

Der Schwerpunkt unseres Forschungsinteresses liegt in der Optimierung der Arzneimitteltherapie in Patientengruppen, bei denen ein hoher medizinischer und gesellschaftlicher Bedarf besteht: u.a. Onkologie, Intensivmedizin, Pädiatrie. Ziel unserer Forschung ist, die komplexen Wechselwirkungen zwischen Patient und Arzneimittel in (Patho-)Physiologie- und Mechanismus-basierten Modellen quantitativ eingehend zu charakterisieren und für zukünftige Therapiekonzepte zu nutzen.

Unser Forschungsgebiet, die **Systembiologische Pharmakometrie**, ist *transdisziplinär* angelegt und verknüpft dabei

- experimentelle Konzepte (**Forschungslinie 1**): **Bioanalytik/Mikrodialyse** und **In-vitro-Systeme/Zellkultur** und
- theoretische Konzepte (**Forschungslinie 2**): **Pharmakometrische Datenanalyse**.

Dabei stützt sie sich hauptsächlich auf *in vivo* (klinische, zuweilen präklinische) und daneben auf *ex vivo* und *in vitro* Ansätze.

Ausgehend von unseren bisherigen Forschungsarbeiten, der Entwicklung *empirischer* Pharmakokinetik- und Pharmakodynamik-Modelle für Arzneistoffe, sollen künftig *mechanistische*, d.h. Physiologie-motivierte und Mechanismus-basierte Modelle entwickelt werden, in die verstärkt Erkenntnisse *zellulärer und molekularer* Kinetik und Dynamik, z.B. in Subkompartimenten Ligand/Membranproteininteraktionen und Signaltransduktionsprozesse, integriert werden. Das Spektrum der untersuchten Arzneistoffe reicht dabei von innovativen monoklonalen Antikörpern bis hin zu zugelassenen Antiinfektiva oder Zytostatika.

### **Forschungslinie 1: Bioanalytik & Mikrodialyse und Zellkultur**

In der **Bioanalytik** liegt der Schwerpunkt auf der Entwicklung valider Methoden, mit denen höchst empfindlich Konzentrationen von Arzneistoffen und ihren Metaboliten oder Biomarkern aus komplexen biologischen Matrices (Vollblut, Plasma, Ultrafiltrat, Haut, Interstitialflüssigkeit, Knochen etc.) bestimmt werden. Gerade das Verständnis des Spektrums an Metaboliten und deren Beitrag zum Therapie-(Miss)-erfolg werden immer bedeutsamer. Für eine Reihe von Entwicklungssubstanzen, Zytostatika und Anti-infektiva haben wir bereits Hypothesen generiert, die in künftigen bioanalytischen Projekten direkt am Patienten den Beitrag zum mechanistischen Verständnis der Metabolitenwirkung klären sollen.

Mit der **Mikrodialyse**, einer minimal invasiven Technik, haben wir den Schritt von der Analyse im Blut hin zum Wirkort vollzogen. Die bioanalytische Herausforderung besteht hier, in wenigen Nano- bzw. Mikrolitern Arzneistoff-/Metabolitenkonzentrationen über die Zeit valide zu erfassen. Bisher kaum in der Literatur beschrieben, ist es uns gelungen, diese Technik in Langzeit-Anwendung zu etablieren. Des Weiteren ist diese Technologie im Arbeitskreis umfassend *in vitro* charakterisiert worden. Sie wird nun *in vivo* in präklinischen und klinischen Studien bei gesunden Probanden und mittlerweile sogar bei Intensivpatienten erfolgreich eingesetzt. Darüber hinaus haben wir erste Ansätze zur Bestimmung des pathophysiologischen ‚Lokalmilieus‘ am Wirkort gestartet: Hier wollen wir valide Methoden für Marker (z.B. Entzündungsstatus) erarbeiten, die zwischen Gesunden, Krankheitsstatus und -fortschreiten differenzieren sowie den Therapiefortschritt beschreiben.

In **In-vitro-Systemen/Zellkultur** haben wir uns auf die Untersuchung von Mechanismen und Etablierung von Effektparametern zur Charakterisierung der Arzneistoffwirkung fokussiert: Diese *In-vitro*-Systeme erlauben umfangreiche systematische Untersuchungen von Wirkungsmechanismen

außerhalb des Patienten und die Suche nach für den Therapie-Outcome prädiktiven *In-vitro*-Markern. Dabei werden valide Parameter zur Bestimmung des Arzneistoffeffekts von Antiinfektiva und Antitumormittel entwickelt. Hierfür werden derzeit durch Mikrodialyse am Wirkort gewonnene Konzentrations-Zeitprofile einfacherer Dosierungsschemata berücksichtigt; künftig sollen ebenfalls komplexere Dosierungsschemata inkl. Kombinationstherapien einbezogen werden.

## **Forschungslinie 2: Pharmakometrische Datenanalyse**

Die in Forschungslinie 1 oder in Kooperation gewonnenen experimentellen Daten zu Arzneistoffen/Metaboliten und Krankheitsmarkern etc. fließen in die Entwicklung neuartiger prädiktiver **Pharmakometrie-Modelle**. Diese integrieren zusätzlich relevante physiologische, pathophysiologische, anatomische und systembiologische Eigenschaften des Organismus. Gerade Mikrodialysedaten aus Interstitialflüssigkeit eignen sich hervorragend, system-bezogene Prozesse in diese Modelle einzubeziehen. Durch Analyse von sog. Covariaten als Einflussfaktoren auf das System bzw. die Arzneimitteltherapie setzen wir uns als Ziel, den Krankheitsverlauf (unter Arzneimitteltherapie) besser zu verstehen und dadurch die Behandlung individueller zu gestalten.

Diese im Rahmen von vielfältigen Drittmittelprojekten durchgeführten Datenmodellierungs- und –simulationstechniken sind sehr anspruchsvoll und rechenintensiv und können nur mit Hilfe von High-Performance-Computing auf einem Cluster realisiert werden.

V.a. im Bereich der Tumorthherapie haben wir bereits neue Erkenntnisse zur Interaktion von monoklonalen Antikörpern mit Rezeptoren erarbeitet. Analog entwickeln wir Modelle zur Dosis-limitierenden Toxizität klassischer Zytostatika, der Myelosuppression, in die Reifungs- und Differenzierungsprozesse aus Stammzellen im Knochenmark einbezogen sind. Diese (Patho-)Physiologie- und Mechanismus-basierten Ansätze sollen künftig weiter verfolgt werden, um Vorhersagen des Therapieverlaufs zu treffen und um daraus Empfehlungen zu rationaleren Dosierungsregime für den einzelnen Patienten bzw. Patientensubgruppen herzuleiten