefezellen als Grundlage für digitale Zwillinge. Die im Computer optimierten Therapiestrategien werden nachfolgend im Experiment getestet“, sagt Nico Appold, einer der beiden Hauptautoren.

Mit ihrem Ansatz konnten die Forscher*innen zeigen, wie die physikalische Kopplung von Umgebungs- und Wachstumsdynamiken Therapieverläufe in zwei scharf getrennte Klassen unterteilte. Genau an der Grenze zwischen beiden liegt der ›Sweet Spot‹, wie man den Bereich der optimalen therapeutischen Wirksamkeit bezeichnet.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass bereits kleine Änderungen im Behandlungstiming über den Therapieerfolg bestimmen können“, sagt Timon Citak, zweiter Hauptautor.

Physikalisches Verständnis als Basis künftiger Therapien

Die Studie zeigt, dass eine Behandlung nicht nur Zellen direkt betrifft, sondern indirekt auch deren Umgebung beeinflusst und beides aufeinander rückkoppelt. Für evolutionäre Therapieansätze könnte deshalb neben der Gesamtgröße eines Tumors auch wichtig sein, wie und wo Zellen in Behandlungspausen wieder wachsen.

„Unsere Ergebnisse sind fundamentaler Natur und decken grundlegende Mechanismen auf. Auf die Behandlung von Patientinnen und Patienten lassen sie sich heute noch nicht übertragen, langfristig könnte das physikalische Verständnis jedoch für den Erfolg künftiger Behandlungsstrategien

entscheidend sein“, betont Kayser, Gruppenleiter und korrespondierender Autor der Studie. „Im nächsten Schritt wollen wir untersuchen, ob ähnliche physikalische Mechanismen auch in realistischeren Modellsystemen, wie etwa in dreidimensionalen Tumororganoiden, auftreten.“

Bildunterschrift Bild 1: Das Bild zeigt eine genetisch veränderte Hefekolonie. Die Kolonie wuchs aus einer einzelnen blau fluoreszierenden Zelle und konnte während ihres anfänglichen Wachstums synthetische, gelb fluoreszierende Mutationen ansammeln. Anschließend wurde versucht, das Wachstum der Population durch eine Erhöhung der Temperatur zu stoppen. Die gelb fluoreszierenden Zellen sind jedoch gegen diese Temperaturerhöhung resistent, sodass es zum Therapieversagen kam.

Originalpublikation:

Appold, N., Citak, T., Palm, A.A. et al. A microbial therapy-mimicry assay shows how spatial resource dynamics control resistance escape. Nat Ecol Evol (2026).

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41559-026-03178-z>