

## Dokumentation Fachgespräch 1 am 20.05.2021 - online

Betreuer: Herr Dr. Stefan Wind

Weiterzubildende: Frau Kristina Puls

Weiterbildungsstätte: Freie Universität Berlin

### Themen:

#### 1) Lagebericht zu meiner Person

- Tätigkeiten innerhalb meiner Promotion an der FU Berlin (Beginn: 01.04.2021)
  - Einführung in die Thematik mittels Literaturrecherche
  - Beginn eines ersten Projektes zum Thema Speziesdifferenzen des Kappa Opioid Rezeptors (KOR) → Unterschiedliche Funktionalitäten des Liganden Searine am KOR des Meerschweinchen (Antagonist) und des humanen KOR (Partialagonist)
- Ausblick
  - Systematische Untersuchung von Speziesdifferenzen des KOR in verschiedenen Spezies, u.a. Mensch, Meerschwein, Maus, Ratte, Affen (Rhesusaffe, Makake)
    - Unterschiede in Sequenz, Struktur, Expression, Funktionalität...

#### 2) Planung meiner Weiterbildung

- Aktueller Stand der Seminare
  - Vollendete Seminare: 0
  - Geplante Seminare:
    - Seminar 4: Bewertung von Studien → Westphalen → Sep/Okt → Zusage
    - Seminar 5: Metaanalysen... → Westphalen → Okt → Zusage
    - Seminar 6: AM-Risiken → Berlin → Juni → Zusage
    - Seminar 2: Standardisierte AM-Info → Juni → Warteliste
    - Seminar 7: Pharmakoökonomie → Nordrhein → Juni → Warteliste
- Mein Vorschlag für meine 1. Praktische Aufgabe
  - Speziesdifferenzen des KOR
    - Fokus: Ligand Searine am humanen KOR und dem des Meerschweinchens
    - Evtl. Ausweitung auf weitere Spezies
    - Abstraktion: In wie fern eignen sich verschiedene Spezies als Modellorganismen für präklinische Untersuchungen?
      - Übertragbarkeit der gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen gegeben?
      - Helfen die erhaltenen Daten bei der Risikoevaluierung des Arzneistoffkandidaten?
    - Evtl. Gesundheitspolitische Betrachtung der Ergebnisse
- Ausblick
  - Schreiben des Weiterbildungsplans (muss 3 Monate nach Beginn der Weiterbildung der AK Berlin vorgelegt werden)
  - Konkretisierung und Spezifizierung des Themas für meine erste praktische Aufgabe, evtl. bereits Durchführung und Vollendung bis zum 2. Fachgespräch im Oktober 2021
  - Besuch einiger Seminare bis zum 2. Fachgespräch im Oktober 2021

### 3) Besprochene aktuelle Themen

- Arzneimittelinformation der Bevölkerung bzgl. der Corona-Impfstoffe (v.a. AstraZeneca)
  - Welche Informationsquellen nutzt die Allgemeinbevölkerung? Wie fundiert, ausgewogen und umfänglich sind die enthaltenden Informationen?
    - Laienpresse dominiert, oft einseitige Darstellung mit zu wenig Informationsgehalt und reißerischer Aufmachung (Bsp. Bild-Zeitung)
    - Selten seriöse Quellen wie das RKI genutzt
  - Meinungsaustausch: AstraZeneca
    - Viel Unsicherheit in der Bevölkerung
    - In der Presse wird das Risiko selten mit dem Nutzen des Impfstoffs verglichen → Hirnvenenthrombosen sind eine sehr seltene Nebenwirkung
    - Umstände unter denen Hirnvenenthrombosen auftreten zu wenig beleuchtet → Co-Erkrankungen, Co-Medikationen
    - Zu diskutierende Hypothese: Hängt das vermehrte Auftreten von Hirnvenenthrombosen nach Vektorimpfstoffen mit der Priorisierung zusammen? → Es muss bedacht werden, dass Ko-Medikation und Co-Erkrankungen das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen können und dann gerade Personen mit erhöhtem Risiko durch die Impfreihenfolge in Deutschland zuerst (vor weniger gefährdeten Personen) geimpft wurden und so zum erhöhten Aufkommen der Nebenwirkung beigetragen haben könnten
  - Pharmakovigilanz in der Pandemie
    - Nutzen der Pharmakovigilanz in der Pandemie hervorgehoben → Ständige Reevaluierung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Corona-Impfstoffe
    - Sensibilisierung des medizinischen und pharmazeutischen Personals für die Wichtigkeit der Meldungen zu AM-Risiken

Berlin, den 31.05.2021



(Kristina Puls, Weiterzubildende)



(Dr. Stefan Wind; Ermächtigter)

2

Dokumentation Fachgespräch 1 am 08.10.2021 - online

Betreuer: Herr Dr. Stefan Wind  
Weiterzubildende: Frau Kristina Puls  
Weiterbildungsstätte: Freie Universität Berlin

**Themen:**

1) Planung meiner Weiterbildung

- Aktueller Stand der Seminare
  - Vollendete Seminare:
    - Seminar 4: Bewertung klinischer und epidemiologischer Studien
    - Seminar 6: Arzneimittelrisiken und Pharmakovigilanz
  - Geplante Seminare:
    - Seminar 5: Meta-Analysen, systematische Reviews, Leitlinien      Okt 2021
    - Seminar 2: Standardisierte Arzneimittelinformationen              Nov 2021
    - Seminar A: Entwicklung von Arzneimitteln                              Nov 2021
    - Seminar 7: Pharmakoökonomie und Nutzenbewertung              Dez 2021
  - 1. Praktische Aufgabe: Vorstellung + Diskussion
    - Thema: Entwicklung sicherer Analgetika
    - Beleuchten des Stellenwertes von Opioiden in der Schmerztherapie. Kritische Betrachtung von Opioid induzierten Nebenwirkungen bei steigenden Verordnungszahlen. Hervorhebung von „biased“ Kappa-Opioid-Rezeptor Agonisten als vielversprechende Strategie zur Entwicklung sicherer Analgetika.
- Ausblick
  - Fortführung des Weiterbildungsplans
  - Besuch weiterer Seminare
  - Überlegung eines Themas für die 2. Praktische Aufgabe zum 3. Fachgespräch (Mai 2022)

2) Besprochene aktuelle Themen

- Besprechung besuchter Seminare und Reflektion ihrer Qualität
- Aufbau / Struktur des Pharmaziestudiums
  - → Bestrebungen zur Änderung der Approbationsordnung
  - → Thematische Schwerpunkte in anderen Ländern

Berlin, den 08.10.2021



(Kristina Puls, Weiterzubildende)



(Dr. Stefan Wind; Ermächtigter)

## Dokumentation Fachgespräch 3 am 28.04.2022 - online

Betreuer: Herr Dr. Stefan Wind

Weiterzubildende: Frau Kristina Puls

Weiterbildungsstätte: Freie Universität Berlin

### Themen:

#### 1) Stand meiner Promotion

- Diskussion über Computer aided drug design im Generellen sowie retrospektive / prospektive Arbeitsweise
- Stand meiner Projekte
  - 1x Paper veröffentlicht (HS-731)
  - 1x Paper submitted (Compound A)
  - 1x Daten für ein Paper generiert, Paper aber noch nicht zusammengeschrieben
  - Aktuell mit dem Projekt G protein biased kappa opioid Rezeptor Liganden zu finden angefangen
- Kooperationspartnersuche (Generelle Vorgehensweise)

#### 2) Planung meiner Weiterbildung

- Weiterbildungsplan
  - Aktualität geprüft und zeitnahe Aktualisierung geplant
- Seminare
  - Seit dem letzten Fachgespräch absolviert:
    - Seminar 2: Standardisierte Arzneimittelinformationen
    - Seminar 5: Meta-Analysen, systematische Reviews, Leitlinien
    - Seminar 7: Pharmakoökonomie und Nutzenbewertung
    - Seminar 8: Zulassung von Arzneimitteln
    - Seminar A: Entwicklung von Arzneimitteln
  - Noch offene Seminare
    - Seminar 1: Recherche, Bewertung und Weitergabe von Arzneimittelinformationen
    - Seminar 3: Grundlagen klinischer Studien
    - Seminar B: Medizinprodukte (Wunschwahlpflichtmodul)
  - Praktische Aufgabe Nr.2
    - Themendiskussion
    - Vorschlag, eventuell mein veröffentlichtes Paper zum peripheren Kappa Opioid Rezeptor Liganden HS-731 Paper zu nutzen.
  - Ausblick
    - Fortführung/Aktualisierung des Weiterbildungsplans
    - Besuch weiterer Seminare (1, 3, B)
    - Einreichung der 2. Praktische Aufgabe
    - Themenfindung Projektarbeit
- Abschlussprüfung
  - Ablauf der Prüfung und Vorbereitung des Prüflings

Berlin, den 04.05.2022



---

  
(Kristina Puls, Weiterzubildende)



---

  
(Dr. Stefan Wind; Ermächtigter)

## Dokumentation Fachgespräch 4 am 26.10.2022 - online

Betreuer: Herr Dr. Stefan Wind

Weiterzubildende: Frau Kristina Puls

Weiterbildungsstätte: Freie Universität Berlin

### Themen:

#### 1) Stand meiner Promotion

- Diskussion über Computer aided drug design generell, die in silico workflows, die wir benutzen (besonders das Virtual Screening)
- Die Anwendung und Bedeutung von in silico tools bei Pharmaunternehmen
  - Werden sie viel in der Pharmaindustrie genutzt?
  - In welchen Phasen der Arzneistoffentwicklung finden sie Anwendung?
  - Internationaler Konkurrenzkampf
  - Frage um Zukunft der Branche (aufsteigend? Eher einzelne Spaten in den jeweiligen Pharmafirmen oder große outsource Unternehmen?)
- Stand meiner Projekte
  - 2x Paper veröffentlicht (HS-731, Compound A)
  - 1x Paper submitted (Salvinorin A), 1x Daten für ein Paper generiert, Paper aber noch nicht zusammengeschrieben (ACKR3)
  - Aktuelle Projekte
    - G protein biased kappa opioid Rezeptor Liganden finden
    - Virtual screening basierend auf Salvinorin A
- Ausführliche Beschreibung der Hypothesenentwicklung und Vorgehensweise im Bias-Projekt

#### 2) Planung meiner Weiterbildung

- Weiterbildungsplan
  - Aktualität geprüft und zeitnahe Aktualisierung geplant
- Seminare
  - Offene Seminare
    - Seminar 1: Recherche, Bewertung und Weitergabe von AM-Infos
    - Seminar 3: Grundlagen klinischer Studien (gebucht für April 2023)
    - Seminar B: Medizinprodukte (Wunschwahlpflichtmodul)
  - Praktische Aufgabe Nr.3
    - Themendiskussion
    - Vorschlag, mein Paper zu Salvinorin A, welches sich gerade in der Submission befindet zu nutzen.
  - Projektarbeit
    - Themendiskussion
    - Vorschlag, das G protein biased kappa opioid Rezeptor Projekt dafür zu nutzen
  - Ausblick
    - Fortführung/Aktualisierung des Weiterbildungsplans
    - Besuch weiterer Seminare (1, 3, B)
    - Einreichung der 3. Praktische Aufgabe
    - Themenfindung Projektarbeit

Berlin, den 26.10.2022



\_\_\_\_\_  
(Kristina Puls, Weiterzubildende)



\_\_\_\_\_  
(Dr. Stefan Wind; Ermächtigter)

## Dokumentation Fachgespräch 5 am 13.04.2023- online

Weiterbildungsleiter: Herr Dr. Stefan Wind

Weiterzubildende: Frau Kristina Puls

Weiterbildungsstätte: Freie Universität Berlin

### Themen:

#### 1) Stand meiner Promotion

- Bericht über meine derzeitigen Projekte mit kurzer Projektbeschreibung: 3 prospektive Virtual Screening Projekte mit dem Ziel neue Wirkstoffserien mit bestimmten experimentellen Eigenschaften zu designen
  - A) G protein biased Kappa Opioid Rezeptor (KOR) Agonisten
    - Derzeit teilw. In Synthese und in experimenteller Testung
  - B) Nichtgeladene, selektive KOR Agonisten basierend auf Salvinorin A
    - In experimenteller Testung
  - C) KOR Antagonisten als neuartige Antidepressiva
    - Wirkstoffserie vorhergesagt, aber noch nicht eingekauft und getestet
- Erläuterung zu Standard-Assays für Affinitäts- und Aktivitätsmessung bei Opioid-Rezeptoren:
  - Affinität:
    - Verdrängung eines radioaktiven Liganden durch Testliganden
  - Aktivität:
    - G protein Bindung: [<sup>35</sup>S]GTPγS Assay → Bindung von radioaktiv markierten GTP, welches den aktiven Rezeptor binden, aber nicht wieder abdissoziieren kann
    - β-Arrestin Bindung: PathHunter Assay → Fragment complementation assay → β-Galactosidase Fragmente an C-Termini von Rezeptor und Arrestin gebunden. Ergeben zusammen funktionsfähige β-Galactosidase bei Bindung von Arrestin an Rezeptor → Wandelt Substrat in lumineszierendes Produkt um → Messung der Lichtintensität
- Stand meiner Publikationen
  - 4x Paper veröffentlicht
    - 3x Erstautor (HS-731, Compound A, Salvinorin A)
    - 1x Co-Autor (GPCR-Review)
  - 1x Daten für ein Paper generiert, Paper aber noch nicht zusammengeschrieben (ACKR3)

#### 2) Planung meiner Weiterbildung

- Weiterbildungsplan
  - Aktualität geprüft und Aktualisierung durchgeführt
- Seminare
  - Absolvierte Seminare seit letztem Fachgespräch
    - Seminar B: Medizinprodukte (Feb. 2023)
  - Offene Seminare
    - Seminar 1: Recherche, Bewertung und Weitergabe von AM-Infos
    - Seminar 3: Grundlagen klinischer Studien (gebucht für April 2023)
  - Praktische Aufgabe Nr.3
    - Publikation zu Salvinorin A, welches nach dem letzten Fachgespräch (4. Fachgespräch) publiziert wurde.
  - Projektarbeit

- Geplant ist, eine Veröffentlichung zum Projekt über G protein biased kappa opioid Rezeptor Agonisten dafür zu nutzen, sofern die derzeitige experimentelle Testung entsprechende Resultate erzielt. Um dem breiten Interessensfeld der Arzneimittelinformation gerecht zu werden sollen in der Einleitung zum Paper zusätzliche und/oder erklärende arzneimittelinformationsrelevante Aspekte zum Projekt thematisiert und die klinische Relevanz der Arbeit hervorgehoben werden. Beispiele für solche Ergänzungen wären u.a.
  - Einschätzung der klinischen Relevanz der Opioid Rezeptoren in der Schmerztherapie. Gibt es Alternativen?
  - Hintergründe zum Projekt erläutern
  - Erfassung von klinisch relevanten Endpunkten in zellbasierten Experimenten (Affinität, Aktivität) und im Tierexperiment (forced swim test für depressionsartiges Verhalten von Mäusen; Rotarod performance assay für Motorische Fähigkeiten und damit indirekt für Sedierung)
  - Seminar D (Projektmanagement) → Für die Erfolgreiche Durchführung eines Projektes notwendige Maßnahmen erläutern wie die Suche nach einem Kooperationspartner für die Synthese der Wirkstoffserie. Umgang mit Syntheseproblemen beim Kooperationspartner und Zeitverzug im Projektplan
- Ausblick
  - Fortführung/Aktualisierung des Weiterbildungsplans
  - Besuch weiterer Seminare (1 und 3)
  - Ausarbeitung der Projektarbeit bis zum 6. Fachgespräch (vermutlich im Oktober 2023)

### 3) Bericht über ein besuchtes Seminar

- Bericht über Seminar B (Medizinprodukte)
- Relevante Änderungen der Medical Device Regulation (MDR) verglichen mit dem Medizinproduktegesetz (MPG)
- Erläuterungen zur Notwendigkeit der Überarbeitung des Medizinprodukterechts:
  - EU-Harmonisierung
  - Strengere Regelungen zur Risikoklassifizierung, Risikominimierung, und Nachverfolgbarkeit von einzelnen Medizinprodukten
  - Skandale, die die Dringlichkeit eines gut regulierten Medizinprodukt-Marktes hervorheben (z.B. Implantierter Defibrillator mit Kabelbruch und unkontrollierten Schocks)

Berlin, den 13.04.2023

  
 (Kristina Puls, Weiterzubildende)

  
 (Dr. Stefan Wind; Ermächtigter)

## Dokumentation Fachgespräch 6 am 03.11.2023- online

Weiterbildungsleiter: Herr Dr. Stefan Wind

Weiterzubildende: Frau Kristina Puls

Weiterbildungsstätte: Freie Universität Berlin

### Themen:

#### 1) Stand meiner Promotion

- Bericht über meine derzeitige Arbeit:
  - A) G protein biased Kappa Opioid Rezeptor (KOR) Agonisten
    - Ligandenserie derzeit in Testung. Ergebnisse werden noch im November erwartet
  - B) Dissertation
    - Derzeit arbeite ich verstärkt am Manuskript der Dissertation. Einreichung der Dissertation im Januar 2024 geplant
  
- Umfangreiche Erläuterungen zu Kappa Opioid Rezeptor Antagonisten als vielversprechende neue Antidepressiva-Wirkstoffklasse
  - Opiode stark an ‚Mood homeostasis‘, d.h. Stimmungsgleichgewicht, beteiligt
  - Verändertes Kappa Opioid Rezeptor Signalprofil bei Patienten mit Depression
    - Schneller Wirkungseintritt und Abhilfe bei Suizidgedanken
  - Probleme der Standard-Antidepressive und wie Opiode diese adressieren
  - Probleme in der Entwicklung selektiver Kappa Opioid Rezeptor Antagonisten
    - Toxizitäten
    - Rezeptor Inaktivierung über Wochen
    - Probandenrekrutierung in klinischen Studien (Aticaprant, Phase III)
  - Tiermodell zur Messung antidepressiver Effekte (forced swim test)
  
- Stand meiner Publikationen
  - 4x Paper veröffentlicht
    - 3x Erstautor (HS-731, Compound A, Salvinorin A)
    - 1x Co-Autor (GPCR-Review)
  - 1x Manuskript geschrieben, nach Prüfung durch meinen Professor zur Einreichung bereit (Virtual Screening basierend auf Salvinorin A zur Identifizierung neuer nicht-basischer Kappa Opioid Rezeptor Antagonisten)
  - 1x Daten für ein Paper generiert, Paper aber noch nicht zusammengeschrieben (ACKR3)

#### 2) Planung meiner Weiterbildung

- Weiterbildungsplan
  - Aktualität geprüft und Aktualisierung durchgeführt
- Seminare
  - Absolvierte Seminare seit letztem Fachgespräch
    - Seminar 1: Recherche, Bewertung und Weitergabe von AM-Infos
    - Alle benötigten Seminare sind nun absolviert
  - Praktische Aufgabe Nr.3
    - Publikation zu Compound A, einem selektiven Kappa Opioid Rezeptor Antagonisten
  - Projektarbeit

- Publikation zu Salvinorin A, welches nach dem letzten Fachgespräch (4. Fachgespräch) publiziert wurde.
- Ausblick
  - Wo soll es nach der Promotion und Weiterbildung hin gehen
  - Jobsuche

### 3) Organisation der Weiterbildungsprüfung

- Sammlung aller zur Prüfung notwendigen Nachweise
  - Nachweise für Seminare, Fachgesprächsprotokolle, Praktische Arbeiten, Projektarbeit
  - Weiterbildungszeugnis (noch zu erstellen)
- Prüfungsvorbereitung
- Zeitplan:
  - 01.04.2024 → Anmeldung zur Prüfung
  - Anfang Juni 2024 → Wunschzeitraum für Prüfung

Berlin, den 03.11.2023



---

(Kristina Puls, Weiterzubildende)



---

(Dr. Stefan Wind; Ermächtigter)