

DINORFINAS: UNA NUEVA FAMILIA DE OPIOIDES ENDOGENOS

*CARLOS RODOLFO MORENO-ALATORRE

**ALEJANDRO E. GUTIÉRREZ-CERVANTES

RESUMEN

Se caracterizan las tres familias de opioides endógenos conocidas: endorfinas, encefalinas y dinorfinas. Se mencionan a sus sustancias precursoras. Se analiza la bibliografía a partir de 1975, en que el grupo de Goldstein identificó a la primera dinorfina, y se refieren las implicaciones que las dinorfinas pueden tener sobre analgesia, vasodilatación y vasoconstricción, sistema endócrino, tono muscular, parálisis y movimientos anormales musculares, marcha y estación ortostática así como respuesta inmune, probable influencia sobre crecimiento o involución de tumores, acción protectora cerebral en embolismo experimental en gatos, influencia sobre hambre y sed.

Palabras claves: Opioides endógenos. Endorfinas. Analgesia. Dolor. Dinorfinas.

SUMMARY

This paper characterizes the three families of endogenous opioids: endorphins, enkephalins and dynorphins and their precursor substances. It's made a review of bibliography since 1975 in which Goldstein and his group identified the first dynorphin. The role of dynorphins in analgesia, vasodilatation and vasoconstriction, endocrine system, muscular tone, paralysis and anormal muscular movements, walk, orthostatic, so immune response, influence tumor growth, brain protective in experiment embolism in cats, influence in appetite and thirst, are analyzed.

Key words: Endogenous opioids: Endorphins, enkephalins, dynorphins. Pain. Analgesia.

En la última década se han integrado múltiples conceptos respecto al conocimiento de las sustancias opioides endógenas. Estas sustancias en términos generales se han caracterizado por tener una conducta morfinaoagonista y se han agrupado en tres familias, atendiendo al precursor que las origina.

Los precursores que hemos mencionado son la Proopiomelanocortina (POMC), la Proencefalina A (Pro-enk A) y la Proencefalina B (Pro-enk B) a la que algunos autores llaman prodinorfina. La proopiomelanocortina genera la hormona corticoestimulante y la beta-lipotrofina, esta última es precursora de las endorfinas alfa, beta y gama. La proencefalina A genera a la metionina-encefalina y leucina-encefalina. La proencefalina B genera a la dinorfina A (1-17), la cual a su vez en

forma natural es capaz de generar a la dinorfina A (1-8), dinorfina B¹⁻¹⁵ y las neoendorfinas alfa y beta.¹⁻³

Conviene mencionar que endorfinas, encefalinas y dinorfinas son tres familias de péptidos opioides endógenos perfectamente identificadas hasta este momento y sus diferencias no son sólo de origen sino de conducta. Si bien todos son cadenas de péptidos, debemos decir que las encefalinas son los fragmentos más pequeños y de menor peso molecular (pentapéptidos), en tanto que la dinorfina A¹⁻¹⁷ es un compuesto que está en el orden de los tridecapéptidos, cuya fragmentación natural origina a dinorfina A¹⁻⁸ y dinorfina B.¹⁻¹⁵ Las endorfinas corresponden a cadenas de polipéptidos. Debemos enfatizar que las dinorfinas contienen en su molécula una leucina-encefalina. Tanto las endorfinas como las ence-

*Médico Jefe.

**Médico Anestesiólogo Hospital General Regional IMSS, Cuernavaca, Mor.

Trabajo realizado en el Departamento de Anestesiología. Terapia Respiratoria y Clínica del Dolor del "Hospital de Oncología", Centro Médico Nacional IMSS.

Recibido 15 de enero de 1987. Aceptado para publicación: 15 de febrero de 1987.

Sobretiros: Carlos Moreno Alatorre. Monrovia 809-D-2, Col. Portales, México 03300, D.F.

falinas se caracterizan por una actividad agonista de los receptores mu y delta, siendo las encefalinas además poseedoras de una débil actividad agonista kappa, en cambio a las dinorfinas se les reconoce una enérgica actividad agonista kappa con débil agonismo delta.² Sirva lo anterior para ubicarnos dentro de esta revisión bibliográfica en el análisis de la familia de las dinorfinas.

Goldstein y cols.^{4, 5} demostraron en 1975 por primera vez actividad opioide en extractos pituitarios atribuyéndola a beta-endorfina, pero un componente de estos extractos pituitarios tenía propiedades distintas. Este componente fue finalmente aislado y parcialmente caracterizado por Goldstein y cols. en 1979⁶ denominándolo dinorfina, tomado la raíz griega "Din" que denota dinamismo y potencia seguida de la palabra orfina que habla de su parentesco con la morfina. Este nuevo péptido hipofisiario tiene propiedades completamente distintas a las de beta-endorfina de entre las cuales sobresale su actividad biológica más potente y más duradera, menos lábil a su destrucción con bromuro de cianógeno, algunas son más resistentes al antagonismo con naloxona; por estas razones Goldstein se dio cuenta que tenía en sus manos una sustancia endógena de origen péptido, morfino-agonista, básicamente kappa y con actividad biológica superior a la reconocida a los opioides hasta el momento identificados. La primera dinorfina aislada por este grupo de investigadores fue la dinorfina B (1-15) sin embargo ésta procede de la dinorfina A (1-17) sucediendo lo mismo con la dinorfina A (1-8). Debemos mencionar que la fragmentación de estas sustancias por métodos de laboratorio produce compuestos con mayor o menor grado de actividad biológica hasta el fragmento (1-5) por abajo de éste no hay actividad biológica.

Por otra parte, Kakidani y cols.⁷ en 1982 describen un compuesto de 256 aminoácidos, denominándolo prepro-encefalina B el cual es precursor de proencefalina B, sugiriendo la existencia de un nuevo péptido, denominándolo dinorfina B-29 (leumorfina) misma que en estudios posteriores además de corroborarse su existencia demostró ser biológicamente activa.⁸

Posteriormente Lakshmi y Goldstein^{9, 10} en 1985 y 1986 comprobaron que mediante un proceso de actividad tiol-proteasa, la dinorfina B-29 origina a la dinorfina B (rimorfina). Cabe mencionar que se ha descrito otra dinorfina aislada de pituitaria porcina por Fischli y cols.¹¹ denominada dinorfina 32 que contiene en su secuencia dinorfina A en su amino terminal seguida de la secuencia de dinorfina B. Goldstein y Barret¹² han desarrollado ya un anticuerpo que reconoce específicamente a la dinorfina 32 con muy baja selectividad cruzada con la dinorfina A y B, las implicaciones de estos descubrimientos son actualmente motivo de estudio.

En términos generales las dinorfinas identificadas

tienen una conducta kappa agonista y por esta razón antes de entrar en detalle respecto a sus propiedades debemos referirnos a las moléculas estereoespecíficas a morfínicos situadas en membranas celulares de diversas células nerviosas a las cuales se les conoce actualmente como receptores opioides.

Mucho se ha escrito respecto a los receptores opiáceos, sin embargo el trabajo más descriptivo y sintético del cual tenemos conocimiento sobre este tópico es el de Martin¹³ que hasta el momento actual nos describe la existencia de cinco receptores: mu, kappa, sigma, delta y epsilon. Refiriendo a las sustancias agonistas exógenas y endógenas prototipo de cada uno de ellos, teniendo que para los receptores mu son fentanyl, morfina y beta-endorfina; para los kappa ketociclazocina, etilketazocina y dinorfina. Respecto a los receptores sigma éstos han sido subdividido en sigma 1 y sigma 2 en virtud de que su agonismo o antagonismo producen resultados diferentes entre sí, el agonista exógeno de los sigma 1 es la ciclazocina y aún no se le ha identificado una sustancia endógena agonista. Los agonistas exógenos de los receptores sigma 2 son N-alil-nor-metazocina, fenciclidina y ketamina al igual que los receptores sigma 1 aún no se conoce su sustancia endógena agonista. Los receptores delta tienen como sustancias endógenas agonistas a las dos encefalinas y a la beta-endorfina, sin embargo, no se conoce una sustancia exógena que produzca un agonismo selectivo sobre éstos. Los receptores epsilon al igual que los anteriores no son ocupados selectivamente por alguna sustancia exógena conocida, sin embargo las endorfinas en general son sus agonistas.

El antagonista tipo de todos los receptores hasta ahora mencionados es la naloxona y las células en que han sido identificados estos receptores corresponden básicamente al sistema nervioso.

Con respecto al tema que hoy nos ocupa, deseamos mencionar los efectos farmacológicos que produce el agonismo kappa ya que es el sitio de acción de las dinorfinas: analgesia espinal, miosis, sedación, depresión cardiovascular, catatonía y rigidez torácica.

Desde el punto de vista supresión del dolor quizás nos interese más el análisis de su propiedad agonista kappa a nivel de médula espinal y su posible aplicación clínica en el tratamiento del dolor quirúrgico o de otra etiología.

Goldstein⁶ refiere que la dinorfina¹⁻¹³ es 50 veces más potente que la beta-endorfina en la preparación del ileo de cuyos; en esta misma preparación es 700 veces más potente que leucina encefalina y 200 veces más potente que normorfina. Wen¹⁴ basado en estos reportes practicó un estudio comparativo en siete pacientes con dolor crónico administrando beta-endorfina o dinorfina y solución salina. Ambos péptidos fueron efectivos para la supresión del dolor mostrando que la dinorfina tiene un

tiempo de analgesia de aproximadamente el doble que beta-endorfina (4 y 8 hrs. respectivamente) administrada intratecalmente en humanos. Por otro lado, Ren¹⁵ realiza un estudio en el que muestra que la dinorfina¹⁻¹³ administrada intracerebroventricularmente (ICV) a ratas previamente analgesiadas con morfina causa un efecto antagonista. Por el contrario la administración intratecal de dosis sub-analgesicas de una combinación dinorfina-morfina (1/8 y 1/3 respectivamente respecto a las dosis necesarias para lograr un efecto analgésico por separado) mostró un marcado efecto analgésico. Estos resultados muestran en forma consistente que la dinorfina (1-13) y la morfina actúan en diferentes receptores resultando en un efecto sinérgico. El autor también señala la observación de que dosis analgésicas de dinorfina intratecal pueden producir alteraciones motoras. Sheng y Goldstein¹⁶ realizaron un estudio con dinorfina B intratecal encontrando efectividad analgésica, y al igual que Ren reportan la resistencia de la dinorfina a la reversión por naloxona. Millan¹⁷ relacionó en ratas las concentraciones de dinorfina A (1-17) a nivel de médula espinal con el dolor agudo y crónico causado por artritis, logrando establecer que ante la presencia del dolor se incrementa la concentración de esta sustancia endógena con un esquema de distribución regional. Finalmente para terminar con los aspectos relacionados con el dolor es de interés mencionar que Tozawa¹⁸ demostró la presencia de dinorfina (1-17) y (1-13) en líquido cefalo raquídeo, y Pongdhana¹⁹ cambios en la concentración de dinorfina en corteza cerebral de ratas posterior a la administración de ketamina.

Otro aspecto trascendente de las dinorfinas es la implicación que estos compuestos tienen sobre el equilibrio hemodinámico. Se ha descubierto que la dinorfina A posee un potente efecto depresor cuando se administra en la región hipotalámica anterolateral de la rata, teniendo una participación en el control cardiovascular. En el hombre, el hecho de que la administración de naloxona tenga un efecto benéfico en el estado de shock agudo, sugiere que los opioides endógenos juegan un papel importante en la regulación de las respuestas vasculares. Por otro lado, se ha establecido que la vasopresina es rápidamente liberada por la neurohipófisis de la rata durante la hemorragia, aunado a que dinorfina tiene una localización semejante a los péptidos relacionados con vasopresina en el sistema hipotálamo hipófisis, todo parece indicar que los derivados de prodinorfina son almacenados en las mismas vesículas neurosecretoras que contienen vasopresina y presumiblemente se liberan juntas.²⁰ Xie²¹ en una investigación realizada en ratas demostró que la dinorfina aumenta su concentración a nivel de médula espinal con la administración intratecal de clonidina (Catepres) produciendo bradicardia, hipotensión y disminución de las descargas nervio-

sas simpáticas, situación que sugiere que la dinorfina es un mediador para lograr el efecto terapéutico de clonidina. Seguramente este efecto es similar en el hombre, sin embargo están pendientes estudios en humanos que demuestren un aumento similar de la dinorfina en pacientes hipertensos tratados con clonidina. Por otro lado, en un estudio llevado a cabo por Chang²² en donde a partir de reportes de localización de receptores opioides en pulmón realiza una investigación encaminada a determinar si sulfato de morfina (μ), leu-enkefalina (δ), dinorfina (κ) y naloxona afectan la vasorreactividad de la circulación pulmonar, así como la acción de los preservativos metil y propilparaben contenidos en la preparación comercial de naloxona (Narcanti). Este autor encontró que los agonistas opioides no tienen efectos inmediatos sobre la circulación pulmonar, que naloxona produce una marcada vasodilatación durante la vasoconstricción pulmonar producida por hipoxia, pero la naloxona pura (sin preservativos) no tuvo ningún efecto, llegando a la conclusión de que los responsables de los efectos vasodilatadores son los preservativos metil y propilparaben, y que los agonistas y antagonistas opioides no afectan la vasorreactividad de la circulación pulmonar y los efectos vasodilatadores de los preservativos deben explicarse por otro mecanismo.

Otro aspecto interesante de las dinorfinas es el estudio de Baskin y cols.^{23, 24} respecto a la participación de éstas en los procesos embólicos cerebrales. Mediante la oclusión de la arteria cerebralmedia en gatos demostró que se inducen cambios en los receptores opioides y en el sistema captador de dopamina, y que el tratamiento con dinorfina (1-13) puede revertir estos cambios prolongando significativamente la sobrevivencia demostrando un efecto protector de la dinorfina (1-13) en la isquemia cerebral, por lo que estudios posteriores seguramente darán un uso clínico en el accidente vascular cerebral humano.

Las dinorfinas juegan un papel respecto a la actividad motora como parálisis, tono muscular, marcha y equilibrio ortostático entendiéndose que la dinorfina se encuentra normalmente en estructuras subcorticales relacionadas con estas funciones (sustancia nigra y cuerpo estriado) interactuando con neurotransmisores como dopamina y GABA.²⁵⁻²⁷ Seizinger²⁸ encontró en un estudio postmortem de pacientes con enfermedad de Huntington una reducción significativa de la concentración de dinorfina A (1-8) en el núcleo caudado, putamen, globus pallidus externo y sustancia nigra, así mismo reducción en los niveles de metionina-enkefalina. Estos datos indican que los sistemas de péptidos opioides prodinorfina y proencefalina están afectados en los ganglios basales en la enfermedad de Huntington. Sin embargo, es interesante señalar que en la enfermedad de Parkin-

son no se encontró disminución de dinorfinas en áreas mesencefálicas, cuerpo estriado, substancia nigra y *globus pallidus*.²⁹

Se ha expresado, que la dinorfina está presente a la vez que en hipófisis también en hipotálamo teniendo un papel destacado en la producción y liberación tanto de factores hipotalámicos como de hormonas hipofisiarias y en forma indirecta sobre la actividad de las glándulas endócrinas periféricas y el recientemente denominado sistema endócrino difuso; de tal forma que este asunto abre abundantes expectativas de investigación cuyas aportaciones a la clínica en anestesiología serán de gran valor sobre todo a lo referente a glándula suprarrenal.³⁰

37

Quizás un asunto trascendente de la actividad de dinorfina sobre el sistema endócrino sea el relacionado con la sensación de hambre y sed. Blake y Morley³⁸ a partir de las observaciones de que los agonistas opiáceos estimulan la ingestión de alimentos efectuaron un estudio con ratas, administrando ICV agonistas opioides mu, kappa y delta, dago, dinorfina (1-17) y DSLET respectivamente, observando que los tres estimulan la ingesta de alimento y agua, siendo la dinorfina la que más estimuló la ingesta a menor dosis y DAGO (D-Ala², Mephe,⁵ Glyol⁶) encephalin, mostró ser más efectiva que DSLET (D-ser lue) encephalina thr¹, para aumentar la ingesta agua estableciendo una disociación en la estimulación de ingesta de alimento y agua. Los mismos autores³⁹ en otro estudio hacen un mapeo en diferentes regiones con varios péptidos, estableciendo nuevamente que los distintos receptores contribuyen a la regulación de la ingesta en distintas áreas cerebrales observando que dinorfina A fue la más efectiva para estimular la ingesta de alimento y beta-endorfina más efectiva que DADLE para estimular la ingesta de agua. Hoskins y Ho⁴⁰ realizan un estudio con ratas obesas y normales administrando en forma aguda y crónica periféricamente dinorfina, no encontrando ningún efecto en los niveles de consumo, llegando a la conclusión de que el efecto de la dinorfina en la ingestión de alimentos, es mediado centralmente y no alterado por los efectos de dinorfina sobre la actividad en el tracto gastrointestinal. A este respecto, Majeed⁴¹ partiendo del hecho de que la administración de drogas liberadoras de serotonina (fenfluramida) inducen un decremento de dinorfina duodenal de ratas; situación que podría significar que la liberación intestinal del péptido con la consiguiente modificación

de motilidad y secreción, puede jugar un papel en la sensación de hambre. Este autor concluye que dinorfina central (cerebro) es independiente de la periférica (intestino) que se regula por el sistema de serotonina. Estas cuestiones aún no están esclarecidas.

Se ha intentado establecer la relación que tiene la dinorfina con la respuesta inmune.⁴² Los péptidos opioides se encuentran en la circulación general pudiendo modular varias funciones relacionadas con actividades microbicidas y citotóxicas tales como la fagocitosis, quimiotaxis y citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Aún más, se han caracterizado en forma preliminar receptores opiáceos en polimorfonucleares y macrófagos humanos. Se ha encontrado que la respuesta a péptidos opioides endógenos circulantes puede ser excitatoria o inhibitoria respecto a la función de las células sugiriendo que puede estar involucrado más de un tipo de receptor. Prueba de ésto es que la naloxona revierte los efectos en pruebas específicas con este tipo de células. Un ejemplo de ésto es el mostrado por Bryant,⁴³ el cual realizó un experimento en ratas con tumor de Walker 256 encontrando que el tumor es productor de dinorfina aún cuando no tiene receptores. Se sabe que diversos péptidos opioides endógenos estimulan el crecimiento tumoral, y que este crecimiento es inhibido por naloxona. Se ha sugerido que puede deberse a que los péptidos opioides endógenos influyen en el metabolismo, en la actividad de la adenilciclase, en la liberación de hormonas pituitarias (p. ej. prolactina en tumor mamario) y por estas acciones se puede favorecer el crecimiento del tumor, sin embargo, Bryant ha investigado la habilidad de los opioides endógenos secretados por tumores en la supresión de la respuesta inmune contribuyendo significativamente en la sobrevivencia del tumor. Actualmente se investiga ampliamente sobre este importante aspecto.

El presente artículo no trata de agotar toda la información que como se ha visto es muy amplia y compleja respecto a estos opioides de reciente identificación, teniendo el solo objetivo de introducir al tema a aquellos anestesiólogos que tratan día con día de fundamentar su práctica cotidiana con conocimientos que inicialmente son eminentemente teóricos, pero que al paso de los meses o quizás años toman facetas de aplicación práctica y con utilidad evidente en el ejercicio de nuestra disciplina.

REFERENCIAS

1. JAFFE J, MARTIN W. *Analgesicos y antagonistas opiáceos*. En Goodman L, Gilman A. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Séptima Edición Ed Méd Panamericana Cap 10: 473-509.
2. REZVANI A, HOLLT V, WAY L. *K Receptor activities of the three opioid peptide families*. Life Sci 1983; 33:271-274.
3. COX B. *Minireview. Endogenous opioid peptides: a guide to structures and terminology*. Life Sci 1982; 31:1645-1658.
4. COX B B, OPHEIM K E, TESCHEMACHER H, GOLDSTEIN A. *A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine purification and properties*. Life Sci 1975; 16:1777-1782.

5. LOWNY I, SUSAN B, GENTLEMAN, GOLDSTEIN A. *A pituitary endorphin with novel properties*. Life Sci 1979; 24:2377-84.
6. GOLDSTEIN A, TACHIHANA S, LOWNY L. *Dynorphin (1-13), an extraordinarily potent opioid peptide*. Proc Natl Acad Sci 1979; 76:6666-6670.
7. KARIDANI H, FURUTANI Y, TAKAHUSHI H. *Cloning and sequence analysis of DNA for porcine B-neo-endorphin/dynorphin precursor*. Nature 1982; 298:245-249.
8. SANCHEZ P, CHANG J. *Dynorphin B-29: Chemical synthesis and pharmacological properties in opioid systems in vitro*. Neuropeptides 1984; 4:369-374.
9. LAKSHMI, GOLDSTEIN A. *Neuropeptide processing by single-step cleavage: conversion of leuromorphin (Dynorphin B-29) to dynorphin B*. Biochem Biophys Res Commun 1985; 130:1168-1176.
10. LAKSHMI D, GOLDSTEIN A. *Conversion of leuromorphin (Dynorphin B-29) to dynorphin B and dynorphin B-14 by thiol protease activity*. J. Neurochem 1986; 47:154-157.
11. FISCHLI W, GOLDSTEIN A. *Isolation and amino acid sequence analysis of a 4000 dalton dynorphin from porcine pituitary*. Proc Natl Acad Sci 1982; 79:5435-5437.
12. BARRETT R, GOLDSTEIN A. *A monoclonal antibody specific for dynorphin precursor*. Neuropeptides 1985; 6:113-120.
13. MARTIN W. *Pharmacology of opioids*. Pharmacol Rev 1984; 35:283-324.
14. WEN H L, MEHAL Z D. *Intrathecal administration of beta-endorphin (1-13) for the treatment of intractable pain*. Life Sci 1985; 37:1213-1220.
15. REN M F, LU C H. *Dynorphin A (1-13) antagonizes morphine analgesia in the brain and potentiates morphine analgesia in the spinal cord*. Peptides 1985; 6:1015-1020.
16. SHENG J, XIE G, GOLDSTEIN A. *Analgesia induced by intrathecal injection of dynorphin B in the rat*. Life Sci 1984; 34:1573-1579.
17. MILLAN, PILCHER T. *Spinal cord dynorphin may modulate nociception via, opioid receptor in chronic arthritic rats*. Brain Res 1985; 340:156-159.
18. TOZAWA F, SUDA T. *Presence of immunoreactive dynorphin in human cerebrospinal fluid*. Life Sci 1984; 35:1633-1637.
19. PONGDHANA K, OGAWA N. *Effects of Ketamine on the dynorphin levels and the ethylkrtocyclazocine (EKC) receptor binding in discrete regions of rat brains*. Neurochem Res 1985; 10:945-952.
20. FEVERSTEIN G, MOLINEAUX C. *Hemorrhagic shock and the central vasopressin and opioid peptide system of rats*. Am J Physiol 1985; 249:244-250.
21. XIE C W, TANG J. *Clonidine stimulated the release of dynorphin in the spinal cord of the rat: a possible mechanism for its depressor effects*. Neurosci Lett 1986; 65:224-228.
22. CHANG, VOELKEL. *Actions of opiate agonist, naloxone, and paraben preservatives in the rat lung circulation*. Proc Soc Exp Biol Med Vol 1986; 18:404-410.
23. BASKIN D, HOSOBUCHI Y. *Dynorphin (1-13) improves survival in cats with focal cerebral ischaemia*. Nature 1984; 312:551-552.
24. KURODA H, BASKIN D. *Effects of dynorphin 1-13 on opiate binding and dopamine and GABA Uptake in stroked cat brain*. Brain Res 1986; 379:68-74.
25. LAVIN A, GARCIA M. *Electrophysiological changes in substantia nigra after dynorphin administration*. Brain Res 1986; 369:298-302.
26. CHRISTENSSON I, TERENIUS L. *Dynorphin peptides in human substantia nigra*. Neuropeptides 1986; 6:391-396.
27. IWAMA T, ISHIBARA K. *Diferent effects of dynorphin A on in vitro guinea pig hippocampal CA3 pyramidal cells with various degrees of paired-pulse facilitation*. Neurosci Lett 1986; 63:190-194.
28. SEIZINGER B, LIEBISCH D. *Opioid peptides in Huntington's disease: alterations in prodynorphin and proenkephalin system*. Brain Res 1986; 378:405-408.
29. TAQUET H, JAVOY F. *Dynorphin levels in parkinsonian patients leuencephalin production from either proenkephalin A or prodynorphin in human brain*. Brain Res 1985; 341:390-392.
30. KNEPEL W, SCHWANINGER M. *Corelease of dynorphin-like immunoreactivity, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone from rat adenohypophysis in vitro*. Endocrinology 1985; 117:481-481.
31. KNEPEL W, SCHWANINGER M. *Top concentrations of dynorphin-like immunoreactivity in fractions of rat anterior pituitary cells enriched in gonadotrophs*. Life Sci 1986; 38:2363-2370.
32. SPAMPINATO S, CANDELETTI S. *Immunoreactive dynorphin-like material in rat pituitary after ovariectomy*. Life Sci 1986; 38:403-408.
33. SPAMPINATO S, STANZANI S. *Effect of discrete brain lesions on hypothalamic and pituitary immunoreactive dynorphin*. Neurosci Lett 1986; 65:109-113.
34. YAJIMA F, SUDA T. *Effects of opioid peptides on immunoreactive corticotropin-releasing factor release from the rat hypothalamus in vitro*. Life Sci 1986; 39:181-186.
35. DUMONT M, LEMAIRE S. *Interaction of dynorphin with kappa opioid receptors in bovine adrenal medulla*. Neuropeptides 1985; 6:321-329.
36. GERSTBERGER R, BARDEN N. *Dynorphin 1-8 binds opiate kappa receptors in the neurohypophysis*. Neuroendocrinology 1986; 42:376-382.
37. MORRELL J, MCGINTY F. *A subset of B-endorphin or dynorphin-containing neurons in the medial basal hypothalamus accumulates estradiol*. Neuroendocrinology: 1985; 41:417-426.
38. BLAKE A, GOSNELL, LEVINE A. *The stimulation of food intake by selective agonist of mu, kappa and delta opioid receptors*. Life Sci 1986; 38:1081-1088.
39. GOSNELL B, MORLEY J. *Opioid-induced feeding: localization of sensitive brain sites*. Brain Res 1986; 369:177-184.
40. HOSKINS B, HO I. *Lack of effect of dynorphin on consummatory behaviors in obese and normal rats*. Life Sci 1986; 39:589-594.
41. MAJEED N H, LASON W. *Differential regulation of the brain and gut immunoreactive dynorphin by the serotonin system*. Life Sci 1985; 37:339-343.
42. SHARP B, KEANE W. *Opioid peptides rapidly stimulate superoxide production by human polymorphonuclear leucocytes and macrophages*. Endocrinology 1985; 117:793-795.
43. BRYANT H, CONROY W. *Presence of dynorphin-like immunoreactivity but not opiate binding in Walker 256 tumors*. Life Sci 1985; 37:155-160.