

# Otro sistema de transmisión opioide en el cerebro de los mamíferos. Endomorfinas y receptor opioide mu. Parte I

**Philippe Leff\***  
**Rodolfo Acevedo\***  
**Armando Valdés\***  
**Iván Martínez\***  
**Aline Morales\***  
**Juan Carlos Calva\***  
**Benito Antón\***

## Summary

The reception of signals from nociceptive stimuli is transmitted through primary afferents that project to the dorsal horn of the spinal cord where axons from these nerve fibers terminate and make synaptic contacts with neurons projecting to supraspinal regions of the brain and with local interneurons localized in the superficial layers of the dorsal horn. Spinal and supraspinal nociceptive transmission is controlled by the neuronal release of chemical transmitters that either activate and modulate as well the incoming nociceptive signals conveyed by a complex neuron network involving ascending and descending neural pathways that control the nociceptive transmission along the brain of mammals. Stimulation of the supraspinal regions of the brain is known to produce a prolonged and profound analgesia as well as a profound suppression of activity of nociceptive pathways. Similarly, opiate alkaloids (morphine, etorphine) as well as several endogenous opioids (encephalins,  $\beta$ -endorphin) generate analgesic effects in rodents by interacting and activating different opioid receptors such as the mu and delta opioid receptor subtypes localized in neurons that participate in the modulation of nociceptive transmission. New members of the brain endogenous opioid peptides superfamily have just been recently identified, isolated, characterized and named as endomorphin-1 and endomorphin-2. These peptides not only produce a profound and prolonged spinal and supraspinal analgesia, but they also seem to be the first natural opioid ligands to bind with high affinity and avidity to the mu opioid receptor subtype.

**Key words:** Nociception, transmission, opioid agonists, endogenous opiates, mu receptor, opioid transmission.

## Resumen

La modulación de la transmisión nociceptiva al sistema nervioso central está regulada por una intrincada red de sistemas neuronales que incluyen fibras nerviosas aferentes que penetran el cuerno dorsal de la médula espinal y que hacen contactos sinápticos y polisinápticos con neuronas locales o

interneuronas localizadas en los diferentes estratos o laminaciones del cuerno dorsal, así como neuronas de proyección ascendente. Estas neuronas contienen distintos grupos de neurotransmisores de naturaleza peptídica y no peptídica, que al liberarse producen potenciales sinápticos excitatorios o inhibitorios modulando así las señales eléctricas entrantes referentes a la transmisión del impulso nervioso de modalidad nociceptiva. De esta manera, se ha demostrado en forma inicial que los péptidos opioideos, como las encefalinas, son capaces de modular la transmisión nociceptinérgica mediante la activación de los receptores opioideos mu y delta, inhibiendo de forma importante la liberación de sustancia P a partir de las neuronas aferentes que penetran los estratos superficiales del cuerno dorsal de la médula espinal. Asimismo, se ha demostrado la existencia de vías neuronales supraespinales de proyección descendente que parecen modular la información nociceptiva proveniente de neuronas espinales de proyección ascendente, mismas que son sensibles a la acción farmacológica de agonistas y antagonistas opioideos. Las endomorfinas, como otro grupo de moléculas transmisoras en el cerebro de los mamíferos, parecen regular y modular de forma importante la transmisión nociceptiva a nivel espinal y a nivel supraespinal en las regiones anatómicas relacionadas con la generación de respuestas de tipo analgésico.

**Palabras clave:** Nocicepción, transmisión nociceptiva, transmisión opioide, péptidos opioideos, agonistas opioideos, receptor mu.

## I. Los sistemas neuronales que intervienen en la transmisión nociceptiva del cerebro de los mamíferos

La nocicepción se define como la recepción y transmisión de las señales de modalidad nociceptiva al sistema nervioso central. Este fenómeno se relaciona con la activación de receptores sensoriales específicos (nociceptores) que proporcionan información sobre cualquier daño o lesión tisular (Jessel, Kelly, 1991). Con base en diversos estudios morfológicos y electrofisiológicos se ha podido establecer que las vías aferentes periféricas tipo A $\delta$  y C son las encargadas de generar,

\*Laboratorio de Neurobiología Molecular, División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calzada México-Xochimilco # 101. San Lorenzo Huipulco, Tlalpan. 14370 México DF.

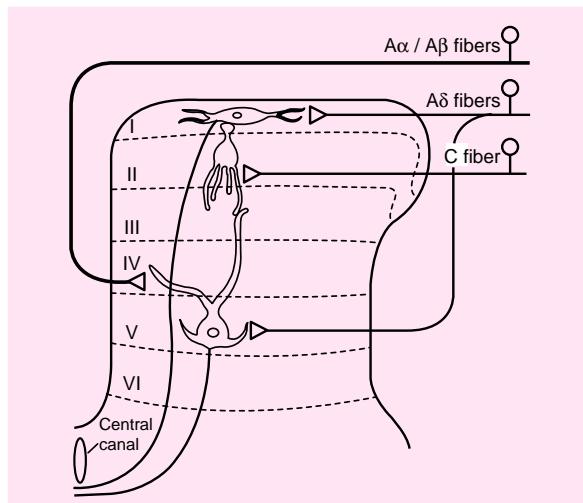
en su mayoría, la transmisión nociceptiva a regiones supraespinales del SNC de los mamíferos. Estas fibras nerviosas penetran la médula espinal a través del tracto de Lissauer, haciendo contactos sinápticos específicos de tipo axosomal o axodendrítico, con diferentes grupos neuronales distribuidos a lo largo de los diferentes estratos o laminaciones del cuerno dorsal de la médula espinal (figuras 1 y 2) (Jessel, Kelly, 1991) que incluyen: axones neuronales con proyección ascendente, interneuronas excitatorias que regulan y amplifican la transmisión sensorial a las neuronas de proyección ascendente e interneuronas inhibitorias que modulan la transmisión nociceptiva a centros superiores del cerebro (Iggo y col., 1985; Willis, 1985). Además, diversos estudios electrofisiológicos y neuroquímicos han revelado que la estimulación eléctrica de las fibras aferentes de transmisión nociceptiva (fibras tipo A $\delta$  y C) generan potenciales postsinápticos excitatorios rápidos o lentos como efecto de la liberación inducida de neurotransmisores excitatorios (v.g. glutamato) y neurotransmisores de naturaleza peptídica (v.g. sustancia P), respectivamente (figuras 3 y 4) (Hökfelt y col., 1975; Lembeck y Gamse, 1982).

## II. Sistemas neuronales de transmisión antinociceptiva en el cerebro de los mamíferos

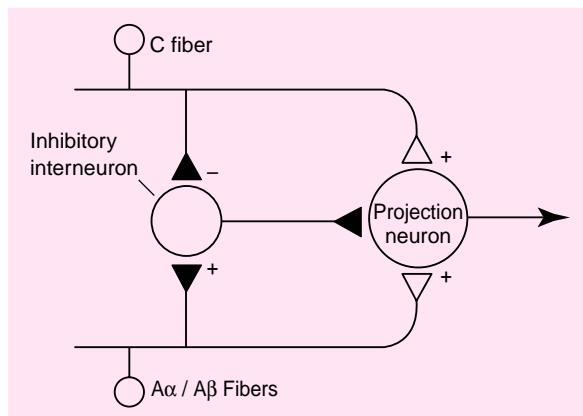
Basados en estudios electrofisiológicos se ha podido demostrar que la estimulación eléctrica de las áreas neuroanatómicas que rodean al tercer ventrículo, cuarto ventrículo (v.g., sustancia gris periacueductal) del cerebro de los mamíferos, produce un profundo y prolongado efecto analgésico y en forma similar, la aplicación de lesiones electrolíticas en estas mismas regiones, produce efectos opuestos que se manifiestan en el incremento en la frecuencia de disparo de las neuronas nociceptinérgicas. Estos datos experimentales han permitido establecer la existencia de circuitos neuronales que establecen contactos sinápticos específicos con neuronas aferentes de transmisión nociceptiva (Jessel y Kelly, 1991). Más aún, diversos estudios de tipo farmacológico han permitido esclarecer que las neuronas locales dispuestas a lo largo de las áreas periventriculares y/o periacueductales (v.g.,



**Figura 1.** Corte transversal de la médula espinal (sección lumbar) en la que se muestran las diferentes laminaciones de Rexed. (Adaptado y detallado por Hunt, SP, 1983).



**Figura 2.** Sistemas neuronales de transmisión aferente de tipo nociceptivo. Las fibras aferentes provenientes de los nociceptores terminan en proyecciones neuronales en el cuero dorsal de la médula espinal. Las fibras mielinizadas A $\delta$  terminan directamente en las neuronas de proyección localizadas en la lámina I o reciben indirectamente aferentes nerviosas no mielinizadas (fibras C) a través de las interneuronas localizadas en la lámina II. Asimismo, las aferentes primarias nociceptinérgicas A $\delta$  terminan en la lámina V haciendo contactos sinápticos con las neuronas de proyección. Estas neuronas proyectan dendritas a la lámina IV, en donde hacen contacto con las fibras nerviosas aferentes A $\beta$  y A $\alpha$ . (Adaptado por Fields, 1987; detallado por Jessell y Kelly, 1991).



**Figura 3.** Hipótesis sobre la modulación de la percepción del dolor (nocicepción). Esta hipótesis se enfoca en la interacción de cuatro clases de neuronas en el cuero dorsal de la médula espinal. A). Aferentes nerviosas de transmisión nociceptinérgica no mielinizada (fibras C). B). Aferentes nerviosas de transmisión no nociceptinérgica (fibras A $\alpha$ /A $\beta$ ). C). Neuronas de proyección ascendente que transmiten la sensación de dolor y D). Neuronas inhibitorias cuya actividad resulta en la inhibición espontánea de las neuronas de proyección, reduciendo la intensidad del dolor. (Adaptado y detallado por Jessell y Kelly, 1991).

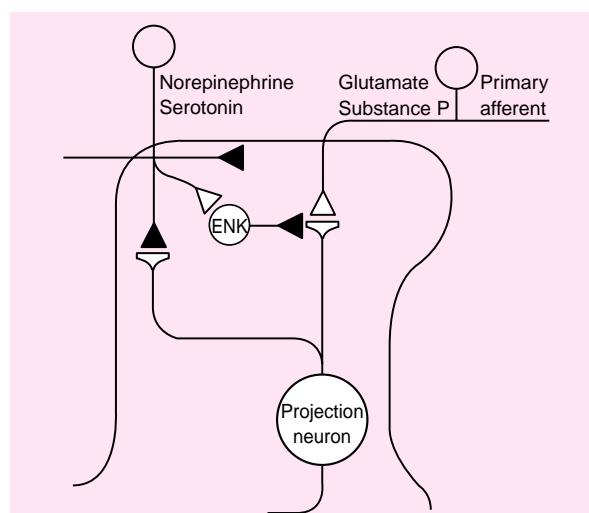
sustancia gris periacueductal) son sensibles a la inyección ICV de alcaloides opiáceos, como la morfina, la codeína, la metadona y otros derivados sintéticos que son revertidos por la administración IP de naloxona (figura 5) (Millan, 1991; Morris, 1991). Asimismo, estos agonistas opiáceos inhiben sustancialmente la liberación de sustancia P en neuronas aferentes nociceptinérgicas en la médula espinal de los mamíferos (Yaksh

**CUADRO 1**  
**Actividad del receptor opioide en el vas deferens de la rata (RVD), el vas deferens del hámster (HVD), el vas deferens del conejo (LVD), el plexo mientérico del ileo del cuyo (GPI), y el vas deferens del ratón (MVD)**

	LVD ( $\kappa$ )	HDV( $\delta$ )	RVD( $\mu$ )	GPI( $\mu+\delta$ )	MVD( $\mu+\delta+\kappa$ )
Morfina D-Ala(2), Met-Phe(4), Gly-ol(5)-encefalina	0 0	0 0	A A	A A	A A
$\beta$ -endorfina	0	A	A	A	A
Met y Leu-encefalina	0	A	A	A	A
Dinorfina A U-69.593	0 0	(A) (A)	0 0	A A	A A
Naloxona (-) Bremazocina (+) Etilketazocina	ANT A A	ANT ANT ANT	ANT ANT ANT	ANT A A	ANT A A

0 = Sin efecto, A = Agonista, ANT = antagonista.

( $\mu$ ) = receptor opioide mu. ( $\delta$ ) = receptor opioide delta ( $\kappa$ ) = receptor opioide kappa (adaptado y detallado por Kosterlitz, 1991).



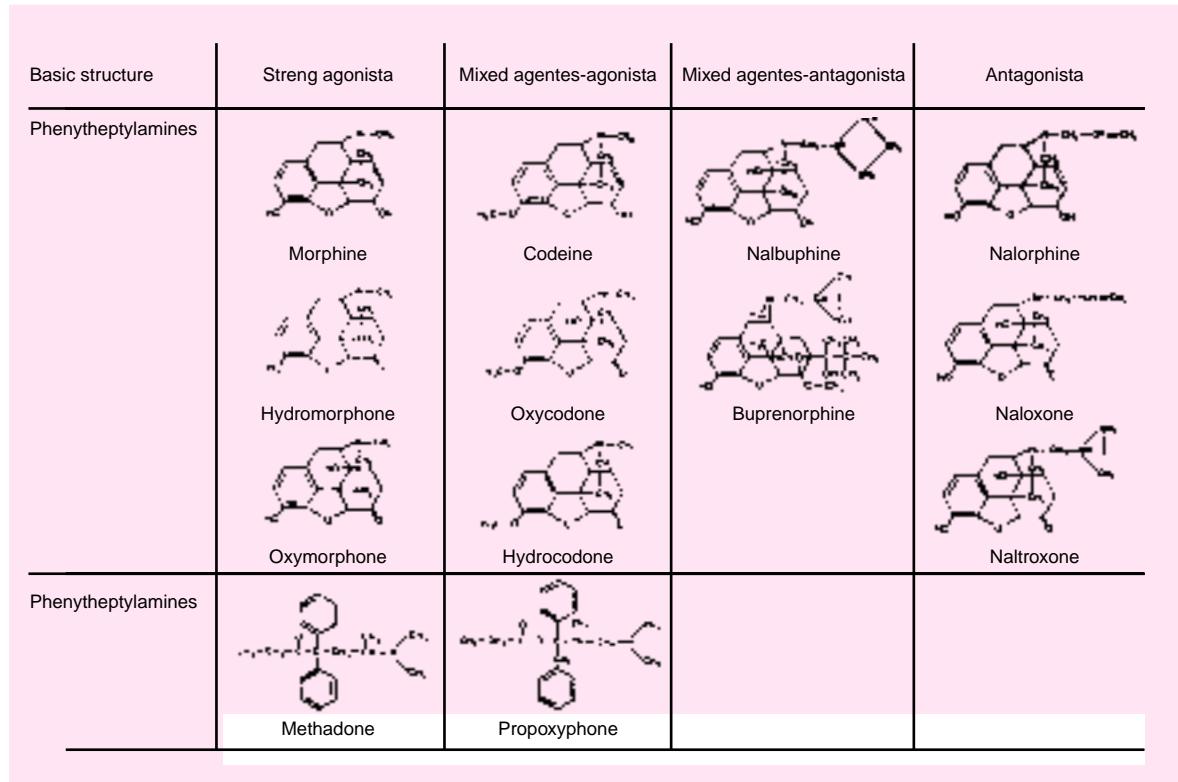
**Figura 4.** Esquema que muestra la interacción de las aferentes primarias, las interneuronas locales, y las neuronas descendentes con los diferentes neurotransmisores (5-HT, NE, Glu) y péptidos bioactivos (encefalina, sustancia P) que modulan la percepción y transmisión de la modalidad nociceptiva en el cuerno dorsal de la médula espinal (Adaptado y detallado por Jessell y Kelly, 1991).

y col., 1980; Akil y col., 1976; Bromage, 1985; Basbaum y col., 1984). Este conjunto de observaciones experimentales dio como resultado la demostración de que los alcaloides opiáceos ejercen sus acciones analgésicas a través de su unión selectiva a receptores membranales específicos expresados en neuronas "efectoras" (Martin y col., 1976; Akil y col., 1976). En adición a lo expuesto, el empleo y aplicación de agonistas y antagonistas opioides, así como de ligandos agonistas endógenos de naturaleza opioide marcados selectivamente con isótopos radioactivos, en ensayos cuantitativos de unión de radioligandos sobre membranas aisladas del tejido nervioso de roedores (Kosterlitz, 1991), se obtuvo la primera evidencia farmacológica sobre la existencia de cinco subtipos de receptores opioides denominados *mu* ( $\mu$ ), *delta* ( $\delta$ ), *kappa* ( $\kappa$ ), *sigma* ( $\sigma$ ) y

*epsilon* ( $\epsilon$ ) (cuadro 1) (Pert, Snyder, 1973; Simon y col., 1973; Snyder, 1980; Martin y col., 1976; Chang, Cuatrecasas, 1981; Kosterlitz, Paterson, 1985), estableciéndose que cada subtipo receptor opioide posee un perfil farmacológico diferente (Goldstein, 1987). Más aún, con la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas y el empleo de métodos de autoradiografía se pudo demostrar, por vez primera, que los subtipos de receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , se encuentran ampliamente distribuidos en diversas regiones anatómicas del SNC de los mamíferos (Mansour y col., 1987, 1988), particularmente en los sistemas somatosensoriales, sistema extrapiramidal y regiones límbicas (Mansour y col., 1995), áreas que están correlacionadas con el desarrollo de diversos eventos funcionales, como son los mecanismos de recompensa al consumo habitual de psicoactivos, la generación de crisis convulsivas de origen límbico, los fenómenos de memoria y aprendizaje, y la epilepsia (Mansour y col., 1995; Lazarus y col., 1996).

### III. Mecanismos fisiológicos involucrados en el fenómeno de la antinocicepción: Péptidos opioides y receptor opioide mu

A partir de la identificación inicial, aislamiento y caracterización farmacológica de los principales péptidos opioides: *Metionina-encefalina* y *Leucina-encefalina* (Hughes y col., 1975), *Dinorfina A*,  $\alpha$ -*Neoendorfina* (Corbett y col., 1982; Goldstein y col., 1979), y la  $\beta$ -*endorfina* ( $\beta$ -LPH, 61-91) (Bradbury y col., 1976; Chretien y col., 1976; Cox y col., 1976; Ling y col., 1976; Li, Chung, 1976), así como de los precursores proteicos que los originan: la preproencefalina A (Comb y col., 1982), la preproencefalina B y la preprodinorfina (Horikawa y col., 1983) (figura 6), se pudo determinar que estos precursores dan origen a múltiples copias de diversos fragmentos péptídicos que contienen en su secuencia consenso, la secuencia de aminoácidos común que presentan todos los péptidos opioides identificados y caracterizados (Tir-Gli-Gli-Fen-X) (cuadro 2)



**Figura 5.** Estructura química de diversos agonistas y antagonistas opioides utilizados en estudios farmacológicos para identificar el subtipo del receptor opioide  $\mu$  que interviene en los mecanismos fisiológicos que modulan la transmisión nociceptiva (Way y Way, 1992).

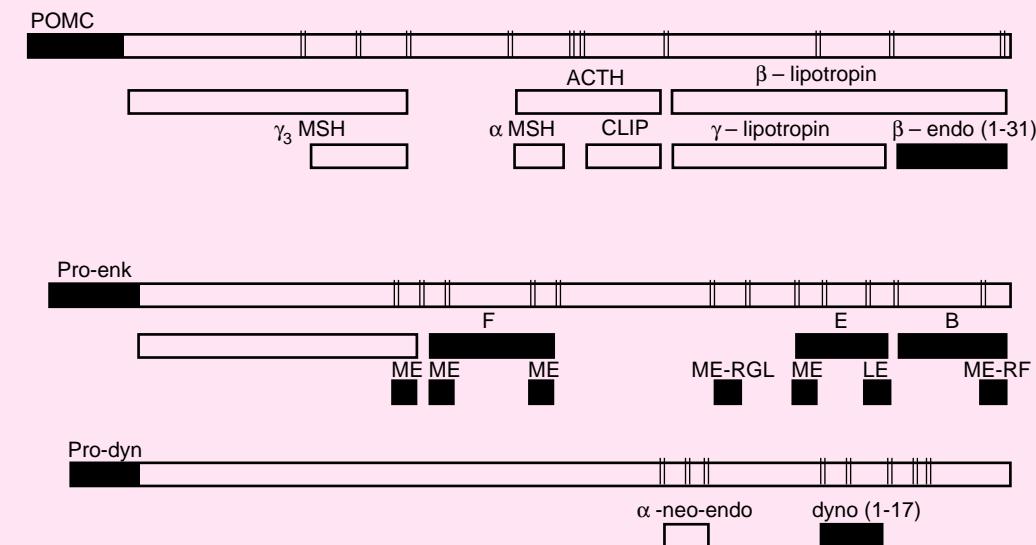
(Goodman y col., 1983; Asai, Gutiérrez, 1994). Asimismo, se ha demostrado que los diferentes fragmentos peptídicos, derivados de sus respectivos precursores protéicos, ejercen una amplia gama de funciones biológicas, incluyendo el procesamiento y modulación de la transmisión nociceptiva a nivel espinal y supraespinal (Millan y col., 1991; Olson y col., 1995; Asai, Gutiérrez, 1994). Diversos estudios biofarmacológicos han demostrado que, independientemente de los mecanismos fisiológicos que regulan la liberación inducida de estos ligandos endógenos, por mecanismos de regulación

exocítica (Goodman y col., 1983; Bayón y col., 1986; De Camilli, Reinhard, 1990) así como de la activación de los diferentes subtipos de receptores opioides ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ); ninguno de estos demuestra una unión preferencial y selectiva con ningún subtipo de receptor (poseen una constante unión por los receptores opioides en el rango de  $10^{-3}$  M) (Lazarus y col., 1994; Bryant y col., 1998), con excepción de los heptapeptidos dermorfinas (Montecuchi y col., 1991) y deltorfinas (Erspamer, 1992) que muestran tener órdenes de magnitud mayores en sus constantes de afinidad por los subtipos de

#### CUADRO 2 Secuencia de aminoácidos de los péptidos opioides endógenos

Nombre	Secuencia de aminoácidos
LEUCINA-ENCEFALINA (LEU-ENK)	TYR-GLY-GLY-PHE-LEU-OH
METIONINA-ENCEFALINA (MET-ENK)	TYR -GLY-GLY-PHE-MET-OH
$\beta$ -ENDORFINA (BE)	TYR -GLY-GLY-PHE-MET-THR-SER-GLU-LYS-SER-GLN-THR-PRO-LEU-VAL-THR-LEU-PHE-LYS-ASN-ALA-ILE-VAL-LYS-ASN-ALA-HIS-LYS-GLY-GLN-OH
DINORFINA A (1-17)	TYR-GLY-GLY-PHE-LEU-ARG-ARG-ILE-ARG-PRO-LYS-LEU-LYS-TRP-ASP-SN-GLN-OH
$\alpha$ -NEOENDORFINA	TYR-GLY-GLY-PHE-LEU-ARG-LYS-TYR-PRO-LYS
ENDOMORFINA-1	TYR-PRO-TRP-PHE-NH <sub>2</sub>
ENDOMORFINA-2	TYR-PRO-PHE-PHE-NH <sub>2</sub>

(Adaptado por Fields, 1982, descrito por Jessell y Kelly, 1991, modificado para su publicación. Endomorfinas 1 y 2 identificadas, aisladas y caracterizadas por Zadina y col., 1997).



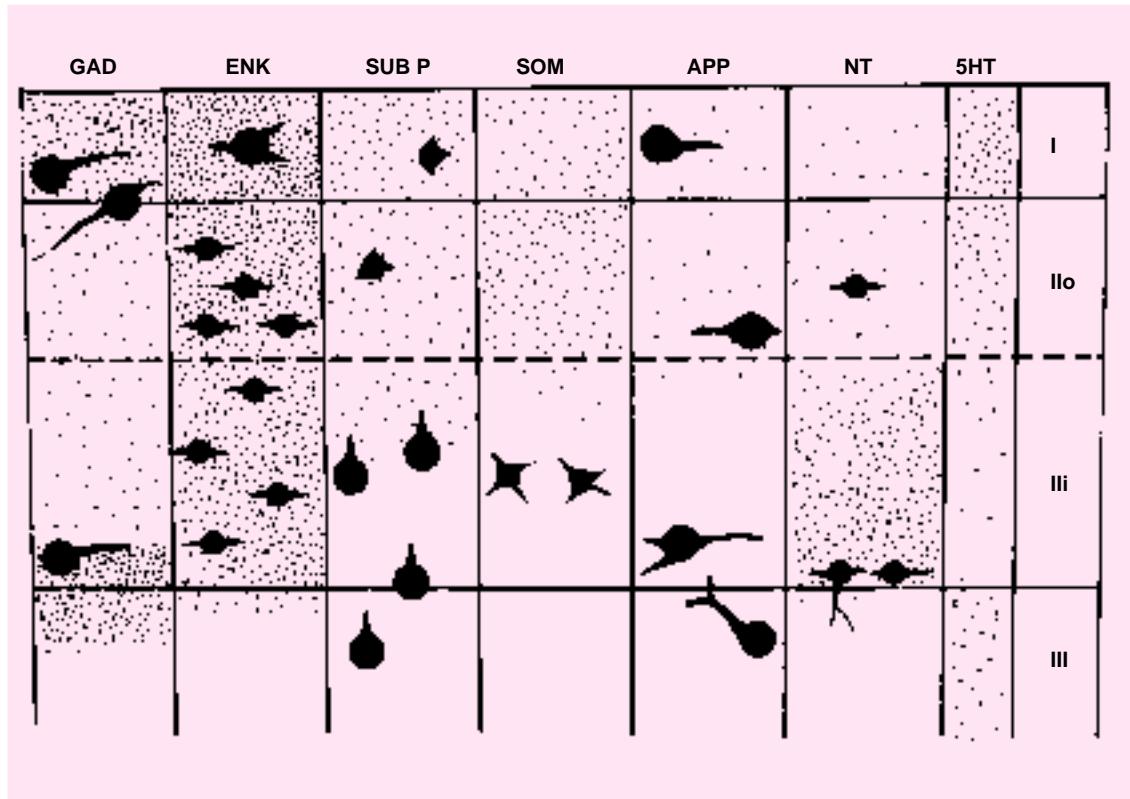
**Figura 6.** Familia de péptidos opioides endógenos. Cada una de las moléculas precursoras da origen a múltiples fragmentos peptídicos biológicamente activos. A). POMC = Proopiomelanocortina. Origina la  $\beta$ -endorfina ( $\beta$ -endo). B). Pro-enk = Proencefalina. Origina múltiples copias de metionina-encefalina (ME), una copia de leucina-encefalina (LE) y varios fragmentos peptídicos encefalinérgicos en adición a la ME. C). Pro-dyn = Prodinorfina. Origina la dinorfina A (dyno) que contiene una secuencia de LE y una copia de  $\alpha$ -neo-endorfina ( $\alpha$ -neo-endo) (Adaptado por Fields, 1987; detallado por Jessell y Kelly, 1991).

receptores  $\mu$  y  $\delta$  (Lazarus y col., 1996). Independientemente de estas observaciones experimentales, los ensayos farmacológicos de unión a receptor, permitieron establecer que la activación de los diferentes subtipos de receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  podían mediar la analgesia supraespinal y/o espinal por medio de la aplicación ICV e IT de agonistas opiáceos del receptor opioide  $\mu$  y  $\delta$  y agonistas del receptor opioide  $\kappa$ , incluyendo los ligandos opioides endógenos (Wood y col., 1981; Millan, 1991; Morris, 1991), modelos experimentales de inducción de dolor crónico (Morris, 1991). Estos animales parecen responder con una supersensibilidad a la acción antinociceptiva de los agonistas opiáceos exógenos, selectivos del receptor opioide  $\mu$ , y con respuestas de subsensibilidad al efecto de los agonistas del receptor  $\kappa$  (Morris, 1991). Por lo tanto, la analgesia espinal y suparespinal parece ser mediada en forma importante a través de la activación selectiva de los subtipos de receptores opioides  $\mu$  y  $\delta$ , mediante su interacción con los diferentes ligandos agonistas opioides (Yaksh y col., 1984). Además, diversos estudios experimentales han demostrado que la administración sistémica de morfina (10 mg/kg) o la aplicación local a nivel espinal de péptidos opioides como la encefalina y/o derivados sintéticos (1-10  $\mu$ M) inhibe en forma reversible a la administración IP de naloxona y/o naltrexona, la liberación presináptica de sustancia P (SP), inducida por medio de la estimulación química de las aferentes primarias nociceptivas (Yaksh y col., 1984, 1986; Satoh y Kuraishi, 1991). Sin embargo, no se ha demostrado una evidencia morfológica contun-

dente sobre la presencia de conexiones sinápticas axo-axónicas que demuestren la interacción presináptica de neuronas que contienen SP y neuronas encefalinérgicas (metionina-encefalina) (Cuello y col., 1982) (figura 7).

Asimismo, diferentes estudios *in vitro* han demostrado que la exposición crónica de agonistas opioides reduce el número de receptores opioides durante la exposición aguda o crónica de los fármacos agonistas en células neuronales mantenidas en cultivo (Blanchard y col., 1982; Law y col., 1983). De esta manera, la aplicación crónica de diferentes agonistas del receptor opioide  $\delta$  son capaces de inducir una disminución del número de receptores en cultivos celulares de origen neural (como el híbrido tumoral y el neuroblastoma X glioma) en tanto que la exposición crónica a la morfina (agonista parcial de este subtipo de receptor opioide) no es capaz de inducir la misma respuesta de desensibilización de los mismos receptores (*down regulation of receptors*, por sus siglas en inglés) sin embargo, son capaces de inducir una reducción significativa del número de receptores opioides  $\mu$  bajo las mismas condiciones farmacológicas (Puttfarcken y col., 1988).

Con alcaloides opiáceos tan potentes como la etorfina y la dihidroetorfina, se han obtenido en los cultivos celulares resultados similares a los obtenidos con la aplicación crónica de morfina, observándose que estas drogas inducen una importante respuesta de desregulación negativa (disminución de receptores) del número de receptores  $\mu$  y  $\delta$  o del mismo receptor opioide  $\kappa$ , con la aplicación crónica de bremazocina (Morris,



**Figura 7.** Diagrama de los grupos celulares inmunoreactivos a los diferentes péptidos bioactivos en el cuerno dorsal de la médula espinal. Encefalina (ENK), substancia P (SUB P), Somatostatina (SOM), Polipéptido pancreático de aves (APP), neurotensina (NT) neurotransmisores (5-HT) y enzimas intracelulares [Descarboxilasa del ácido glutámico (GAD)] (Adaptado y detallado por Hunt, SP, 1983).

1991). Asimismo, similares estudios biofarmacológicos han demostrado que la aplicación *in vivo* de antagonistas opioides (v.g., naloxona, naltrexona) produce un fenómeno de hipersensibilidad que se manifiesta por el incremento de las respuestas neuronales que se observan con la administración aguda de agonistas opioides (Morris, 1991), y que resultan como respuesta de la sobre-expresión del número de receptores opioides en la superficie membranal que se induce por la aplicación crónica de los antagonistas opioides (Millan y col., 1988; Morris, 1991).

Aunque estos estudios farmacológicos muestran la capacidad de los agonistas y de los antagonistas opioides para regular la actividad de los diferentes subtipos de receptores opioides, pocos estudios han sido realizados con el fin de determinar si los cambios observados en el número de receptores son reflejo de la activación crónica de los mismos o son producto de respuestas celulares independientes (Morris, 1991). Para dar respuesta a esta discrepancia, se llevaron a cabo estudios experimentales enfocados a cuantifi-

car la expresión de receptores opioides activos *versus* receptores totales, en el tejido nervioso de mamíferos (Unterwald y col., 1998). Mediante la aplicación de ensayos de inmunohistoquímica semicuantitativa, en combinación con ensayos de unión ligando-receptor, y utilizando agonistas sintéticos del receptor opioide  $\mu$  (v.g., Damgo) se demostró que la aplicación crónica de antagonistas opioides, como la naltrexona es capaz de incrementar el número total de receptores en algunas áreas anatómicas del cerebro (v.g., la amígdala, el tálamo, el hipocampo y el núcleo interpeduncular) en tanto que en otras áreas cerebrales, el mismo fármaco es capaz de incrementar la cantidad del receptor opioide activo sin afectar el numero total de este subtipo de receptor opioide. Estos datos demuestran que la acción de los agonistas y de los antagonistas opiáceos pueden desregular positiva o negativamente los receptores opioides activos como el numero de receptores totales expresados en la superficie membranal de las neuronas (Unterwald y col., 1998).

## REFERENCIAS

- AKIL H, MAYER DJ, LIEBESKIND DJC: Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science*, 191:961-962, 1976.
- ASAI M, GUTIERREZ R: Neurobiología de los péptidos
- opoides. *Salud Mental*, 17(2):30-40, 1994.
- BASBAUM AI, FIELDS HL: Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann Rev Neurosci*, 7:309-38, 1984.

4. BAYON A, ANTON B, LEFF P, SOLANO S: Release of proteins, enzymes and the neuroactive peptides, enkephalins from the striatum of the freely moving rat. *Ann NY Acad Sci*, 473:401-417, 1986.
5. BLANCHARD SG, CHANG KJ, CUATRECASAS P: Characterization of the association of 3H-enkephalin with neuroblastoma cells under conditions optimal for receptor down-regulation. *JBC*, 258:1092-97, 1982.
6. BRADBURY AF, SMYTH DG, SNELL CR: Lipotropin: precursor to two biologically active peptides. *BBRC*, 69:950-956, 1976.
7. BROMAGE PR: Clinical aspects of intrathecal and epidural opiates. En: Fields HL, Dubner R, Cervero F (eds). *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol 9. Raven Press, Nueva York, 1985.
8. BRYANT SD, SALVADOR IS, COOPER PS, LAZARUS LH: New  $\delta$ - opioid antagonists as pharmacological probes. *Trends Pharmacol Sci*, 19:42-46, 1998.
9. CHRETIEN M, BENJANNET S, DRAGON N, SEIDAH NG, LIS M: Isolation of peptides with opiate activity from sheep and human pituitaries. Relation to B-lipotropin. *Biochem Biophys Res Comm*, 72:472-478, 1976.
10. COMB M, SEEBURG PH, ADELMAN J, EIDEN L, HERBERT E: Primary structure of the human Met-and Leu-enkephalin precursor and its mRNA. *Nature*, 295:663-666, 1982.
11. CORBETT AD, PATTERSON SJ, MCKNIGHT AT, MAGNAN J, KOSTERLITZ HW: Dynorphin<sub>1-8</sub> and dynorphin<sub>1-9</sub> are ligands for the  $\kappa$ -subtype of opiate receptor. *Nature* (Londres), 299:79-81, 1982.
12. COX BM, OPHEIM KE, TESCHEMACHER H, GOLDSSTEIN A: A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine. 2. Purification and properties. *Life Sci*, 16:1777-1782, 1976.
13. CUELLO AC, PRIESTLEY JV, MATTHEWS MR: Localization of substance P in neuronal pathways. En: *Substance P in the Nervous System*. Porter R, O'Connor M (eds.) Pitman, 55-83, Londres, 1982.
14. CHANG KJ, CUATRECASAS P: Heterogeneity and properties of opiate receptors. *Fed Proc*, 40(13):2279-34, 1981.
15. DE CAMILLI P, REINHARD J: Pathways to regulated exocytosis in neurons. *Ann Rev Physiol*, 52:625-45, 1990.
16. ERSPAMER V: The opioid peptides of the amphibians. *Int J Dev Neurosci*, 10:3-30, 1992.
17. GOLDSTEIN A: Binding selectivity profiles for ligands of multiple receptor types. *Trends Pharmacol Sci*, 8:456-459, 1987.
18. GOLDSTEIN A, TACHIBANA S, LOWNEY LI, HUNKAPILLER M, HOOD L: Dynorphin (1-13) an extraordinary potent opioid peptide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 73:1145-48, 1979.
19. GOODMAN RR, FRICKER LD, SNYDER SH: Enkephalins. En: *Brain Peptides*, Krieger DT, Brownstein MJ, Martin JB (eds), 827-851, John Wiley & Sons, Inc, Nueva York, 1983.
20. HOKFELT, KELLERTH JO, NILSSON G, PERNOW B: Substance localization in central nervous system and in some primary sensory neurons. *Science*, 190:889-90, 1975.
21. HORIKAWA S, TAKAI T, TOYOSATO M, TAKAHASHI H, NODA M, HUGHES J, SMITH T, KOSTERLITZ HW, FOTHERGILL L, MORGAN BA, MORRIS HR: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 258:577-579, 1975.
22. HUGHES J, SMITH TW, KOSTERLITZ HW, FOTHERGILL LA, MORGAN BA, MORRIS HR: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent agonist activity. *Nature*, Londres, 258:577-579, 1975.
23. HUNT SP: Cytochemistry of the spinal cord. En: *Chemical Neuroanatomy*. Emson PC, (ed.) 53-84, Raven Press, Nueva York, 1983.
24. IGGO A, IVERSEN LL, CERVERO F (Eds.): *Nociception and Pain*. Royal Society, Londres, 1985.
25. JESSELL TM, KELLY DK: *Pain and Analgesia Principles in Neuroscience*. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds.). Tercera edición. Appleton and Lange, 385-399, Norwalk, 1991.
26. KOSTERLITZ HW: Opiate receptors subtypes: Past, present and future. En: *Neurobiology of Opioids*. Almedida OFX, Shippenberg TS (eds). Springer-Velag, 3-10, Alemania, 1991.
27. KOSTERLITZ HW, PATERSON SJ: Types of opioid receptors: relation to antinociception. *Philos Trans R Soc Lond Ser B*, 308:291-97, 1985.
28. LAW PJ, HOM DS, LOH HH: Opiate receptor downregulation desensitisation in neuroblastoma X glioma hybrid cells are separable cellular adaptation processes. *Mol Pharmacol*, 24:413-424, 1983.
29. LAZARUS LH, BRYANT SD, SALVADOR IS, ATTILA M, JONES LS: Opioid infidelity: novel opioid peptides with dual high affinity for  $\delta$  and  $\mu$ -receptors. *Trends Neurosci*, 19(1):31-35, 1996.
30. LAZARUS LH, BRYANT SD, SALVADOR IS, ATTILA M, JONES LS: Environ. *Health Perspect*, 102:648-654, 1994.
31. LEMBECK F, GAMSE R: Substance P in peripheral sensory processes. *Ciba Foundation Symp*, 91:35-54, 1982.
32. LI CH, CHUNG D: Isolation and structure of a triakopeptide with opiate activity from camel pituitary glands. *Proc Natl Acad Sci USA*, 76:6666-70, 1976.
33. LING N, BURGUS R, GUILLEMIN R: Isolation, primary structure and synthesis of the alpha-endorphin and gamma-endorphin, two peptides of hypothalamic-hypophyseal origin with morphinomimetic activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 73:3042-46, 1976.
34. MANSOUR A, FOX CA, AKIL H, WATSON SJ: Opioid receptor RNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci*, 18(1):22-29, 1995.
35. MANSOUR A, KHACHATURIAN H, LEWIS ME, AKIL H, WATSON SJ: Autoradiographic differentiation of mu, delta, and kappa opioid receptor in the rat forebrain and midbrain. *J Neurosci*, 7:2445-64, 1987.
36. MANSOUR A, KHACHATURIAN H, LEWIS ME, AKIL H, WATSON SJ: Anatomy of CNS opioid receptor. *Trends Neurosci*, 11:308-314, 1988.
37. MARTIN WR, EADES CG, THOMPSON JA, HUPPLER RE, GILBERT J: 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.
38. MILLAN MJ, WIHE E, CZLONKOWSKI AC: Endogenous opioid systems in the control of pain. En: *Neurobiology of Opioids*. Almedida OFX, Shippenberg TS (eds). Springer-Velag, 185-198, Alemania, 1991.
39. MORRIS BJ: Modulation of central opioid receptors. En: *Neurobiology of Opioids*. Almedida OFX, Shippenberg TS (eds). Springer-Velag, 245-260, Alemania, 1991.
40. OLSON GA, OLSON RD, KASTIN AJ: Endogenous opiates. *Peptides*, 17(8):1421-66, 1995.
41. PERT CB, SNYDER SH: Opiate receptor: Demonstration in nervous system. *Science*, 197:1011-14, 1973.
42. PUTTFARCKEN PS, WERLING LL, COX BM: Effects of chronic morphine exposure on opioid inhibition of adenylyl cyclase in 7315c cell membranes. *Mol Pharmacol*, 33:520-527, 1988.
43. SATOH M, KURAISHI Y: Opioid interactions with neuropeptides in the spinal cord: Relevance to nociception. En: *Neurobiology of Opioids*. Almedida OFX, Shippenberg TS (eds). Springer-Velag, 261-272, Alemania, 1991.
44. SIMON EJ, HILLER JH, EDELMAN J: Stereospecific binding of potent narcotic analgesic 3H-*etorphine* in rat brain homogenates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 70:1947-49, 1973.
45. SNYDER SH: Brain peptides and neurotransmitters. *Science*, 209(4460):976-983, 1980.
46. UNTERWALD EM, ANTON B, TO T, LAM H, EVANS C: Quantitative immunolocalization of mu opioid receptors: regulation by naltrexone. *Neurosci*, 85(3):897-905, 1998.
47. WAY LW, WAY L: Opioid analgesia and antagonists. En: *Basic & Clinical Pharmacology*. Katzung BG (eds). Lange Medical Book, 420-436, Norwalk, 1992

48. WILLIS WD Jr: *The Pain System: The Neural Basis of Nociceptive Transmission in the Mammalian Nervous System*. Krager, Basilea, 1985.
49. WOOD PL, RACKHAM A, RICHARD J: Spinal analgesia: comparison of the mu agonist morphine and the kappa agonist ethylcyclazoxime. *Life Sci*, 28:2119-25, 1981.
50. YAKSH TL, JESSELL TM, GANSE R, MUDGE AW, LEEMAN SE: Intrathecal morphine inhibits substance prelease from mammalian spinal cord *in vivo*. *Nature*, 286:155-157, 1980.
51. YAKSH TL: The central pharmacology of primary afferents with emphasis on the disposition and role of primary afferent substance P. En: Yacksh TL (ed.). *Spinal Afferent Processing*. Plenum, 165-195, Nueva York, 1986.
52. ZADINA JE, HACKLER L, GE LJ, KASTIN AJ: A potent and selective endogenous amounts of endomorphin-1 and endomorphin-2 for the  $\mu$  opiate receptor. *Nature*, 386:449-502, 1997.



**CISMAD  
CENTRO DE INFORMACION  
EN SALUD MENTAL Y ADICCIONES**

**Guías Bibliográficas sobre Salud Mental, Adicciones y Alcoholismo**

El Centro de Información en Salud Mental y Adicciones, adscrito a la División de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales del IMP, informa que se encuentran ya a disposición de los interesados las Guías Bibliográficas sobre Salud Mental, Adicciones y Alcoholismo, recientemente publicadas.

Estas Guías Bibliográficas contienen una recopilación de todas las publicaciones producidas por los investigadores de la División de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales desde su fundación hasta 1997, y tienen por objeto ofrecer a los investigadores, estudiantes y público en general, una herramienta para conocer los principales avances de la investigación científica desarrollada en torno a esta temática.

Las Guías pueden ser consultadas y/o adquiridas en las instalaciones del CIMAD, de lunes a viernes de 8:30 a 15:00 hrs., en Calz. México Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Del. Tlalpan, México D.F., C.P. 14370. Tels. 655 28 11 Ext. 157, 160, 196. Fax 513 33 09. email: cisma@imp.edu.mx

**RESPUESTAS DE LA SECCION  
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA**

**Autoevaluación**

1. c
2. a
3. c
4. a
5. b
6. b
7. b
8. a
9. b
10. b
11. d
12. c
13. a