Historisches und Aktuelles zur Arzneimittelforschung

Herausgegeben von

Peter Oehme, Klaus Hauptmann und Ulrich Scheller

Im Auftrag der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin
mit Unterstützung
der BBB Management GmbH Campus Berlin-Buch,
des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie,
der Stiftung Ost-West-Begegnungsstätte Schloss Biesdorf
und des Leibniz-Forschungsinstitutes für Molekulare Pharmakologie

Vorwort

Peter Oehme, Klaus Hauptmann und Ulrich Scheller

Am 12. Oktober 2017 fanden im Schloss Biesdorf – im Rahmen der „Biesdorfer Begegnung mit der Wissenschaft" – zwei Veranstaltungen der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin e. V. in Kooperation mit der Stiftung Ost-West-Begegnungsstätte Schloss Biesdorf e. V. statt. Zu Beginn der Vormittagssitzung wurden die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Veranstaltung vom Vorsitzenden der Stiftung Ost-West-Begegnungsstätte Schloss Biesdorf, Herrn Dr. Heiner Niemann, herzlich begrüßt. Nach einer ausführlichen Vorstellung des Schlosses Biesdorf überreichte er dem Präsidenten der Leibniz-Sozietät nachfolgendes Glückwunschschreiben.
Am Vormittag wurde in einer öffentlichen Plenarsitzung mit einem interessanten und lehrreichen Vortrag von Prof. Adolf Laube (Mitglied der Leibniz-Sozietät) das Wirken und die Wirkung Martin Luthers 500 Jahre nach Beginn der Reformation – mit anschließender Diskussion – gewürdigt. Das Nachmittagskolloquium – aus Anlass des 80. Geburtstages des Mitgliedes der Leibniz-Sozietät Prof. Peter Oehme – stand unter dem Thema „Historisches und Aktuelles zur Arzneimittelforschung".

Die vorliegende Broschüre fasst Beiträge aus diesem Kolloquium zusammen und ergänzt sie mit weiteren Überlegungen. Dabei wird versucht, eine Brücke von historischen Aspekten über aktuelle Probleme bis hin zu Vorstellungen für die zukünftige Gesundheitsforschung zu schlagen. Mit den Beiträgen geht es nicht um wissenschaftliche Detailveröffentlichungen, sondern um das Hinführen zu einigen Grundproblemen. Deshalb wird auch auf Tabellen und Abbildungen in den Beiträgen sowie auf Literaturverzeichnisse (mit Ausnahme des Grundsatzvortrages von Herrn Ludwig) verzichtet. Letztere können, ebenso wie vorhandene Sonderdrucke etc., angefordert werden.

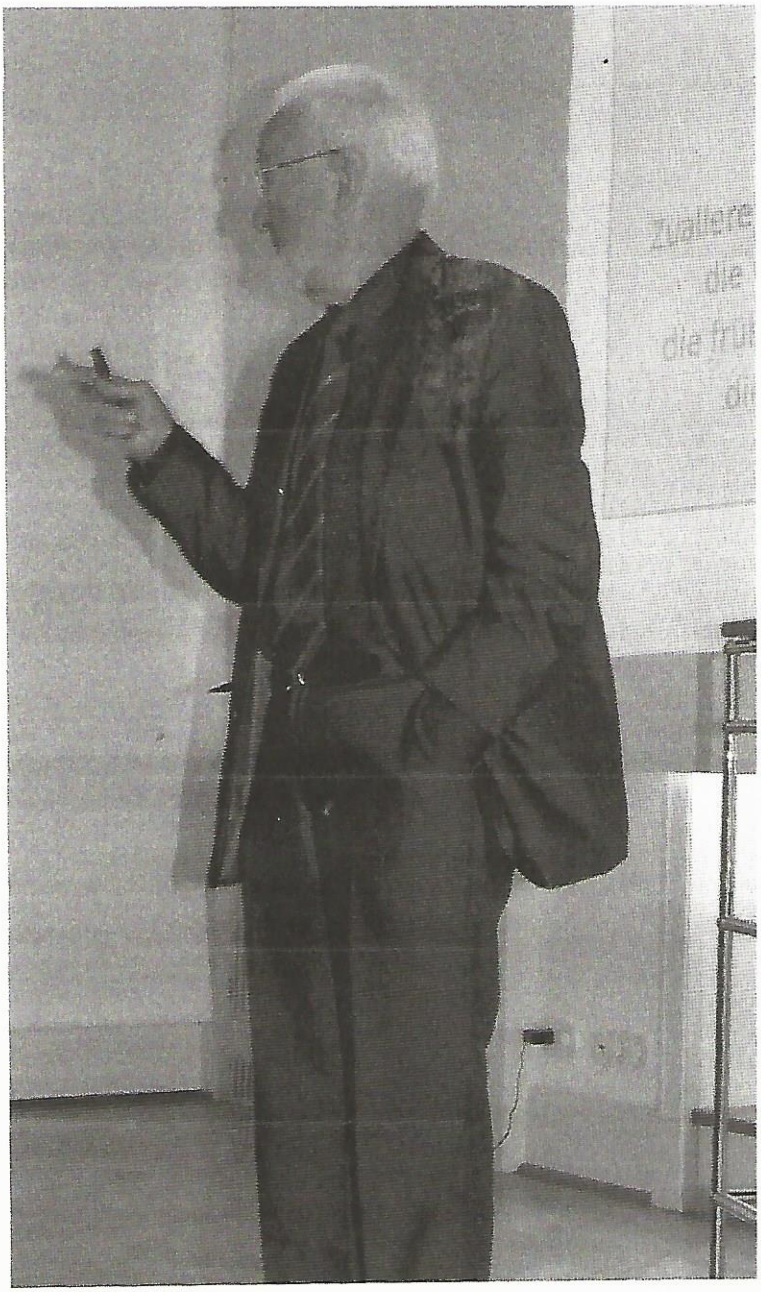
Die Vorträge von Erhard Göres/Werner Scheler zu „Erfahrungen aus dem Akademie-Industrie-Komplex Arzneimittelforschung (AIK)" und von Oleg Gomazkov „Von der Substanz P zu den Reguliden der adulten Neurogenese im Gehirn" wurden in etwas verkürzter Form abgedruckt. Der Inhalt des Vortrages von Peter Oehme zu „Reminiszenzen aus 2 x 25 Jahren" findet sich im abgedruckten Interview mit Christine Minkewitz „Von Buch nach Friedrichsfelde und zurück", im ergänzenden Beitrag von Oehme/Hecht zu „Reflektionen zur Substanz P-Forschung" und in den Schlussbemerkungen. Die Aufnahme des ergänzenden Beitrages zu dem Neuropeptid Substanz P erfolgte, weil Karl Hecht, ein wesentlicher „Mitstreiter" auf diesem Gebiet, wegen einer Auslandsreise nicht im Kolloquium auftreten konnte.

Die vier vorgestellten Poster von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Leibniz-Forschungsinstituts für Molekulare Pharmakologie (FMP) – die früher bereits im Institut für Wirkstofforschung (IWF) arbeiteten – zeigen die erfolgreiche Durchgängigkeit ihrer Arbeiten.
Im Grundsatzvortrag von Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, wird das aktuelle Thema „Entwicklung neuer Wirkstoffe: Wie definieren wir Innovationen und erkennen substanziellen therapeutischen Fortschritt?" dargestellt, eine wichtige Grundlage für eine moderne Gesundheitsforschung. Ergänzend hierzu wurde der Diskussionsbeitrag von Norbert Gerbsch vom Bundesverband der pharmazeutischen Industrie zum Thema „Arzneimittel und Innovationen: Vielfältiger als gedacht" in erweiterter Form in die Broschüre aufgenommen.

Ziel dieser Broschüre ist zum einen, den Teilnehmern an diesem Kolloquium ein Erinnerungsmaterial zur Hand zu geben. Zum anderen würde es die Veranstalter wie die Herausgeber freuen, wenn einige der diskutierten Gedanken für die Gesundheitsregion Berlin-Brandenburg von Nutzen sind.
Die Herausgabe dieser Broschüre wurde dankenswerterweise vom Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, der BBB Management GmbH Campus Berlin Buch und dem FMP unterstützt.

Reflektionen zur Substanz P-Forschung

Peter Oehme und Karl Hecht



Prof. Peter Oehme während seines Vortrages zu „Reminiszenzen aus 2 x 25 Jahren"

Der Beginn der Substanz P-Forschung geht auf die Jahre 1930/1931 zurück. Ulf Svante von Euler war zu dieser Zeit „postgraduate student" in Henry Dale's Laboratorium in London. Dort beschäftigte man sich auch mit der Freisetzung von Azetylcholin aus dem Intestinum nach Stimulation des Nervus Vagus. Bei solchen Untersuchungen fand von Euler zusammen mit John Gaddum, dem damaligen „senior assistent", eine Fraktion, die sich in den Eigenschaften deutlich von Azetylcholin unterschied. Sie reinigten diese Fraktion und gewannen daraus ein trockenes Puder (powder). Dieses nannten sie Präparation P. Daraus folgte dann der Name Substanz P (SP). Mit diesem Substanz P-powder wurden in der Folgezeit zahlreiche Untersuchungen durchgeführt.
1971 gab es einen zweiten Meilenstein in der Substanz P-Forschung. Die Gruppe von Susan Leeman von der Harvard medical school in Boston publizierte die Aminosäuresequenz von Substanz P. SP erwies sich als ein Undekapeptid (Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-MetNH2). Dieses Undekapeptid hatte im C-terminalen Pentapeptidbereich große Ähnlichkeit mit dem von Ersparmer in Moschuspolypen (Eledona moschata) entdeckten Peptid Eledoisin. SP zeigte auch ähnliche pharmakologische Eigenschaften wie dieses Kaltblüterpeptid[1]. Mit Eledoisin und anderen Kaltblüterpeptiden wurde in der Chemie und in der Pharmakologie der beiden Jung'schen Institute seit Anfang der 60er Jahre gearbeitet und dazu publiziert.

1. Aufnahme in die internationale Substanz P-„Gemeinde"

1976, im Jahr der Gründung des Institutes für Wirkstofforschung (IWF), erhielt der Erstautor eine Einladung vom oben genannten. Entdecker von Substanz P. Nobelpreisträger Ulf S. von Euler lud Peter Oehme zum Nobel Symposium 37 über Substanz P nach Stockholm ein. Auf dem Symposium war alles vertreten, was auf diesem Gebiet Rang und Namen hatte. Die Vorträge umfassten Arbeiten zur Isolierung von Substanz P, zur Strukturaufklärung, zu Struktur und Konformation, zu Nachweismethoden, zur Lokalisierung im Nervensystem und anderen Geweben, zur Rolle in primär sensorischen Neuronen, zur Bedeutung für das Schmerzgeschehen u. a.

Von uns wurden in Stockholm Ergebnisse zu Struktur-Wirkungs-Betrachtungen an SP und anderen Tachykininen vorgetragen und zwei Hypothesen vertreten. Zum einen,

[1] Substanz P, Eledoisin und weitere Peptide wurden dann zur Gruppe der Tachykinine zusammengefasst. Der Name Tachykinine folgte aus der von allen Peptiden dieser Gruppe am glatten Muskel auslösbaren schnellen (tachos = schnell, griech.) Kontraktion.

dass im SP-Molekül unterschiedliche Informationen in verschiedenen Teilen des Moleküls verschlüsselt sind. Zum anderen, dass SP neben der direkten Wirkung am glatten Muskel auch indirekte Effekte über die Modulation anderer Transmittersubstanzen ausübt. Diese Hypothesen wurden in den Folgejahren die „Führungsgrößen" für unsere Arbeiten.

Die Ergebnisse wurden gut aufgenommen. Das hatte zur Folge, dass wir zu den folgenden Substanz P-Symposien eingeladen wurden und ich bald zu dem „organizing comittee" dieser bekannten internationalen „Substance P-meetings" gehörte.

2. Wirkung von Substanz P auf die Schmerzschwelle und auf stressbedingte Störungen

1975 lag der Beginn der langjährigen effektiven Zusammenarbeit des IWF mit der Gruppe von Karl Hecht – eine ganz wesentliche Grundlage für den späteren raschen Fortschritt. Damals war Karl Hecht noch im Zentralinstitut für Herz-Kreislauf-Regulationsforschung der Akademie. Die ersten Ergebnisse unserer Zusammenarbeit mit Substanz P und anderen Tachykininen waren enttäuschend. An intakten Versuchstieren zeigten die untersuchten Peptide keine Wirkung. Doch dann folgten Untersuchungen mit chronisch gestressten Versuchstieren. Hier zeigten sich interessante Effekte. Der durch Immobilisationsstress erhöhte Blutdruck und die durch chronischen Stress gestörten erlernten Vermeidungsreaktionen wurden weitgehend normalisiert.
Ausgehend hiervon wurde von Karl Hecht, der Gruppe von Michael Airapetanz aus dem Moskauer Akademieinstitut für höhere Nerventätigkeit und Neurophysiologie und dem IWF ein verkürztes Substanz P-Analogon (Lys-Phe-Ile-Gly-Leu-MetNH2) auf das durch Immobilisationsstress gestörte Schlafverhalten untersucht. Ein überzeugendes Ergebnis: Die durch chronischen Stress gestörte Delta-Aktivität wurde ebenso wie die gestörten paradoxen Schlafperioden durch das SP-Analogon weitgehend normalisiert.

Im IWF liefen in Kooperation mit Evelyn Morgenstern vom Institut für pharmakologische Forschung (IPhF) parallel Untersuchungen zur Wirkung von Substanz P auf die Schmerzschwelle von Mäusen. Dabei gab es das erstaunliche Ergebnis, dass die Wirkung des Peptides weder eine Analgesie noch eine Algesie war. Die Wirkung hing von der individuellen Ausgangslage der Tiere ab; d. h., SP erhöhte die Schmerzschwelle nur bei Mäusen mit niedriger Ausgangsschmerzschwelle und erniedrigte diese jedoch bei Mäusen mit hoher Ausgangschmerzschwelle. Der SP-Effekt war demzufolge eine Modulierung der Schmerzschwelle im Sinne einer „Normalisierung". 1979 reichten wir die Ergebnisse zur Veröffentlichung in der bekannten Zeitschrift Science ein, wo sie 1980 erschien. Wir erklärten diesen dualen Effekt von SP damit, dass im SP-Molekül verschiedenartige Informationen verschlüsselt sind. In späteren Arbeiten konnten wir nachweisen, dass der N-Terminus des Peptids für die hyperalgetische Komponente und der C-Terminus für analgetische Wirkkomponente verantwortlich ist.

Gemeinsam mit Karl Hecht stellten wir die Gesamtheit dieser neuartigen Befunde zur Wirkung von Substanz P auf stressbedingte Störungen und auf die Schmerzschwelle 1979 auf dem IBRO[2]-Symposium über „Neuropeptide and Neural transmission" in Jablonna, Polen vor und definierten Substanz P als ein regulatorisches Peptid = Regulide. Die Funktion eines solchen „Regulide" sahen wir in der Anpassung, Adaptation an verschiedenartige stressbedingte Störungen und in der Wiederherstellung des Normalzustandes: d. h. im Sinne von defense und repair.

3. Wirkung von Substanz P auf das Nervenfaserwachstum und auf Mastzellen

Eine weitere Richtung der Substanz P-Forschung im IWF betraf die Wirkung von Substanz P auf die Nervenfaserregeneration in der Gewebekultur. In Zusammenarbeit mit dem Anatomischen Institut der Charité fanden wir 1980 an Explantatkulturen des Ganglion trigeminale von Hühnerembryonen und des Hippocampus embryonaler Ratten, dass SP-Zugaben zum Erhaltungs- bzw. Wachstumsmedium konzentrationsabhängig den Nervenfaserwachstumsindex erhöht. In Folgearbeiten konnten wir nachweisen, dass die Stimulation des Nervenfaserwachstums dem N-Terminus von SP zugeordnet werden kann. Diese Arbeiten erfolgten vor dem Hintergrund, dass durch das Enzym Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) diese N-terminale Dipeptide aus dem SP-Undekapeptid freigesetzt werden können. Die Wirkung dieser N-terminalen SP-Fragmente auf das Zellwachstum wurden deshalb auf das N-terminalen Dipeptid SP3-4 (und Derivate) fokusiert. Das führte zu dem Patent „Process for manufactoring preparations promoting wound healing, and such preparations (EP 0165492 A2).

Für diese Dipeptide wurden auch weitere Felder interessant. So wurde in Zusammenarbeit von Wolf-Eckehard Siems aus dem IWF mit Oleg Gomazkov, damals im Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Physiologie der medizinischen Akademie der UdSSR in Moskau, gefunden, dass N-terminale SP-Teilsequenzen und davon ausgehende Derivate wirksame Inhibitoren der Angiotensin-Converting-Enzym-Aktivität sind. Siehe hierzu auch den Beitrag von Oleg Gomazkov auf diesem Kolloquium.

Im gleichen Zeitraum wurde mit Untersuchungen zur Wirkung von Substanz P auf Mastzellen begonnen. Das interessierte deshalb, weil bekannt war, dass SP aus Peritonealmastzellen Histamin freisetzen kann und dass bei antidromer Stimulation aus sensorischen Nerven SP freigesetzt wird, das dann auf Mastzellen wirkt.

---

[2] IBRO = International Brain Research Organization

Für die Bearbeitung dieser Frage kooperierten wir mit dem pharmakologischen Institut des University College in London (UCL). Den Startschuss hierzu gab eine Einladung für den Erstautor Anfang der 80er Jahre. Gastgeber war das pharmakologische Institut am UCL. Begonnen wurde dort mit Selbstversuchen von John Foreman sowie Chris Jordan (beide UCL) und mir. Das betraf Injektionen von Substanz P, SP-Fragmenten und Analoga in unsere Unterarme. Später kamen hierzu freiwillige Probanden aus dem UCL. Erwartungsgemäß kam es bei diesen Versuchen zu einer dosisabhängigen Rötung und Schwellung an den Unterarmen. Diese war durch Antihistaminika zu unterdrücken. N- ebenso wie C-terminale SP-Fragmente waren unwirksam. Das bedeutete, dass für die Histaminfreisetzung aus Mastzellen das gesamte SP-Molekül notwendig ist. An isolierten Peritonealmastzellen zeigten sich identische Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Wir diskutierten diese Befunde als bedeutsam für das Verständnis der Rolle von Substanz P für die Pathophysiologie entzündlicher Prozesse in verschiedenen Geweben.

Aus dieser Kooperation zwischen dem IWF und den Pharmakologen aus dem UCL erwuchs im August 1984 die gemeinsame Durchführung eines Satellitensymposiums in Verbindung mit dem 9. Internationalen Pharmakologenkongress in London. Das Symposiumsthema war „Substance P – metabolism and biological actions". Auf diesem Symposium wurde der rasante Fortschritt in der internationalen Substanz-Forschung deutlich. Das betraf die Aufklärung der Präkursoren für SP und der anderen Tachykinine, die Identifizierung verschiedener Tachykininrezeptoren, den SP-Metabolismus, ebenso wie die Entwicklung von empfindlichen Nachweismethoden und genauere Kenntnisse zur Lokalisierung. Um diese Fortschritte zu ordnen, wurde unter Vorsitz des Grazer Pharmakologen Fred Lembeck auf dem Symposium eine Nomenklaturkommission etabliert. Diese erarbeitete Vorschläge für die Terminologie der verschiedenen Tachykinine und verwandter Peptide. Die Vorschläge sowie die Ergebnisse dieses Symposiums sind in der von Chris Jordan und Peter Oehme herausgegebenen Monografie mit dem Titel „Substanz P – metabolism and biological actions" zusammengefasst.

Schwerpunkte der Beiträge – gemeinsam mit Karl Hecht und anderen Kooperationspartnern – betrafen die Wirkungen von SP und SP-Fragmenten auf stressinduzierte Störungen des Verhaltens, des Blutdrucks und des Schlafes sowie deren Wirkung auf das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE). Außerdem ging es um die Beziehungen zwischen Substanz P, dem Stressgeschehen und dem Katecholaminmetabolismus.

Bei aller positiven Resonanz auf unsere Beiträge und den Erfolg des gemeinsamen UCL-IWF-Substanz P-Symposiums, zeigte der internationale Vergleich immer deutlicher, dass wir methodisch bei den modernen Entwicklungen, insbesondere in der Molekularbiologie in einen kaum aufholbaren Rückstand geraten waren. Das galt insbesondere für die Erforschung der Substanz P-Rezeptoren.

Wir kompensierten dieses Defizit deshalb durch eine enge Verbindung mit den klinischen Forschungen zu SP und neuen konzeptionellen Ansätzen.

4. Interaktion von Substanz P mit dem aminergen System.

Bereits 1976 auf dem Stockholmer Substanz P-Symposium hatte der Erstautor für die von ihm diskutierte modulierende SP-Wirkung das Katecholaminsystem als target favorisiert. Dafür sprachen auch die SP-Effekte bei stressbedingten Störungen. Deshalb untersuchten wir die Interaktion von Substanz P mit diesem System. Als Modell hierfür wählten wir die Nebenniere, genauer das Nebennierenmark. Dieses Organ hat bekanntlich eine zentrale Stellung im Stressgeschehen. Mittels immunhistochemischer Technik konnte zusammen mit dem Anatomischen Institut der Charité „Substanz P-like immunoreactivity" (SPLIR) in zellulären Elementen und in Fasern des Nebennierenmarks dargestellt werden.

Ausführlich wurde in der Gruppe des Erstautors von Karen Nieber die stimulierte Noradrenalinfreisetzung an Nebennierenschnitten untersucht. Da in den Nebennierenschnitten neben den chromaffinen Zellen auch Endigungen des N-splanchnicus enthalten sind, aus denen Azetylcholin freigesetzt wird, welches die Katecholaminausschüttung auslöst, wurde neben der Noradrenalinfreisetzung auch die elektrisch induzierte 3H-Azetylcholinfreisetzung untersucht. Substanz P ebenso wie das N-terminale Fragment SP1-4 hemmten dosisabhängig sowohl die elektrisch induzierte Azetylcholinfreisetzung wie die nikotinerg induzierte Freisetzung von Noradrenalin. Das sprach für einen prä- und einen postsynaptischen Angriff von Substanz P. Für den postsynaptischen Angriff diskutierten wir eine Modulation des nikotinergen Rezeptors, möglicherweise durch Eingriff in den Inositolphospholipidmetabolismus. Mit diesen Modelluntersuchungen stimmten die gemeinsam mit der Gruppe von Karl Hecht erhobenen Befunde überein, dass SP den durch Stress ausgelösten Anstieg des Plasmakatecholaminspiegels von Ratten verhindern kann.

Auf dem vorangehend erwähnten internationalen Pharmakologenkongress 1984 in London kam es auch zu einem persönlichen Kontakt mit dem Melbourner Biochemiker Bruce Livett. Bruce war einer der Pioniere in der Kultivierung und Untersuchung chromaffiner Zellen. Durch diesen Kontakt wurde der Grundstein für eine langjährige freundschaftliche Zusammenarbeit der Melbourner Gruppe mit dem IWF gelegt. Diese wurde auch nach Gründung des Leibniz-Forschungsinstitutes für Molekulare Pharmakologie (FMP) weitergeführt und mit wechselseitigen Arbeitsaufenthalten der Mitarbeiter ausgebaut.

In umfangreichen Untersuchungen mit N- und C-terminalen SP-Fragmenten an kultivierten chromaffinen Zellen der Rindernebenniere konnten wir, ausgehend von früheren Ergebnissen von Bruce Livett und uns, nachweisen, dass

Substanz P postsynaptisch an den chromaffinen Zellen zwei Effekte hat. Zum einen hemmt es die cholinerg induzierte Katecholaminsekretion – moduliert also die Freisetzung. Zum anderen wirkt es der nikotinindzierten Desensibilisierung der Katecholaminfreisetzung entgegen – verhindert also eine Erschöpfung der Freisetzung. Dabei werden wahrscheinlich die Hemmwirkung auf die Freisetzung und der Schutz gegen die Desensibilisierung über unabhängige Mechanismen vermittelt.

In späteren Untersuchungen trennten wir die kultivierten chromaffinen Zellen aus Rindernebennierenmark in eine vorwiegend Adrenalin- und in eine vorwiegend Noradrenalin-produzierende Fraktion. Stimuliert wurde die Freisetzung der beiden Amine in beiden Fraktionen durch Nikotin und den Nikotinagonisten Epibatidin. Substanz P hemmte erwartungsgemäß die durch beide Stimuli freigesetzten Katecholamine. Dabei wurde die Noradrenalinfreisetzung stärker gehemmt als die Adrenalinfreisetzung. In vergleichenden Untersuchungen mit N- und C-terminalen SP-Fragmenten wurde gefunden, dass für den Hemmeffekt auf die stimulierte Katecholaminsekretion in beiden Fällen das gesamte SP-Molekül nötig ist. Als Angriffspunkt wurde eine Modulation des nikotinergen Rezeptors über einen benachbarten Neurokinin 1-Rezeptor diskutiert.

Dass diese Effekte auch für die in vivo-Wirkung von SP auf Stressvorgänge bedeutsam sein könnte, dafür sprachen unsere Ergebnisse, dass unter Stressbedingungen die endogene „Substance-P-like immunoreactivity (SPLIR)" im Nebennierenmark erniedrigt ist und das SP an Nebennierenschnitten gestresster Ratte – unter in vivo- (und in vitro-) Applikation – die durch Stress induzierte Aktivierung der Noradrenalinsekretion normalisiert. Dadurch könnte Substanz P über eine Homöostasesicherung des aminergen Systems zur Bewältigung von Stresssituationen beitragen.

5. Interaktion von Substanz P mit dem Opioidpeptidsystem

Da neben dem aminergen System auch das endogene Opioidpeptidsystem am Stressverlauf beteiligt ist, führten wir im IWF auch dazu Untersuchungen durch.
Seit Anfang der 80er Jahre erschienen hierzu Arbeiten aus unserer Gruppe. Diese Arbeiten mündeten in der Arbeitshypothese, dass Stress zu einer Art Abhängigkeit von den körpereigenen Opioidpeptiden führt und dass es sich dabei um einen fundamentalen Prozess in einer gestörten Adaptation handelt. Deren Relevanz wurde später für die stressbedingte Alkoholmotivation untersucht. 1990/91 nicht abgeschlossene Untersuchungen zeigten, dass eine Korrelation zwischen der Alkoholpräferenz von Raten und ihrer SP-Konzentration im Hypothalamus und Nebennierenmark vorliegt und dass eine systemische SP-Applikation die durch Stress erhöhte Alkoholpräferenz bei Ratten reduziert. Es war geplant, diese Richtung auszubauen und zu erweitern. Hierfür existierten molekular- und zellbiologische Vorarbeiten. Diese vorgesehenen Arbeiten waren eingebunden in ein Konzept für einem Berliner Suchtforschungsverbund, welches gemeinsam mit Helmut Coper, dem damaligen Direktor des Institutes für Neuropsychopharmakologie der Freien Universität, erarbeitet wurde. Diese Entwicklung konnte nach 1991 nicht fortgesetzt werden.

6. Vorbereitung einer klinischen Nutzung der Substanz P-Ergebnisse

Bei unseren chemischen, physikochemischen, pharmakologischen, pathophysiologischen und biochemischen Arbeiten zu Substanz P und anderen Peptiden war natürlich auch an eine klinische Relevanz angedacht. Für diese Zielrichtung war Karl Hecht mit seiner Abteilung für Neuropathophysiologie (später Institut für pathologische Physiologie) mit dem angeschlossenen Schlaflabor in der Charité der Dreh- und Angelpunkt. Dazu kamen noch die zahlreichen klinischen und klinisch-pharmakologischen Kooperationspartner der Hecht'schen Gruppe. Diese Zusammenarbeit war nicht nur die klinische Prüfung essentiell, sondern befruchtete auch die biomedizinisch/klinische Schlafforschung. Davon zeugen u. a. zahlreiche Promotionsarbeiten, die in dieser Zeit entstanden.

Schwerpunkt dieser Arbeiten war die Wirkung von Substanz P auf stressbedingte Schlafstörungen. Als Vorarbeiten hierfür gab es die bereits erwähnten umfangreichen tierexperimentellen Befunde. Hinzu kamen vergleichende Untersuchungen von SP mit dem bekannten Delta-Schlaf-Induzierenden-Peptid (DSIP). Dabei zeigte SP bei stressinduzierten chronischen Schlafstörungen der Ratte auf äquimolarer Basis eine stärkere Wirksamkeit als DSIP. Das betraf sowohl die Schlafdauer, den prozentualen Anteil der Schlafphasen, die Rhythmik des Schlafprofils und die Periodenlängen der Schlafzyklen.

Hierauf folgten dann Untersuchungen zur Wirkung von Substanz P an Patienten. Untersuchungen mittels Radioimmunoassay hatten gezeigt, dass bei Patienten mit Schlafstörungen deutlich niedrigere SPLIR-Werte in der Schlafperiode vorliegen. Die für Untersuchungen an Probanden nötigen präklinischen pharmakologisch-toxikologischen Untersuchungen wurden im Partnerinstitut des AIK „Arzneimittelforschung", dem Institut für pharmakologische Forschungen im Kombinat GERMED (IPhF), durchgeführt. Umfangreiche chemische und biopharmazeutische Arbeiten stammten aus dem IWF. Die im Schlaflabor von Karl Hecht durchgeführten klinischen Untersuchungen mit nasaler SP-Applikation konnten erfolgreich bis zur Stufe II geführt werden. Der Abbruch erfolgte 1990/91.

Als weiteres mögliches klinisches Einsatzfeld interessierte die Hypertonie. Dafür sprachen nicht nur die erwähnten tierexperimentellen Untersuchungen zur Wirkung von SP und Fragmenten auf den stressbedingten Hochdruck, sondern auch umfangreiche tierexperimentelle Arbeiten mit Ratten mit genetisch fixierter spontaner Hypertonie so genannten SHR-Ratten. Bei diesen Arbeiten hatte sich gezeigt, dass die SPLIR im Plasma und in der Nebenniere bei SHR signifikant niedriger ist als bei Wistar-Kyoto-Kontrollratten und bei den SHR unter zusätzlicher Stressbelastung weiter absinkt. In Zusammenarbeit mit dem Zentralinstitut

für Herz-Kreislauf-Regulationsforschung der AdW wurde außerdem gefunden, dass SP bei der stressinduzierten Hypertonie von Primaten eine hypotensive Langzeitwirkung ausübt. Deshalb wurde gemeinsam mit Hans-Dieter Faulhaber vom gleichen Institut die Substanz-P-like-immunoreactivity (SPLIR) im Plasma von Hypertonikern untersucht und gezeigt, dass diese deutlich erniedrigt ist. Dieser interessante Ansatz für mögliche klinische Untersuchungen konnte nach 1990/91 nicht begonnen werden.

Als drittes mögliches klinisches Nutzungsfeld für SP interessierte die bronchiale Hyperreaktivität und das Asthma bronchiale. Bekannt war, dass Substanz P ein potenter Bronchokonstriktor ist, Schleimhautödeme induziert und die tracheobronchialen Drüsen stimuliert. Alles in enger Beziehung zu der von uns untersuchten und vorangehend erwähnten SP-Wirkung auf die Histaminfreisetzung aus Mastzellen. Begonnen wurde deshalb unter der bereits erwähnten Karen Nieber in den 80er Jahren eine Zusammenarbeit des IWF mit dem Forschungsinstitut für Lungenkrankheiten und Tuberkulose (FLT) in Berlin-Buch, unter Leitung von Walter Schilling. Diese mündete in der Bildung einer gemeinsamen Forschungsgruppe FLT-IWF. Aus der Zusammenarbeit resultierten eine Reihe von Veröffentlichungen, welche die Rolle von Substanz P im Bronchialbaum und eine proasthmatische Funktion wahrscheinlich machten. Für das N-terminale Fragment SP1-4 wurde nachgewiesen, dass es die Reagibiltät der isolierten Meerschweinchentrachea auf exogen appliziertes Azetylcholin inhibiert. Die experimentelle bronchoalveoläre Lavage von Meerschweinchen wurde als geeignet gefunden, um die intrabroncheale Freisetzung von Substanz P zu untersuchen. Auch diese Zusammenarbeit mit dem FLT konnte nach 1990/91 nicht weitergeführt werden.

Eine interessante Kooperationslinie wurde von Karl Hecht zu dem Moskauer Institut für mediko-biologische Probleme der Raumfahrt aufgebaut. Das betraf vor allem die Untersuchungen zum Einsatz von Substanz P in der Vorbereitungsphase für Flüge von Primaten in Biosatelliten. Gemeinsam mit dem Moskauer Kooperationspartnern untersuchte die Gruppe von Karl Hecht – unter Beteiligung des IWF – die Wirkung von vierwöchiger nasaler Substanz P-Gabe an Rhesusaffen in der Vorbereitungsphase der Biosatelliten Kosmos 1514 (1983), Kosmos 1667 (1985) und Kosmos 2229 (1992). Auch in diesem Einsatzfeld war Substanz P in der Lage, die Stressresistenz zu erhöhen und Symptome der „Raumfahrerkrankheit" zu unterdrücken. Eine mögliche Anwendung von SP für Kosmonauten wurde diskutiert, aber nicht realisiert.

7. Zum Stand der Substanz P Forschung und einige *Gedanken zur weiteren Entwicklung*

Die Substanz P-Arbeiten im IWF und im Institut für pathologische Physiologie sowie bei den meisten Kooperationspartnern wurden nach 1990/91 weitgehend eingestellt. Peter Oehme konnte mit seiner Forschungsgruppe „Adaptationspharmakologie" im FMP, dem Nachfolgeinstitut des IWF, die Arbeiten zur Interaktion von Substanz P mit dem Katecholaminsystem bis zu seinem altersbedingten Ausscheiden fortsetzen. Die Ergebnisse wurden auf zahlreichen nationalen und internationalen Tagungen vorgestellt, unter anderem 1997 auf dem Substanz P-Symposium in Cairns (Australien) zu „Tachykinins in health an disease". Dort gehörte der Erstautor mit dem befreundeten Bruce Livett zu den Organisatoren.

Seit dem Ausscheiden der beiden Autoren aus der aktiven Forschungsarbeit sind mehr als zwei Jahrzehnte vergangen. Das Bild zu Substanz P hat sich in dieser Zeit weiter vertieft und abgerundet. Für die Grundlagenforschung lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Substanz P-Rezeptoren und deren Effektuierungsmechanismen weitgehend aufgeklärt sind. Auch die Lokalisierung von Substanz P ist im Detail bekannt. Zur Funktion von Substanz P existieren umfangreiche Untersuchungen.
Gefreut hat uns natürlich, dass die von uns bearbeitete Rolle von Substanz P im Stressgeschehen weiterhin ein wichtiges Arbeitsfeld ist. Hierzu heißt es in Wikipedia (51) mit Stand vom 4. Oktober 2017.:
„Substance P is a key first responder to most noxious/ extreme stimuli (stressors), i.e., those with a potential to compromise biological integrity. SP is thus regarded as an immediate defense, stress, repair, survival system."
Weiter heißt es dort: „The failure of clinical proof of concept studies, designed to confirm various preclinical predictions of efficacy, is currently a source of frustration and confusion among biomedical researchers."
Der dort skizzierte gegenwärtige Stand ist in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen.

Das betrifft sowohl die Aussage, dass SP ein erster „responder" auf die meisten toxischen/extremen Stimuli (Stressoren) ist. Das gilt gleichermaßen für die weitere Aussage in Wikipedia, dass es das Ziel dieser SP-responder-Funktion ist, die biologische Integrität durch „defense" und „repair" zu gewährleisten. Das entspricht unseren Vorstellungen, dass es die Aufgabe der SP-Funktion ist, die Homöostase des biologischen Systems zu gewährleiten. Hieraus folgte ja unsere Definition von SP als einem „regulide" – also einem „regulatory peptide".

Weitere Aussagen in Wikipedia, dass SP unter Stress einmalig oder wiederholt freigesetzt und dann entweder abgebaut oder aktiviert wird, deckt sich mit unseren Ergebnissen, dass nicht nur das SP-Gesamtmolekül sondern auch SP-Teilsequenzen für das Wirkungsbild verantwortlich sind.

Damit hingen unsere Modellvorstellungen zu einem dualen Effekt von Substanz P zusammen. Gemeinsam mit dem befreundeten Peptidchemiker John Stewart aus Denver/ Colorado hatten wir deshalb auch eine Brücke zu dem chinesischen Yin-Yang-Prinzip in der chinesischen Medizin *(und Philosophie) hergestellt.*
Die Aussage in Wikipedia, dass die klinische Nutzung der SP-Ergebnisse weiterhin „a source of frustration and confusion" ist, bedauern wir natürlich. Vielleicht können die in unseren Arbeiten vorhandenen Ansätze hierfür den einen oder anderen nützlichen Beitrag leisten.

Natürlich interessieren in der gegenwärtigen internationalen Substanz P-Forschung auch andere Gebiete. Intensiv werden zur Zeit Substanz P-Antagonisten untersucht. Das betrifft deren Anwendung für die Schmerztherapie sowie bei Depressionen und Krebs.

Zur Beteiligung von Substanz P am Krebsgeschehen erscheinen zur Zeit zahlreiche Arbeiten. Das betrifft auch den Pankreaskrebs. Für diese Krebsart gibt es gegenwärtig kaum therapeutische (und diagnostische) Ansätze und seine Häufigkeit steigt. Die von verschiedenen Autoren beschriebene Beziehung zu Substanz P soll darin liegen, dass beim Pankreaskarzinom eine Überexprimierung von NK1-Rezeptoren in den Pankreaszellen festzustellen ist. SP stimuliert im nanomolaren Bereich das Wachstum von PC-Zellen. NK1-Antagonisten sind hochwirksame Inhibitoren dieser Prozesse. Das System SP/NK1-Rezeptor könnte deshalb ein interessantes Target für die Therapie des Pankreaskarzinoms werden. Auch die Ursachen der Überexprimierung der NK1-Rezeptoren bei Pankreaskrebs (und Pankreatitis) werden untersucht. Eine Brücke zum Alkoholmissbrauch, Rauchen und weiteren Stressfaktoren werden gesehen.

Interessant erscheinen uns auch Befunde chinesischer Autoren. Eine chinesische Arbeit aus dem Jahre 2016 steht unter Überschrift „Using gelatine nanoparticel mediated intranasal delivery of neuropeptide Substance P to enhance neuro-recovery in hemiparkinson rats". Diese Arbeit ist für die Autoren zum einen deshalb interessant, weil von den chinesischen Autoren SP mittels Nanopartikeln SP über die Nasenschleimhaut in das Gehirn gebracht werden konnte. Also analog der von uns bei Patienten mit stressbedingten Schlafstörungen angewandten SP-Applikation mittels Nasenspray und Nasentropfen.

Die von den chinesischen Autoren mittels dieser Applikationstechnik an einem Rattenhemiparkinsonmodell (6-OHDA-Modell) erreichte Beschleunigung der Wiederherstellung (recovery) des zerstörten Hirngewebes bietet gleichfalls eine Brücke zu unseren Arbeiten. An isolierten PC 12-Zellen aus Rattennebennierenphaeochromozytom konnten wir zeigen, dass SP die durch 6-OHDA ausgelöste Apoptose hemmt.

Weiterführende Fragen wären deshalb zum ersten, ob die von uns beschriebene stimulierende Wirkung von N-terminalen SP-Teilsequenzen auf das Nervenfaserwachstum in der Gewebekultur auch an diesem tierexperimentellen Hemiparkinsonmodell nachweisbar ist?

Ein zweiter Ansatz wäre die Anwendung dieser Nanopartikel-Applikationsform für klinische Untersuchungen; z. B. die Fortführung der von uns begonnenen klinischen Untersuchungen zur Wirkung nasal applizierter SP bei Schlafstörungen an Probanden?

Unter dem Strich existiert also in der Substanz P-Forschung weiterhin eine dynamische und interessante Entwicklung. Der zukünftige Handlungsbedarf betrifft insbesondere die konzeptionelle Basis für die Verbindung der biomedizinischen Grundlagenforschung mit einer klinischen Nutzung. Auch hierin ist der Aussage in dem o. g. Wikipedia-Zitat voll zuzustimmen.
Nach unserer Einschätzung ist es dazu wichtig, die enorme Wissensanreicherung zu Wirkmechanismen und zu den vielfältigen SP-Funktionen wieder in eine ganzheitliche Betrachtung einzuordnen.

Wenn es also zutrifft, dass SP der „key responder" für die verschiedenen Stressoren ist, dann ist es richtig, die SP-Forschung eng mit den Erkenntnissen der Stressforschung zu verbinden. Diese Verbindung zwischen SP-Forschung und Stressforschung war deshalb auch stets eine Grundlage unserer Arbeiten.

Abschließend möchten wir ganz herzlich den Mitstreiterinnen und Mitstreitern in der SP-Forschung danken. Das betrifft nicht nur die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter unserer Institute, sondern auch die Kooperationspartner im In- und Ausland. Dazu gehört Erhard Göres, unser Industriepartner im AIK „Arzneimittelforschung", der heute hier über seine Erfahrungen im AIK vorgetragen hat. Dazu gehört gleichermaßen der Moskauer Biochmemiker Oleg Gomazkov, der in seinem heutigen Beitrag den Weg vom „Regulide" zur adulten Neurogenese vorgestellt hat. Die Vielzahl der weiteren Kooperationspartner in Ost wie West hier vorzustellen, ist nicht möglich. Allen an unserer gemeinsamen Substanz P-Forschung Beteiligten sei herzlich für die interessante Zusammenarbeit gedankt!

Von der Substanz P zu den Reguliden der adulten Neurogenese im Gehirn

Oleg Gomazkov

Prof. Oleg Gomazkov während seines Vortrages über die Zusammenarbeit zu dem Neuropeptid Substanz P

Mit Peter Oehme trafen wir uns erstmals im Herbst 1964 im Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Humboldt-Universität. Dort war ich im Rahmen des DAAD zu einem Trainingsprogramm. Unser gemeinsamer Chef war Professor Friedrich Jung – ein hervorragender deutscher Pharmakologe. Meine wissenschaftliche Aufgabe im Institut betraf biochemische Untersuchungen an Mäusen zum Tuberkulostatikum Cycloserin. Eine interessante Thematik. Davon konnte ich viel profitieren.
Genauso bedeutsam war für mich das Kennenlernen der Atmosphäre im Institut. Es war meine erste nähere Bekanntschaft mit einem deutschen Forschungsinstitut. Von Anfang an wurde ich von den Kolleginnen und Kollegen des Institutes freundlich und hilfsbereit aufgenommen. Für mich waren das positive „Prägungen" für das Leben. Mein Betreuer war damals Peter Oehme. Das „Schicksal" hatte es wahrscheinlich gut gemeint, denn diese Bekanntschaft, aus der allmählich Freundschaft wurde, hält seit mehr als 50 Jahren.

Die zweite Etappe unserer Zusammenarbeit und Freundschaft gehört zum Institut für Wirkstofforschung (IWF) der AdW der DDR in Berlin-Friedrichsfelde. Dort war Peter Oehme seit 1976 Institutsdirektor. Zugleich hatte er eine eigene Forschungsabteilung. Sein wissenschaftliches Interesse konzentrierte sich auf das Neuropeptid Substanz P (SP). Hier hatte er bereits zahlreiche Veröffentlichungen mit Kollegen aus dem Institut und aus anderen Einrichtungen. Mit einer Reihe dieser „Mitstreiter" brachte er mich in Kontakt. Ich nenne besonders Karl Hecht, Erhard Göres und Wolf-Eberhard Siems.

Die Zusammenarbeit des IWF in Berlin-Friedrichsfelde und meines Moskauer Institutes für Allgemeine Pathologie der Akademie der Medizinischen Wissenschaften hielt dann über viele Jahre an. Wir organisierten mehrere wissenschaftliche Konferenzen in Moskau und Berlin und veröffentlichten eine Reihe von gemeinsamen Publikationen zur Pharmakologie und Pathophysiologie von Neuropeptiden.

Prof. Gomazkov stellt seine dem Jubilar gewidmete Artikelserie „Signaling peptides and aging brain neurogenesis" vor. (Moscow 2017)

Peter Oehme charakterisierte diese Zusammenarbeit einmal wie folgt: „Es war eine ausgesprochen fruchtbare, ideenreiche Periode, mit zahlreichen (auch heute noch zitierten) Veröffentlichungen und mit engagierten Kooperationspartnern in Ost wie West, von den USA bis zur damaligen Sowjetunion". Ich möchte anfügen, dass ich stolz darauf bin, dass mein Labor in Moskau an dieser erfolgreichen Arbeit beteiligt war.

Ein Ergebnis aus dieser Zeit möchte ich hervorheben: In der international anerkannten Zeitschrift „Science" hatte Peter Oehme – zusammen mit Mitarbeitern aus dem IWF und des

AIK-Partnerinstitutes IPhF – Ergebnisse zur Wirkung von Substanz P auf die Schmerzschwelle von Mäusen publiziert. Daraus ging hervor, dass SP nur bei schmerzempfindlichen Mäusen analgetisch wirkt, dagegen bei relativ schmerzunempfindlichen Mäusen hyperalgetisch. Daraus folgte die grundlegende Schlussfolgerung, dass „dieses Peptid zu einer Modulierung der Schmerzschwelle mit dem Resultat einer Normalisierung führt". 1979 prägte dann Peter Oehme mit Karl Hecht für Substanz P den Begriff REGULIDE = regulatory peptide.

Sieht man heute in die wissenschaftliche Literatur zu Substanz P, so wird deutlich, dass dieses Peptid an einem großen Spektrum physiologischer und pathologischer Prozesse beteiligt ist. Von mir wurde deshalb einmal ein kleines Screening aus Entrez PubMed's Datenbank über die Anzahl der Publikationen zu SP durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass seit den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts mehr als 25 000 Veröffentlichungen zu Substanz P erschienen sind. Wichtige Aussagen sind dabei, dass Substanz P sowohl als Neurotransmitter als auch als Neuromodulator fungiert. Dabei gibt es Beziehungen zur Affektregulierung, zu Angst, Stress, Atemrhythmus, Vasodilatation, Entzündung, Krebs, Hirntumoren etc. Hierbei könnte SP als Regulide – als „Normalisierer" des physiologischen Zustandes eine Rolle spielen.

In einer gemeinsamen Arbeit mit Peter Oehme, hatten wir in der russischen Sechenov Zeitschrift die Idee veröffentlicht, dass SP für diese regulatorische Funktion mit zahlreichen anderen physiologisch bedeutenden Substanzen kooperiert. Diese Idee, ursprünglich für Substanz P postuliert, findet jetzt zunehmendes Interesse bei der Betrachtung der grundlegenden molekularen Mechanismen der intrazellulären Regulation. Dies betrifft z. B. das Prinzip des Neurosignaling, welches die biochemische „Mechanik" der Transduktions- und Transkriptionsprozesse der Zelle umfasst. Dabei wird die Expression des intrazellulären Signals durch eine Interaktion von Peptid- und Proteinmolekülen realisiert. Erinnert werden wir dabei an die bemerkenswerte Theorie von Gottfried Wilhelm Leibniz über de arte combinatoria.

Ketten von biochemischen Reaktionen bezeichnen also die Wege der Signalübertragung. Auf dieser komplexen molekularen „Leinwand" gibt es auch einen Platz für Substanz P als Regulide. Die Literaturanalyse zeigt dafür als Schaltpunkte aktive Transduktionsproteine in der Zelle (Notch, Wnt, AKT, etc.), die unter Beteiligung von Substanz P kontrolliert werden.

Abschließend noch zu SIGNALING PEPTIDES AND AGING BRAIN NEUROGENESIS.
Die adulte Neurogenese ist die Neubildung von Nervenzellen aus bestimmten Stamm- oder Vorläuferzellen. Früher hielt man die Neurogenese im erwachsenen Gehirn für ausgeschlossen. Neuere Untersuchungen zur Neurogenese zeigen jedoch, dass es bei Menschen, wie auch bei anderen Säugetieren zu einer Vermehrung neuronaler Stammzellen und zur Bildung neuer Nervenzellen selbst in hohem Alter kommen kann. Professor Gerd Kempermann, einer der maßgeblichen Forscher der Neurogenese, verwies auf dieses Problem als „Die Revolution im Kopf" oder „Wie neue Nervenzellen unser Gehirn ein Leben lang jung halten ..." Neue Techniken haben es ermöglicht, ästhetische Bilder der Transformation von Stammzellen im Hippocampus zu demonstrieren.
Die adulte Neurogenese im Hippokampus lässt sich in diskrete Transformationsprozesse unterteilen. Strukturelle und funktionelle Analysen deuten darauf hin, dass die verschiedenen Aspekte phenotypischer Veränderungen der neuen Neuroblasten von vielen „signaling-Dirigenten" reguliert werden. In diesem „Konzert" von Neurotransmittern, Transduktionsproteinen und Wachstumsfaktoren spielen auch metabolisch wirksame (regulatorische) Peptide, einschließlich Substanz P, eine wesentliche Rolle. Als Beispiel sei genannt, dass „Substance P enhances endogenous neurogenesis to improve functional recovery after spinal cord injury. ... Substance P stimulates proliferation of spinal neural stem cells in spinal cord injury via the mitogen-activated protein kinase signaling pathway".

So erlangt die Idee vom REGULIDE als „Normalisierer" der physiologischen Funktion neue Illustrationen am Beispiel der Neurogenese. Die Entstehung von neuen Neuronen dient der Aufrechterhaltung der Funktion, Neuroprotektion und des Arbeitspotenzials des Gehirns. In dem Ensemble der verschiedenen Moleküle, die an der Kontrolle der verschiedenen Stadien der Neurogenese beteiligt sind, spielt auch die seit langem untersuchte und immer noch „junge" interessante Substanz P eine wichtige Rolle.

Ausführlicher sind diese Darstellungen in meiner speziellen Broschüre „Signaling peptides and aging brain" zusammengefasst. Die Ausgabe dieses Heftes habe ich anlässlich seines 80. Geburtstages meinem Kollegen und langjährigen Freund Peter Oehme gewidmet.

Eröffnung und Laudatio

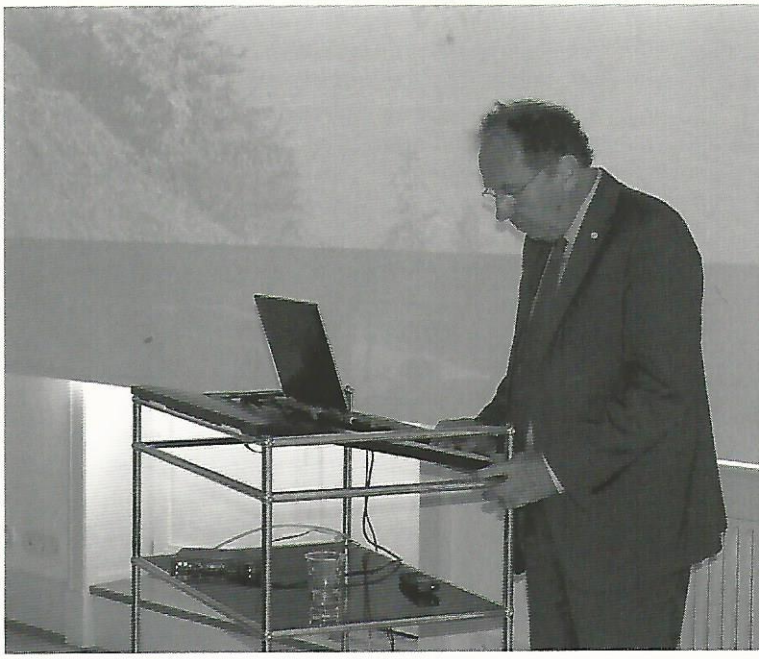
Gerhard Banse, Präsident der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin

Liebe Mitglieder und Freunde der Leibniz-Sozietät,
meine sehr geehrten Damen und Herren,

ich begrüße Sie ganz herzlich zum heutigen Kolloquium „Historisches und Aktuelles zur Arzneimittelforschung", das wir anlässlich des 80. Geburtstages unseres Mitglieds Peter Oehme durchführen – zwar etwas verspätet, denn dieser Geburtstag war bereits am 5. Juni, aber nicht minder bedeutsam. Insbesondere begrüße ich deshalb den Jubilar und seine Frau Bärbel Oehme sowie die heutigen Referenten Herrn Erhard Göres, Herrn Oleg Gomazkov, Herrn Wolf-Dieter Ludwig und Herrn Werner Scheler. Die Referenten werden zu gegebener Zeit vorgestellt werden. Es ist mir aber auch eine Freude, weitere Gäste zur heutigen Veranstaltung begrüßen zu können:

- Herrn Professor Dr. Ivar Roots, Präsident der Berliner medizinischen Gesellschaft;
- Herrn Dr. Norbert Gerbsch, stellvertretender Hauptgeschäftsführer des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie;
- Herrn Dr. Mathias Hanisch, Verband der chemischen Industrie, Landesverband Nordost;
- Herrn Klaus Hauptmann, Vorsitzender des Landesverbandes Nordost des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie;
- Herrn Dr. Ulrich Scheller, Geschäftsführer der BBB Management GmbH Campus Berlin-Buch.

Gegenstand des heutigen Kolloquiums ist das vom Jubilar vertretene Wissenschaftsgebiet, die Pharmakologie. Bevor wir uns dem jedoch zuwenden werden, zunächst einige Worte über den bzw. zum Jubilar selbst. Zu diesem Zweck verlese ich das Glückwunschschreiben, unterzeichnet vom Sekretär der Klasse für Naturwissenschaften und Technikwissenschaften, Herrn Lutz-Günther Fleischer, und mir.



Prof. Gerhard Banse während seiner Eröffnungsrede

Nach der Eröffnungsrede übergab der Stiftungsvorsitzende, Dr. Heinrich Niemann, ein Glückwunschschreiben an den Jubilar.

Lieber Herr Oehme,

zur Vollendung Ihres achtzigsten Lebensjahres übermitteln wir Ihnen die herzlichsten Glückwünsche der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin und verbinden dies mit der Hoffnung auf bestmögliche Gesundheit sowie lang anhaltende Schaffenskraft und Ihren fortwirkenden Ideenreichtum zum Nutzen der Wissenschaft generell und unserer Sozietät im Speziellen. Wir schätzen es außerordentlich, dass Sie in jeder Phase Ihres überaus erfolgreichen Wirkens als Arzt, Wissenschaftler und Wissenschaftsorganisator in hoher Verantwortung als Gründer und Leiter eines Akademieinstitutes stets die genuinen Ideen, das wohl überlegte theoretische und praktische Konzept zu deren Verwirklichung sowie die zielstrebige Realisation als Einheit betrachteten und mit beharrlichem interdisziplinärem Engagement und hohem persönlichen Einsatz mit zum Erfolg führten.
In vorbildlicher Weise verbanden Sie in diesem Sinne vor allem biowissenschaftliche und medizinische Erkenntnisse sowie deren in der Pharmakologie integrierte Ziele. Sie leben die verpflichtende Leibniz'sche Maxime „Theoria cum praxi et commune bonum" und den Leitgedanken „man müsste gleich anfangs das Werck samt der Wissenschaft auf den Nuzen richten".
Nach dem Staatsexamen 1961 begannen Sie Ihre pharmakologische Laufbahn im Jung'schen Institut für Pharmakologie und Toxikologie an der Charité. Dort bauten Sie ab 1965 die erste Vorlesung in Klinischer Pharmakologie auf und habilitierten 1967 mit einem neuropharmakologischen Thema. In diesem Jahr wurden Sie dafür mit der „Goldenen Habilitation" und der „Goldenen Promotion" (erfolgte 1962) durch die Charité geehrt. Von der Charité wechselten Sie dann an das Institut für Pharmakologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin. Zuerst als Arbeitsgruppenleiter und ab 1968 als stellvertretender Institutsdirektor. Von der Akademie wurden Sie 1970 als Professor für Pharmakologie berufen. Über vier Dezennien Ihres bedeutenden, auch international hoch anerkannten Wissenschaftlerlebens waren untrennbar mit der Akademie der Wissenschaften, ihrer Forschungsgemeinschaft sowie ihrer Gelehrtengesellschaft und folgerichtig mit der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin verbunden.
Unsere Sozietät haben Sie – im engen Zusammenwirken mit Bucher Instituten Maßstäbe setzend – mit wirkungsvollen Ideen zur interdisziplinären Kommunikation und zur Popularisierung der Wissenschaften bereichert. Dafür danken Ihnen die Unterzeichneten auch persönlich.
Von der Liste Ihrer exponierten Verantwortlichkeiten ist besonders die von Ihnen initiierte und realisierte Gründung des Akademie-Instituts für Wirkstoffforschung in Berlin-Friedrichsfelde hervorzuheben, welches Sie bis zum Ende des Jahres 1991 leiteten. Nachhaltig prägten Sie das inter- und multidisziplinäre Profil dieses Verbundes aus Biowissenschaften und Medizin. Zahlreiche, noch heute in verschiedenen wissenschaftlichen Institutionen erfolgreich tätige Wissenschaftler sind aus ihm hervorgegangen. Zudem wirkten Sie von 1985 bis 1990 als hoch geschätzter Präsident der Gesellschaft für experimentelle Medizin der DDR. Die hohe gesellschaftliche Anerkennung Ihres Wirkens drückt die Auszeichnung mit dem Nationalpreis der DDR für Wissenschaft und Technik 1988 aus. Im gleichen Jahr wurden Sie Auswärtiges Mitglied der Akademie d Medizinischen Wissenschaften der Sowjetunion, seit 1 sind Sie Mitglied der Akademie der Medizinischen Wis senschaften Russlands und wurden 2014 als Auswärti Mitglied in die Russische Akademie der Wissenschafte aufgenommen.
Von 1992 bis 1995 betraute Sie das Forschungsinstitu für molekulare Pharmakologie (FMP), das aus dem Aka demie-Institut für Wirkstoffforschung hervorging, mit Aufgaben eines Forschungsgruppen- und Projektleiter. bis 2002 fungierten Sie als Beauftragter für Technolog transfer und arbeiten bis heute als Gastwissenschaftle diesem Institut. In der anregenden und verpflichtende Tradition von Friedrich Jung forschten Sie im Wissen u molekulare Ursachen von Krankheiten und suchten na effizienten Wirkstoffen für die Medizin der Gegenwart der Zukunft. Im Zentrum Ihres wissenschaftlichen Bem hens standen theoretische Aspekte der Wirkstoffforsch Wirkungsmechanismen von Pharmaka, Struktur-Aktivit Beziehungen, Ursprünge des Stressverhaltens sowie di Beziehungen zwischen Stress und Sucht. Einen besond Stellenwert hatte (und hat) die Substanz P, insbesonde die Funktion dieses Neuropeptids in der Stressreaktion bei der Anpassung des Körpers. Heutige Forschungserg nisse belegen nachdrücklich die herausragende Bedeut dieser Substanz. Einblicke in fünf Jahrzehnte Forschung und Lehre in der Pharmakologie, in Erlebtes und Geleb in der Wissenschaft, gewähren Sie der Öffentlichkeit m Ihrer jüngsten gleichnamigen Publikation.
Die Klasse Naturwissenschaften und Technikwissenscha sowie das Präsidium der Leibniz-Sozietät sind stolz dara Sie als Mitglied in unserer Gelehrtensozietät zu wissen. nutzen sehr gern Ihren Ehrentag, um Ihnen weiterhin a Gute sowie die rege Teilnahme und noch lange währen Teilhabe am wissenschaftlichen Leben zu wünschen. W werden das Ehrenkolloquium im Oktober nutzen, um Ih den besonderen Dank auch im Kreise unserer Kollegen Gäste unmittelbar auszusprechen.

Das heutige Kolloquium geht aus von den drei Gesichtern der Pharmakologie: Grundlagenforschung, Klinikorientierung und Arzneimittelforschung. Diese „Dreieinigkeit" war das Leitmotiv für die Bildung und die Arbeit des 1976 gegründeten Akademie-Industrie-Komplexeses (AIK) „Arzneimittelforschung", dargestellt im Vortrag der Kollegen Göres und Scheler. Ein tragendes Element der pharmakologischen und insgesamt der biomedizinischen Forschung waren und sind endogene Mediatoren, z. B. Peptidmediatoren wie das Neuropeptid Substanz P. Hier hatte das Institut für Wirkstoffforschung, in umfangreicher Kooperation mit Ost wie West, eine international führende Rolle. Hierzu wird der Moskauer Biochemiker Gomazkov vortragen. Die Bewertung von Forschungsergebnissen aus der Arzneimittelforschung ist eine schwierige und verantwortungsvolle Aufgabe. Der Vorsitzende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Ludwig, wird hierzu Stellung nehmen. Im abschließenden Beitrag wird dann Herr Oehme Historisches und Aktuelles miteinander verbinden und einige Schlussfolgerungen für die Zukunft ableiten.

Ich wünsche dem Kolloquium einen ergebnisreichen Verlauf und übergebe an den Moderator der heutigen Veranstaltung, Herrn Fleischer.