

Krebszellen berechenbarer machen: PRECISE will therapeutisch nutzbare Schwachstellen vorhersagen

Universitätsklinikum Bonn und Universität Bonn gehören zu den Gründungspartnern des europaweiten Konsortiums

Welche Gene und Signalwege benötigt eine Krebszelle, um zu überleben? Und welche davon könnten als therapeutische Angriffspunkte dienen? Die paneuropäische Initiative PRECISE (Predictive Relationships Explaining Cancer Genetic Interactions and Synthetic Essentiality) will solche Schwachstellen nicht mehr nur in aufwendigen Laborexperimenten identifizieren, sondern mithilfe von Computermodellen auch vorhersagen. Das Universitätsklinikum Bonn (UKB) und die Universität Bonn gehören mit Prof. Dr. Maximilian Billmann und Prof. Dr. Jonathan Schmid-Burgk zu den Gründungspartnern des Konsortiums. Die wissenschaftliche Vision der Initiative wurde jetzt in einem Kommentar in Nature Genetics veröffentlicht.

Groß angelegte genetische Screenings haben in den vergangenen Jahren zahlreiche Abhängigkeiten von Krebszellen sichtbar gemacht. Die daraus entstandenen Abhängigkeitskarten zeigen beispielsweise, auf welche Gene oder molekularen Signalwege bestimmte Tumorzellen angewiesen sind. Diese Karten sind bislang jedoch überwiegend beschreibend: Sie geben nur begrenzt Aufschluss darüber, warum eine Schwachstelle entsteht, in welchen biologischen Zusammenhängen sie auftritt und wie sie sich unter dem Druck einer Therapie verändert. Zudem lassen sich die Ergebnisse bislang nur eingeschränkt auf noch nicht untersuchte Tumoren und biologische Situationen übertragen.

Ein wichtiger Bestandteil von PRECISE ist die Untersuchung genetischer Wechselwirkungen. Von synthetischer Letalität spricht man beispielsweise, wenn zwei genetische Veränderungen oder Eingriffe von einer Zelle jeweils einzeln toleriert werden, gemeinsam aber zum Zelltod führen. Solche Wechselwirkungen können Ansatzpunkte für zielgerichtete Therapien eröffnen. PRECISE betrachtet darüber hinaus nicht nur das Überleben einer Zelle, sondern untersucht mithilfe unterschiedlicher molekularer und bildgebender Verfahren auch Veränderungen von Zellzuständen, zellulären Programmen und Anpassungsreaktionen.

Das PRECISE-Konsortium vereint mehr als 30 experimentell und computergestützt arbeitende Forschungsgruppen aus über 20 Forschungsinstituten und Universitäten in neun europäischen Ländern. Die Partner kombinieren Daten aus Patientenkohorten und krankheitsrelevanten Modellsystemen wie Zelllinien und Organoiden mit gezielten genetischen Eingriffen, unter anderem mithilfe von CRISPR, multimodaler molekularer Profilierung, Bildgebung, maschinellem Lernen und künstlicher Intelligenz. Ziel ist es, aus diesen Daten allgemeine Regeln abzuleiten, mit denen sich Schwachstellen von Krebszellen auch in bislang nicht experimentell untersuchten biologischen Situationen vorhersagen lassen.

Kennzeichnend für PRECISE ist ein fortlaufender Vorhersage-Test-Lernprozess: Computermodelle analysieren nicht nur vorhandene Daten, sondern priorisieren diejenigen genetischen Eingriffe und Experimente, von denen der größte Erkenntnisgewinn zu erwarten ist. Im Labor werden die entsprechenden Vorhersagen überprüft. Die dabei gewonnenen Daten fließen anschließend wieder in die Modelle ein und sollen deren Vorhersageleistung schrittweise verbessern. Dieser

geschlossene Kreislauf soll eine effizientere Planung von Experimenten ermöglichen und die Entdeckung therapeutisch relevanter Schwachstellen beschleunigen.

Langfristig soll dieser Ansatz die Präzisionsonkologie insbesondere für Patientinnen und Patienten erweitern, deren Tumoren nach der derzeitigen molekularen Diagnostik noch keine klinisch nutzbaren Angriffspunkte erkennen lassen. Die Modelle sollen zudem dazu beitragen, mögliche Resistenzmechanismen besser vorherzusehen, Ansatzpunkte für rationale Kombinationstherapien zu identifizieren und zu beurteilen, in welchem biologischen Zusammenhang eine bestimmte Schwachstelle therapeutisch relevant sein könnte.

Prof. Dr. Maximilian Billmann vom Institut für Humangenetik des UKB ist Mitglied der Transdisziplinären Forschungsbereiche (TRA) „Modelling“ und „Life and Health“ der Universität Bonn. „Europa beheimatet viele der führenden Wissenschaftler auf unserem Feld. PRECISE schafft nun eine Struktur, in der wir die Herausforderungen in der Präzisionsonkologie zukünftig besser gemeinsam adressieren“, sagt Billmann. Als leitender Wissenschaftler hat Billmann kürzlich in der Fachzeitschrift *Cell* eine genomweite Karte genetischer Wechselwirkungen in einem menschlichen Zellmodell vorgestellt. „In PRECISE versuchen wir nun, Prinzipien aus unseren und anderen ähnlichen Datensätzen, von denen viele ebenfalls von PRECISE-Mitgliedern aufgenommen wurden, zu lernen, um Vorhersagen für konkrete onkologische Probleme treffen zu können“, erklärt Billmann.

Ebenfalls Gründungsmitglied des Konsortiums ist Prof. Dr. Jonathan Schmid-Burgk vom Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie des UKB. Er forscht im Exzellenzcluster ImmunoSensation³ und in der TRA „Life and Health“ der Universität Bonn und wurde mehrfach als Clarivate Highly Cited Researcher ausgezeichnet. Sein Labor bringt mit NIS-Seq ein neues lichtmikroskopisches Screeningverfahren in das Konsortium ein, das in *Nature Biotechnology* veröffentlicht wurde. Das Verfahren ermöglicht es, mikroskopisch sichtbare Eigenschaften einzelner Zellen mit gezielten genetischen Veränderungen zu verknüpfen. Im PRECISE-Verbund soll es dazu beitragen, die Funktionen von Genen in Tumorzellen systematisch aufzuklären.

„Wir möchten zusammen mit anderen Laboren des PRECISE-Konsortiums komplexe Funktionen von proteinkodierenden Genen in Tumorzellen beobachten, also nicht nur von solchen Genen, die absolut lebenswichtig für die Zellen sind, sondern auch von solchen, die die Verhaltensweisen der Zellen programmieren. Daraus wollen wir gemeinsam mit den klinischen und tumorbiologischen Partnern im Konsortium ableiten, welche Zielstrukturen sich therapeutisch nutzen lassen, um Tumorzellen anzugreifen, in gesunden Zellen aber weniger von Bedeutung sind“, beschreibt Schmid-Burgk seine Rolle im europäischen Verbund.

Koordiniert wird PRECISE von Francesco Iorio vom Human Technopole in Mailand und Mathew J. Garnett vom Wellcome Sanger Institute in Großbritannien. Das Konsortium setzt auf gemeinsame experimentelle Standards, abgestimmte Analyseverfahren und die FAIR-Prinzipien. Daten und wissenschaftliche Werkzeuge sollen dadurch auffindbar, zugänglich, interoperabel und wiederverwendbar werden.

Weitere Informationen zum Konsortium und seinen Zielen finden Sie auf dem PRECISE-Webportal: <https://precise-eu.org/>

Publikation: Francesco Iorio et al.: PRECISE as a European initiative for cancer-vulnerability mapping and prediction; *Nature Genetics*; DOI:

10.1038/s41588-026-02658-z <https://www.nature.com/articles/s41588-026-02658-z>