

RECEPTORES OPIACEOS Y PEPTIDOS OPIOIDES SEGUNDA PARTE

CONTINUA DEL NUMERO ANTERIOR

*DR. MARJO VILLAREJO DÍAZ

LIBERACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

EL uso de antagonistas de los narcóticos, como naloxona y naltrexona, ha permitido una gran cantidad de información acerca de las condiciones bajo las cuales son liberados los péptidos opioides. Varios investigadores han proporcionado datos indirectos sobre la liberación y participación de los péptidos opioides endógenos en diversos procesos fisiológicos. La naloxona favorece la liberación de acetilcolina en el modelo de bioensayo de íleo aislado de cobayo,¹²⁵ promueve la liberación de noradrenalina en rebanadas de cerebro de rata,¹²⁶ facilita las respuestas motoras del músculo longitudinal del íleo de cobayo,^{127, 128} los antagonistas de los narcóticos aumentan los reflejos espinales en gatos¹²⁹ y disminuyen el umbral para los estímulos nociceptivos en animales y en el hombre.^{130, 131} Los efectos de la naloxona sobre la liberación de hormonas hipofisarias también son consistentes con un papel fisiológico para los péptidos opioides en los mecanismos hipotálamo-hipofisarios (ver antes).

Para llevar a cabo estos estudios se requiere un ajuste y adaptación cuidadosa de las condiciones experimentales, pues los efectos de los antagonistas de los narcóticos no son pronunciados y esto puede explicar varios informes negativos acerca de los efectos de la naloxona.

Varios investigadores han comunicado la liberación directa de los péptidos opioides en varias estructuras del sistema nervioso central. Osborne y colaboradores,¹³² demostraron que el potasio induce la liberación de encefalinas en el cuerpo estriado de la rata. Inversen y colaboradores,¹³³ encontraron efectos similares del potasio en el *globus pallidus* de la rata *in vitro*. En sus experimentos usaron bacitracina para impedir la degradación proteolítica de las encefalinas y observaron que una gran cantidad de encefalina fue liberada durante la exposición del tejido al potasio. Henderson y colaboradores,¹³⁴ estudiaron la liberación *in vitro* de metionina y leucina encefalina en el cuerpo estriado y no encontraron evidencia de una conversión extracelular de beta-endorfina a metionina-encefalina, lo cual hace improbable que la fuente de encefalinas en el sistema nervioso central, sea debida a la beta-endorfina liberada vía neuronal. En forma interesante, Akil y su grupo,¹³⁵ han proporcionado evidencia de que los niveles de encefalina aumentan en el líquido cefalorraquídeo durante la estimulación focal del sistema nervioso para producir analgesia en pacientes con dolor. También se ha demostrado por varios investigadores,^{107, 110} que el tratamiento crónico con varias drogas antipsicóticas aumenta el contenido de encefalinas en el *neostriatum*, *globus pallidus* y núcleo *acumbens* en la rata. Todos estos datos constituyen una evidencia de que los péptidos opioides pueden ser libera-

*Profesor de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.
Departamento de Anestesiología e Inhaloterapia del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS. México, D.F.

dos por diversas situaciones de *stress* o mediante fármacos que producen excitación de los sistemas encefalinérgico o endorfinico o por ambas. Al parecer las encefalinas son liberadas en forma tónica para participar en la inhibición a corto plazo en los procesos de neurotransmisión del sistema nervioso central, mientras que las endorfinas (beta-endorfina) es liberada bajo circunstancias más extremas de *stress* o dolor y pueden actuar como neuromodulares por periodos más prolongados.

Se ha acumulado una gran cantidad de información acerca de el probable mecanismo de acción de los analgésicos narcóticos y péptidos opioides. Los estudios farmacodinámicos efectuados muestran una importante correlación entre opiáceos y péptidos opioides, lo que sugiere un mecanismo de acción común para estos agentes. Como los receptores opiáceos y péptidos opioides se encuentran estrechamente relacionados con sistemas neuronales que contienen dopamina, noradrenalina, acetilcolina, serotonina y substancia P, no es de extrañar que los péptidos opioides presenten directa o indirectamente acción mutua con estos neurotransmisores. Así los analgésicos narcóticos y péptidos opioides inhiben la liberación de acetilcolina en las neuronas colinérgicas periféricas y centrales, y aumentan la concentración cerebral de acetilcolina en el sistema nervioso central,¹³⁶ también antagonizan el efecto del hemicolinio de agotar los depósitos de acetilcolina neuronal. Los péptidos opioides disminuyen la liberación de catecolaminas en algunas neuronas periféricas, pero aumentan la liberación, síntesis y recambio de catecolaminas en el sistema nervioso central.¹²⁶ Jessel e Inversen,¹³⁷ encontraron que los analgésicos opiáceos y péptidos opioides inhiben la liberación de substancia P del núcleo del trigémino en la rata. Otros investigadores,¹³⁸ han informado que la beta-endorfina inhibe la liberación de dopamina del núcleo estriado *in vitro*. En algunos modelos de bioensayo la morfina bloquea los efectos de la serotonina (5-hidroxitriptamina), pero también puede estimular la liberación de la misma por el intestino. La administración crónica de morfina aumenta el recambio de serotonina en el cerebro sin modificar la concentración cerebral basal. Rodríguez y colaboradores, en México, demostraron que el inhibidor de la síntesis de serotonina P-clorofenilalanina, modifica la sensibilidad del intestino aislado de cobayo a la naloxona.¹³⁹

Kosterlitz y Hughes han demostrado que se presenta tolerancia cruzada para todas las acciones entre los péptidos opioides y analgésicos narcóticos, tanto *in vitro* como *in vivo*.¹⁴⁰

En relación con los fenómenos electrofisiológicos que ocurren durante la administración de opiáceos y péptidos opioides, se ha demostrado que, en general, la activación de los receptores opiáceos ocasiona una inhibición del disparo eléctrico espontáneo. Así metionina-encefalina conduce a una inhibición neuronal en áreas del cerebro ricas en receptores opiáceos, la naloxona antagoniza este efecto.¹⁴¹ El disparo neuronal puede ser inducido mediante la inyección de glutamato o bien a través de estimulación nerviosa nociceptiva.^{142 a 149} Los opiáceos y péptidos opioides muestran un perfil farmacológico depresor de la actividad del sistema nervioso central, sin embargo, algunos investigadores han informado^{144, 150} que los péptidos opioides y los analgésicos narcóticos originan respuestas excitatorias en algunas regiones del cerebro, como en las células piramidales del hipocampo y en las células de Renshaw en la médula espinal.

Zieglansberger y colaboradores,¹⁴² opinan que la excitación de las neuronas del hipocampo puede deberse a una desinhibición del consumo de ácido gamma-aminobutírico por estas células.

Como el glutamato evoca una respuesta neuronal excitatoria por acción a nivel postsináptico, se deduce que parte de la acción de los péptidos opioides y opiáceos al deprimir este efecto indica un sitio de acción postsináptico.¹⁴² Sin embargo, los opiáceos y péptidos opioides endógenos también parecen tener un sitio de acción presináptico, como lo sugieren los efectos de estos agentes al disminuir la liberación de varios neurotransmisores (ver antes) en el sistema nervioso central.^{126, 137 a 139}

Más recientemente Sharma y colaboradores,¹⁵¹ han informado de los efectos de los opiáceos y péptidos opioides sobre el AMP cíclico. Se conoce ya el importante papel que desempeña el AMP cíclico (segundo mensajero), como mediador de la respuesta celular a estímulos excitatorios o inhibitorios. Por consiguiente, los agentes que modifican los niveles de AMP cíclico en las neuronas, como las catecolaminas, metil-xantinas, neurolépticos, prostaglandinas, y los opiáceos y péptidos opioides, muestran importantes efectos sobre el funcionamiento neuronal. La administración aguda de morfina conduce a una disminución en los niveles de AMP cíclico en las neuronas que contienen receptores opiáceos, por tanto, parte de las acciones farmacológicas de los opiáceos puede ser debida a este hecho. Los péptidos opioides endógenos, encefalinas y endorfinas, inhiben la actividad de la enzima adenilciclase en cultivo de células derivadas del sistema ner-

vioso. La naloxona antagoniza la disminución del AMP cíclico y la inhibición de la adenilciclase. El desarrollo de tolerancia y el síndrome de abstinencia a los opiáceos y péptidos opioides puede ser explicado de la siguiente manera: cuando se exponen a morfina células cultivadas de sistema nervioso durante varios días, inicialmente los niveles de AMP cíclico disminuyen y la actividad de la enzima adenilciclase es deprimida. Con la administración continua de la droga los niveles de AMP cíclico retornan a su valor normal y aparece un aumento en la actividad de la adenilciclase que es mantenido en estado reprimido por la presencia continua del opiáceo. Cuando se interrumpe la morfina o se administra naloxona, se presenta un aumento complementario de adenilciclase en las células que han desarrollado tolerancia, lo que conduce a una acumulación rápida de cantidades anormales de AMP cíclico en las células. Esta es la expresión bioquímica relacionada con el desarrollo de tolerancia y el síndrome de abstinencia.

Por otro lado, se sabe que la capacidad de unión (afinidad) de los opiáceos a sus receptores *in vitro* está relacionada a la concentración de Na⁺. Así una elevada concentración de Na⁺ disminuye la afinidad para los agonistas (morfina) y favorece la capacidad de unión de los antagonistas (naloxona). El significado fisiológico de estas observaciones no es bien conocido, aunque se sabe bien el papel que desempeña el sodio en los procesos de neurotransmisión cerebral. La administración de morfina produce también depleción del calcio en el cerebro y previene su recaptura en rebandas de cerebro y sinaptosomas. Se ha informado que el calcio puede antagonizar la analgesia producida por morfina. La capacidad de los opiáceos y péptidos opioides de alterar la liberación de varios neurotransmisores en el sistema nervioso central puede ser debida a cambios en la concentración de calcio en regiones específicas del cerebro.

METABOLISMO DE LOS PÉPTIDOS OPIOIDES

Al igual que el sistema adrenérgico y colinérgico cuentan con enzimas que se encargan del metabolismo de las catecolaminas y acetilcolina, las neuronas que contienen péptidos opioides cuentan también con enzimas que conducen a la inactivación de las encefalinas o endorfinas.^{152 a 156}

Los péptidos opioides son biotransformados mediante hidrólisis enzimática, proceso en el cual participan dos tipos de enzimas: aminopeptidasa y carboxipeptidasa. El metabolismo es rápido para metionina encefalina y leucina

encefalina y consiste en la degradación del nitrógeno terminal de la tirosina para producir el tetrapeptido inactivo gli-gli-fen-met o leu. El metabolismo de las endorfinas es más lento que el de las encefalinas. Alfa-endorfina (LPH-₆₁₋₇₆ gamma-endorfina (LPH-₆₁₋₇₇) y deltaendorfina (LPH-₆₁₋₇₈) son muchos más susceptibles a la acción de las aminopeptidasas que la beta-endorfina (LPH-₆₁₋₉₁). Es probable que alfa-gamma y delta endorfina sean productos del catabolismo de beta-endorfina. El metabolismo de los péptidos opioides puede ser deprimido o aumentado por varias drogas, lo cual plantea la posibilidad de obtener efectos indirectos al modificar los procesos de síntesis y destrucción de las encefalinas o endorfinas en el sistema nervioso.

CONCLUSIONES

El descubrimiento de los receptores opiáceos en 1973 y de los péptidos opioides en los años 1975 y 1976, inicia una nueva era en el campo de la investigación de los procesos de neurotransmisión del sistema nervioso central. Los péptidos opioides endógenos están contenidos en neuronas de áreas específicas del sistema nervioso ricas en receptores opiáceos. Son sintetizados localmente a partir de precursores mayores biológicamente inactivos y liberados por estimulación nerviosa o bajo ciertas condiciones de *stress* o dolor. En general, los péptidos opioides endógenos al ocupar los receptores opiáceos, conducen a una inhibición de la actividad neuronal. Los péptidos opioides pueden ser clasificados en: péptidos de cadena corta (metionina y leucina encefalina) y péptidos opioides de cadena larga (alfa, beta, gamma y delta endorfina). Los péptidos opioides que muestran mayor actividad en el sistema nervioso central son metionina-encefalina-encefalina y beta-endorfina. El perfil farmacológico de las encefalinas apoya el papel de estos péptidos en la inhibición tónica a corto plazo en los mecanismos de neurotransmisión del dolor.

El espectro farmacológico de las endorfinas (beta-endorfina) es más consistente con un papel neuromodulador a largo plazo en los mecanismos de control endocrino y en el metabolismo intermedio durante el *stress* o injuria. En la actualidad se tienen bastantes datos directos e indirectos, acerca de la participación de los péptidos opioides en procesos como: termorregulación, respiración, circulación, mecanismos de liberación hipotálamo-hipofisarios, control endocrino, conducta, supresión del dolor, *stress*, desarrollo de tolerancia y síndrome de abstinencia. Los péptidos opioides también parecen estar involucrados en la anal-

gesia producida por algunos anestésicos generales. Como señala Belluzzi, los péptidos opioides parecen originar euforia no sólo en los animales de experimentación, sino también en el investigador mismo, por lo que el tema ha sido

objeto de especulación. Sin embargo, es innegable el progreso alcanzado no sólo en el campo de la investigación de opiáceos, sino que estos avances han permitido un enfoque nuevo en el área de las neurociencias.

REFERENCIAS

1. BECKETT, A.H.; CASH, A.F.: *Synthetic analgesic: Stereochemical considerations*. J. Pharm. Pharmacol. 6:986, 1954.
2. PORTOGHESE, P.S.: *Relationships between stereostructure and pharmacological activity*. Anna. Rev. Pharmacol. toxicol. 10:61, 1970.
3. GOLDSTEIN, ET AL: *Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain*. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 68:1742, 1971.
4. COLLIER, H.O.J.: *Profiles of activity in rodents of some narcotic and narcotic antagonist drugs*. Nature. 224:610, 1969.
5. AKIL, H. ET AL: *Comparison chez le rat entre l'analgesie induite par stimulation de la substance grise péri-aqueductale et l'analgesie morphinique*. C.R. Acad. Sc. (Paris) 274:3603, 1972.
6. PERT, C.B., ET AL: *Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain*. Science. 182: 1359, 1973.
7. SIMON, E.J., ET AL: *Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (H) etorphine to rat-brain homogenate*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 70:1947, 1973.
8. TERENIUS, L.: *Characteristic of the "receptor" for narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction from the rat brain*. Acta Pharmacol. Toxicol. 33:377, 1973.
9. KOSTERLITZ, H.W., ET AL: *The effects of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on inhibitory alpha and beta adrenoceptors in the longitudinal muscle of the guinea pig ileum*. Br. J. Pharmacol. 39:398, 1970.
10. HUGHES, J. ET AL: *Effect of morphine on adrenergic transmission in the mouse vas deferens. Assessment of agonist and antagonist potencies of narcotic analgesics*. Br. J. Pharmacol. 3:371, 1975.
11. CREESE, I.; SNYDER, S.H.: *Receptor binding and pharmacological activity of opiates in the guinea pig intestine*. J. Pharmacol. Expther. 194:205, 1975.
12. HILLER, J.M., ET AL: *Distribution of stereospecific binding of the potent narcotic analgesic etorphine in the human brain: Predominance in the limbic system*. Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 6:1052, 1973.
13. KUCHAR, M.J., ET AL: *Regional distribution of opiate receptor binding in the monkey and human brain*. Nature. 245: 447, 1973.
14. PERT, C.B., ET AL: *Opiate receptor: autoradiographic localization in the rat brain*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 73: 3729, 1976.
15. PERT, C.B.; SNYDER, S.H.: *Opiate receptor: demonstration in nervous tissue*. Science. 179:1011, 1973.
16. ATWEH, S.; MURRIN, L.C.; KUCHAR, M.J.: *Associations of opiate receptors with small caliber nerve fibers*. Neuropharmacology. 17:65, 1978.
17. ATWEH, S.; KUCHAR, M.J.: *Autoradiographic localization of opiate receptors in the rat brain: I. Spinal cord and lower medulla*. Brain. Res. 124:53, 1977.
18. ATWEH, S.; KUCHAR, M.J.: *Autoradiographic localization of opiate receptors in the rat brain: II. The brainstem*. Brain Res. 129:12, 1977.
19. ATWEH, S.F.; KUCHAR, M.J.: *Autoradiographic localization of opiate receptor in the rat brain: III. The telencephalon*. Brain Res. 134:393, 1977.
20. SNYDER, S.H.: *The opiate receptor and morphine peptides in the brain*. Am. J. Psychiatry. 135:6, 1978.
21. PASTERNAK, G.W. ET AL: *An endogenous morphine like factor in mammalian brain*. Life Sci. 16:1765, 1975.
22. TERENIUS, L.; WAHLSTROM, A.: *Physiological and clinical relevance of endorphins*. In: Centrally Acting peptides. Ed. J. Hughes, London: Macmillan, 1978. Pág. 639.
23. COYLE, J.T.; PERT, C.B.: *Ontogenetic development of (H₃) naloxone binding in the rat brain*. Neuropharmacology. 15:555, 1976.
24. CLENDENINN, N.J., ET AL: *Ontological development of opiate receptors in rodent brain*. Brain. Res. 118:157, 1976.
25. PERT, C.B., ET AL: *Phylogenetic distribution of opiate receptor binding*. Brain Res. 75:356, 1974.
26. MARTIN, W.R., ET AL: *The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the non-dependent and morphine-dependent chronic spinal dog*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 197:517, 1976.
27. GILBERT, P.E., ET AL: *Effect of morphine and nalorphine-like drugs in the non-dependent, morphine dependent and cyclazocine-dependent chronic spinal dog*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 198:63, 1976.
28. HUTCHINSON, M. ET AL: *Assessment in the guinea pig ileum and mouse vas deferens of benzomorphans which have strong antinociceptive activity but do not substitute for morphine in the dependent monkey*. Br. J. Pharmacol. 55:541, 1975.
29. SMITH, T.W., ET AL: *Enkephalins: Isolation, distribution and function*. In: Opiates and endogenous opioid peptides. Ed. H.W. Kosterlitz, Amsterdam, New York and Oxford: Elsevier/North Holland, 1976. Pág. 57.
30. LORD, J.A.H., ET AL: *Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors*. Nature. 267: 495, 1977.
31. SIMANTOV, R., ET AL: *Morphine like peptides, leucine-enkephalin and methionine-enkephalin. Interaction with the opiate receptor*. Mol. Pharmacol. 12:987, 1976.
32. WATERFIELD, A.A., ET AL: *In vitro pharmacology of the opioid peptides, enkephalin and endorphins*. Eur. J. Pharmacol. 43:107, 1977.
33. SIMANTOV, R. ET AL: *The opiate receptor binding interactions of (H₃) met-enkephalin, an opioid peptide*. Eur. J. Pharmacol. 47:319, 1978.
34. TERENIUS, L., ET AL: *Opiate receptor affinity of peptides related to leu-enkephalin*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 71:175, 1976.
35. WAHLSTROM, A., ET AL: *Peptides related to Beta-lipotropin with opioid activity*. FEBS. Lett. 77:28, 1977.
36. DONEEN, B.A., ET AL: *B-endorphin: structure activity relationships in the guinea pig ileum and opiate receptor binding assays*. Lett. 77:117, 1977.
37. MILLER, R.J.; CHANG, K.J.; CUANTRECASES, P.: *Distribution and pharmacology of the enkephalins and related opiate peptides*. Ver. Ref. 22:195, 1978.
38. CHANG, K.J.; MILLER, R.J.; CUANTRECASES, P.: *Interaction of enkephalin with opiate receptors in intact cultured cells*. Mol. Pharmacol. In press 1978.
39. RONAI, A.Z., ET AL: *Differential behaviour of LPH (61-91) peptide in different model system: Comparison of the opioid activities of LPH (61-91) peptide and its fragments*. FEBS Lett. 74:182, 1977.
40. GEISOW, M.J., ET AL: *Analgesic activity of lipotropin C-*

- fragment depends on carboxyl terminal tetrapeptide. *Nature*. 260:793, 1977.
41. KOSTERLITZ, H.W.; WATERFIELD, A.A.: *In vitro* models in the study of structure-activity relationships of narcotic analgesics. *Ann. Rev. Pharmacol.* 15:29, 1975.
 42. HENDERSON, G.; HUGHES, J.; KOSTERLITZ, H.W.: *The effects of morphine on the release of noradrenaline from cat isolated nictitating membrane and the guinea pig ileum myenteric plexus longitudinal muscle preparation*. *Br. J. Pharmacol.* 53:505, 1975.
 43. HUGHES, J.; KOSTERLITZ, H.W.; LESLIE, F.M.: *Effect of morphine on adrenergic transmission in the mouse vas deferens. Assessment of agonist and antagonist potencies of narcotic analgesics*. *Br. J. Pharmacol.* 53:371, 1975.
 44. KLEE, W.A.; NIRENBERG, M.: *Neuroblastoma X glioma hybrid cell line with morphine receptors*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 71:3474, 1974.
 45. TERENIUS, L.: *Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex*. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 32:317, 1973.
 46. SIMON, E.J.; HILLER, J.M.; EDELMAN, I.: *Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (H3) etorphine to rat brain homogenate*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 70:1947, 1973.
 47. TERENIUS, L.; WAHLSTROM, A.: *Inhibitor (s) of narcotic receptor binding in brain extracts and cerebrospinal fluid*. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 35:55, 1975.
 48. HUGHES, J. ET AL.: *Identifications of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity*. *Nature (Lond) New Biol.* 258:577, 1975.
 49. LIC, C.H.; CHUNG, D.: *Isolation and structure of an untriakontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands*. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*. 73:1145, 1976.
 50. LAZARUS, L.H.; LING, N.; GUILLEMIN, R.: *Beta-lipotropin as a prohormone for the morphinomimetic peptides endorphin and enkephalins*. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*. 73:2156, 1976.
 51. BRADBURY, A.F., ET AL.: *C'-fragment of lipotropin has a high affinity for brain opiate receptors*. *Nature*. 260:793, 1976.
 52. STENER, D.F.: *Peptide hormone precursors: Biosynthesis, processing and significance. In peptide hormones*. Ed. J.A. Parsons. London: Macmillan, 1976. Pág. 49.
 53. GAINER, H.; SARNE, Y.; BROWNSTEIN, J.: *Biosynthesis and axonal transport of rat neurohypophyseal proteins and peptides*. *J. Cell. Biol.* 73:366, 1977.
 54. LAZARUS, L.H.; LING, N.; GUILLEMIN, R.: *Beta-lipotropin as a prohormone for the morphinomimetic peptides endorphins and enkephalins*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 73:2156, 1976.
 55. MAINS, R.E.; ET AL.: *Common precursor to corticotropins and endorphins*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 74:3014, 1977.
 56. ROBERTS, J.L.; HERBERT, E.: *Characterization of a common precursor to corticotropin and B-lipotropin Cell-free synthesis of the precursor and identification of corticotropin peptides in the molecule*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 74:4826, 1977.
 57. ROBERTS, J.L.; HERBERT, E.: *Characterization of a common precursor to corticotropin and B-lipotropin Identification of B-lipotropin peptides and their arrangement relative to corticotropin in the precursor synthesized in a cell-free system*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 74:5300, 1977.
 58. RUBINSTEIN, M. ET AL.: *Characterization of pro-opioid, a precursor to opioid peptides and corticotropin*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 75:669, 1978.
 59. SOSA, R.P., ET AL.: *Incorporation of labelled aminoacids into the enkephalins*. *Febs. Lett.* 84:195, 1977.
 60. HUGHES, J.; KOSTERLITZ, H.W.; MC KNIGH, A.T.: *The incorporation of 3H-tyrosine into the enkephalins of striatal slices of guinea-pig brain*. *Br. J. Pharmacol.* 63:396, 1978.
 61. YANG, H.Y.T., ET AL.: *Detection of two endorphin like peptides in the nucleus caudatus*. *Neuropharmacology*. 17:433, 1978.
 62. HUGHES, J., ET AL.: *The distribution of methionine-enkephalin and leucine-enkephalin in the brain and peripheral tissues*. *Br. J. Pharmacol.* 61:639, 1977.
 63. ELDE, R., ET AL.: *Immunohistochemical studies using antibodies to leucine-enkephalin: Initial observations on the nervous system of the rat*. *Neuroscience*. 1:349, 1976.
 64. HOKFELT, T., ET AL.: *Immunohistochemical analysis of peptide pathways possible related to pain and analgesia: Enkephalin and substance P*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 74:3081, 1977.
 65. SIMANTOV, R., ET AL.: *Opioid peptide enkephalin: Immunohistochemical mapping in rat central nervous system*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 74:2167, 1977.
 66. WASTON, S.J., ET AL.: *Immunocytochemical localization of methionine enkephalin: Preliminary observation*. *Life Sci.* 21:733, 1977.
 67. WATSON, S.J., ET AL.: *Evidence for two separate opiate peptide neuronal system*. *Nature*. 275:266, 1978.
 68. HOKFELT, T., ET AL.: *The distribution of enkephalin immunoreactive cell bodies in the rat central nervous system*. *Neuroscience*. 5:25, 1977.
 69. BEAUMONT, A.; HUGHES, J.: *Biology of opioid peptides*. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 19:245, 1979.
 70. GOLDSTEIN, A.; LOWERY, P.J.: *Effect of the opiate antagonist naloxone on body temperature in rats*. *Life Sci.* 17:1643, 1975.
 71. ARY, M. ET AL.: *Naltrexone-induced hypothermia in the rat*. *Eur. J. Pharmacol.* 39:215, 1976.
 72. LAL, H. ET AL.: *Naloxone antagonism of conditioned hyperthermia: An evidence for release of endogenous opioid*. *Life Sci.* 18:971, 1976.
 73. CHERNICK, V.: *Endorphins and ventilatory control*. *New Eng. J. Med.* 304:1227, 1981.
 74. GRUNSTEIN, M.M. ET AL.: *Respiratory control during hypoxia in newborn rabbits: implied action of endorphins*. *J. Appl. Physiol.* (in press). 1981.
 75. WARDLAW, S.L. ET AL.: *Plasma Beta-endorphin and Beta-lipotropin in the human fetus at delivery: correlation with arterial pH and pCO₂*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49:888, 1979.
 76. CHERNICK, V.; CRAIG, R.J.: *Endogenous opiates cause neonatal depression following fetal asphyxia*. *Ped. Res.* 15:654, 1981.
 77. SANTIAGO, V.T., ET AL.: *Endorphins and the control of breathing*. *New Eng. J. Med.* 304:1190, 1981.
 78. LAMAI, I., ET AL.: *Systemic administration of Beta endorphin: potent hypotensive effect involving a serotonergic pathway*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 75:6240, 1978.
 79. FADEN, A.I.; HOLADAY, J.W.: *Opiate antagonists: role in treatment of hypovolemic shock*. *Science*. 205:317, 1979.
 80. ZIMMERMAN, E.G.R.: *In narcotics and the hypothalamus*. Raven. New York, 1974. Pág. 812.
 81. CICERO, T.J., ET AL.: *Morphine decreases luteinizing hormone by an action on the hypothalamic-pituitary axis*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 203:548, 1977.
 82. PANG, C.N., ET AL.: *Morphine inhibition of the preovulatory surges of plasma luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in the rat*. *Endocrinology*. 101:1726, 1977.
 83. RIVIER, C., ET AL.: *Stimulation in vivo of the secretion of prolactin and growth hormone by B-endorphin*. *Endocrinology*. 100:238, 1977.
 84. GRANDISON, L.; GUIDOTTI, A.: *Regulation of prolactin release by endogenous opiates*. *Nature*. 270:357, 1977.
 85. DUPONT, A., ET AL.: *Stimulation of prolactin release in the rat by intraventricular injection of B-endorphin and methionine enkephalin*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 15:76, 1977.

86. BRUNI, J.F., ET AL.: *Effects of naloxone, morphine and methionine-enkephalin on serum prolactin, H, FSH, TSH, and GH*. Life Sci. 21:461, 1977.
87. WEITZMAN, R.E., ET AL.: *Beta-endorphin stimulates secretion of arginine vasopressin in vivo*. Endocrinology. 101:1643, 1977.
88. BISSET, G.W.; CHOWDREY, H.S.; FELDBERG, W.: *Release of vasopressin by enkephalin*. Br. J. Pharmacol. 62:370, 1978.
89. MEITES, J.: *Control of prolactin secretion in animals in human prolactin*. Ed. J.L. Pasteels, C. Robyn, Amsterdam: Excerpta Medica, 1973. Pág. 108.
90. McCANN, S.M.; MOSS, R.L.: *Putative neurotransmitters involved in discharging gonadotropin releasing neurohormones and action of LH-releasing hormone on the CNS*. Life Sci. 16:833, 1975.
91. MULLER, E.E.; NISTICO, G.; SCAPAGNINI, U.: *Neurotransmitters and anterior pituitary function*. New York. Academic, 1977. Pág. 313.
92. SHAAR, C.J., ET AL.: *Enkephalin analogues and naloxone modulate release of growth hormone and prolactin. Evidence for regulation by endogenous opioid peptides in brain*. Life Sci. 21:853, 1977.
93. VAN VUGHT, D.A.; BRUNI, J.F.; MEITES, J.: *Naloxone inhibition of stress induced increase in prolactin secretion*. Life Sci. 22:85, 1978.
94. ROSSIER, J. ET AL.: *Foot-shock induced stress increases Beta-endorphin levels in blood but not brain*. Nature. 270:610, 1977.
95. GUILLEMIN, R., ET AL.: *Beta-endorphin and adrenocorticotrophin are secreted concomitantly by the pituitary gland*. Science. 197:1367, 1977.
96. MADDEN, I.V., ET AL.: *Stress induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat*. Nature. 265:358, 1977.
97. SIMANTOV, R.; SNYDER, S.H.: *Opiate receptor binding in the pituitary gland*. Brain Res. 124:178, 1977.
98. HOLADAY, J.W., ET AL.: *Beta-endorphin: Pituitary and adrenal glands modulate its action*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 74:4628, 1977.
99. DE WIED, D., ET AL.: *Behavioural and electrophysiological effects of peptides related to lipotropin (Beta-LPH)*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 204:570, 1978.
100. MEYERSON, J.B.; TERENIUS, L.: *Beta-endorphin and male sexual behaviour*. Eur. J. Pharmacol. 42:191, 1977.
101. GISPEN, W.H., ET AL.: *Induction of excessive grooming in the rat by fragment of lipotropin*. Nature. 264:794, 1976.
102. GRANDISON, L.; GUIDOTTI, A.: *Stimulation of food intake by muscimol and beta endorphin*. Neuropharmacology. 16:533, 1977.
103. BLOOM, F., ET AL.: *Endorphins: Profound behavioural effects in rats suggest new etiological factors in mental illness*. Science. 194:630, 1976.
104. TACHE, Y., ET AL.: *Effects of thiotropin releasing hormone on behavioural and hormonal changes induced by Beta-endorphin*. Life Sci. 21:841, 1977.
105. JACQUET, Y.F.; MARKS, N.: *The C-fragment of beta-lipotropin. An endogenous neuroleptic or antipsychotogen?* Science. 194:632, 1976.
106. PALMOUR, R.M., ET AL.: *Characterization of a peptide from the serum of psychotic patients*. En: opioid peptides. Ed. E. Usdin. Macmillan. New York, 1978. Pág. 558.
107. HONG, J.S., ET AL.: *On the location of methionine enkephalin in discrete regions of the rat brain*. Brain Res. 134:383, 1977.
108. HONG, J.S.; YANG, H.Y.T.; COSTA, E.: *On the location of methionine-enkephalin neurons in rat striatum*. Neuropharmacology. 16:451, 1977.
109. CUELLO, A.C.: *Enkephalin and substance P containing neurons in the extrapyramidal system*. En: Costa, E., Trabucchi, M. Eds. Endorphins: Advances in biochemical Psychopharmacology. New York: Raven Press, 1978. Pág. 111.
110. HONG, J.S., ET AL.: *Rat striatal methionine enkephalin content after chronic treatment with cataleptogenic and moncataleptogenic antischizophrenic drugs*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 205:141, 1978.
111. PERT, C.B., ET AL.: *Basic and clinical studies of endorphins*. Annals of Internal Med. 91:239, 1979.
112. PERT, A.; YAKSH, T.: *Sites of morphine induced analgesia in the primate brain: relation to pain pathways*. Brain Res. 80:135, 1974.
113. JACQUET, Y.; LAJTHA, A.: *Paradoxical effects after microinjection of morphine in the periaqueductal gray matter in the rat*. Science. 185:1055, 1974.
114. HERZ, A., ET AL.: *On the central sites for the antinociceptive action of morphine and fentanyl*. Neuropharmacology. 9:539, 1970.
115. HAYES, R.L., ET AL.: *Behavioral and physiological studies of non-narcotic analgesia in the rat elicited by certain environmental stimuli*. Brain Res. 122:187, 1978.
116. MADDEN, J., ET AL.: *Stress-induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat*. Nature. 265:358, 1977.
117. DEWALD, L.; PERT, A.: *The role of the pituitary in stress-induced analgesia*. Neurosci. Biobehav. Rev. 23:118, 1979.
118. MAYER, D.J., ET AL.: *Antagonism of acupuncture analgesia in man by narcotic antagonist naloxone*. Brain Res. 121:368, 1977.
119. PMERANZ, B.; CHIN, D.: *Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated*. Life Sci. 19:1957, 1976.
120. WOOLF, C.J., ET AL.: *Naloxone-reversible peripheral electroanalgesia in intact and spinal rats*. Eur. J. Pharmacol. 45:311, 1977.
121. BLOOM, A.S., ET AL.: *Brain catecholamines and the antinociceptive action of cannabinol analogues*. Neuroscience. 1:135, 1975.
122. BERKOWITZ, B.A.; FINK, D.; NGAI, S.H.: *Nitrous oxide analgesia: reversal by naloxone and development of tolerance*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 203:539, 1977.
123. PEDIGO, N.; DERNEY, W.L.; HARRIS, L.S.: *Determination of characterization of the antinociceptive activity of intraventricularly administered acetylcholine in mice*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 193:845, 1975.
124. HARRIS, R.A.; LOH, H.H.; WAY, E.L.: *Antinociceptive effects of lanthanum and cerium in nontolerant and morphine tolerant dependent animals*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 196:288, 1976.
125. WATERFIELD, A.A.; KOSTERLITZ, H.W.: *Stereospecific increase by narcotic agonist of evoked acetylcholine output in the guinea pig ileum*. Life Sci. 16:1787, 1975.
126. TAUBE, H.D., ET AL.: *Enkephalin a potential modulator of noradrenaline release in rat brain*. Eur. J. Pharmacol. 38:377, 1976.
127. VAN NEUTEN, J.M., ET AL.: *Unexpected reversal effects of naloxone on the guinea pig ileum life*. Scie. 18:803, 1976.
128. PUIG, M.M., ET AL.: *Endogenous opiate receptor ligand: Electrically induced release in the guinea pig ileum*. Science. 195:419, 1977.
129. GOLDFARD, J.; HU, J.W.: *Enhancement of reflexes by naloxone in spinal cats*. Neuropharmacology. 15:785, 1976.
130. JACOB, J.J.; TREMBLAY, E.C.; COLOMBEL, M.C.: *Facilitation des reactions nociceptive par la naloxone chez la souris et chez le rat*. Psychopharmacologia. 37:217, 1974.
131. LEVINE, J.D., ET AL.: *The narcotic antagonist naloxone enhances clinical*. Nature. 272:826, 1978.
132. OSBORNE, H.; HOLLT, V.; HERZ, A.: *Potassium induced release of enkephalin from rat striatal slices*. Eur. J. Pharmacol. 48:219, 1978.

133. INVERSEN, L.L., ET AL.: *Release of enkephalin from rat globus pallidus in vitro*. *Nature*. 271:679, 1978.
134. HENDERSON, G.; HUGHES, J.; KOSTERLITZ, H.W.: *In vitro release of leu-and-met enkephalin from the corpus striatum*. *Nature*. 271:677, 1978.
135. AKIL, H., ET AL.: *Elevation of enkephalin levels in the ventricular CSF of pain patients upon analgesic focal stimulation*. *Science*. 201:463, 1978.
136. HARRIS, L.S., ET AL.: *General and behavioral pharmacology*. *Pharmacol. Rev.* 23:285, 1971.
137. JESSEL, T.M.; INVERSEN, L.L.: *Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus*. *Nature*. 268:549, 1977.
138. LOH, H.H., ET AL.: *Beta-endorphin in vitro inhibition of striatal dopamine release*. *Nature*. 264:567, 1976.
139. RODRIGUEZ, R.; LUJÁN, M.; CHORNÉ, R.; CAMPOS, A.E.: *Mecanismos serotoninérgicos y dependencia física a la morfina*. *Gaceta Médica de México*. 112:169, 1976.
140. KOSTERLITZ, H.W.; HUGHES, J.: *Opiate receptors and endogenous opioid peptides in tolerance and dependence*. In: *Alcohol intoxication and withdrawal*. Ed. M.M. Gross. New York: Plenum, 1977. Pág. 141.
141. FREDERICKSON, R.C.A.; NORRIS, F.H.: *Enkephalin induced depression of single neurons in brain area with opiate receptors antagonism by naloxone*. *Science*. 194:440, 1976.
142. ZIEGLGANSBERGER, W., ET AL.: *Enkephalin induced inhibition of cortical neurones and the lack of this effect in morphine tolerant-dependent rats*. *Brain. Res.* 115:160, 1976.
143. BRADLEY, P.B., ET AL.: *Effects of microinophoretically applied methionine enkephalin on single neurones in rat brainstem*. *Nature*. 261:425, 1976.
144. NICOLL, R.A., ET AL.: *Neuronal actions of endorphins and enkephalin among brain regions: A comparative microinophoretic study*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 74:2584, 1977.
145. GET, J.P.; WOLSTENCROFT, J.H.: *Effects of methionine-enkephalin and leucine-enkephalin compared with those of morphine on brainstem neurones in cat*. *Nature*. 261:426, 1976.
146. DUGGAN, A.W., ET AL.: *Enkephalins and dorsal horn neurones of the cat: Effects on responses to noxious and innocuous skin stimuli*. *Br. J. Pharmacol.* 47:399, 1977.
147. HILL, R.G.; PEPPER, C.M.: *The depression of thalamic nociceptive neurones by D-Ala, D-leu - enkephalin*. *Eur. J. Pharmacol.* 47:223, 1978.
148. HILL, R.G.; PEPPER, C.M.; MITCHELL, J.F.: *Depression of nociceptive and other neurones in the brain by intraphoretically applied met-enkephalin*. *Nature*. 262:604, 1976.
149. DUGGAN, A.W.; HALL, J.G.; HEADLEY, P.M.: *Morphine, enkephalin and substantia gelatinosa*. *Nature*. 264:456, 1976.
150. DAVIES, J.; DRAY, A.: *Effect of enkephalin and morphine on Renshaw cells in feline spinal cord*. *Nature*. 260:603, 1976.
151. SHARMA, S.K.; KLEE, W.A.; NIRENBERG, M.: *Opiate-dependent modulation of adenylate cyclase*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 74:3365, 1977.
152. HAMBROOK, J.M., ET AL.: *Mode of deactivation of the enkephalins by rat and human plasma and rat brain homogenates*. *Nature*. 262:782, 1976.
153. LANE, A.C., ET AL.: *Subcellular localization of leucine-enkephalin hydrolysing activity in rat brain*. *Nature*. 269:75, 1977.
154. DUPONT, A., ET AL.: *Extremely rapid degradation of H-methionine-enkephalin by various rat tissues in vivo and in vitro*. *Life Sci.* 21:907, 1977.
155. MARKS, N.; GRYNBAUM, A.; NIEDLE, A.: *On the degradation of enkephalins and endorphins by rat and mouse brain extracts*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 74:1552, 1977.
156. MEEK, J.L.; YANG, H.Y.T.; COSTA, E.: *Enkephalin catabolism in vitro and in vivo*. *Neuropharmacology*. 16:151, 1977.



Escena médica. Miniatura del «Cancn» de Avicena. Siglo XV. Biblioteca Universitaria, Bolonia.