

11202  
20/3/85



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA Y TERAPIA RESPIRATORIA

*Vo Bo*  
*Ramón Sánchez López*



DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
C. M. La Raza

## NEURONAS PEPTIDERGICAS

T E S I S

QUE PRESENTA EL

DR. RAMON SANCHEZ LOPEZ

PARA OBTENER EL GRADO EN LA  
ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN  
FEBRERO 1982

MEXICO, D.F.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## NEURONAS PEPTIDERGICAS

Dr. Ramón Sánchez López \*

Dr. Mario Villarejo Díaz\*\*

Dr. Luis Pérez Tamayo \*\*\*

Recientemente han sido identificados más de treinta péptidos en el sistema nervioso central. Este hecho ha motivado el desarrollo de un número ilimitado de trabajos, los cuales han generado importantes y novedosos descubrimientos en el campo de la neuroendocrinología, neurología y demás -- neurociencias, incluyendo la anestesiología.

Los hallazgos de hormonas liberadoras hipotalámicas, en sitios extrahipotalámicos y la presencia de hormonas gastrointestinales e hipofisiarias en tallo y corteza cerebral, han despertado gran interés entre los investigadores, que se han dirigido hacia una carrera incontenible, en la investigación de la función y significado de cada uno de éstos péptidos en el sistema nervioso.

En muchos casos los péptidos concurren en una misma neurona con un transmisor clásico. El proceso de neurotransmisión modulado por sustancias peptídicas tienen importantes

---

(\*) Médico Residente de Segundo año.

(\*\*) Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología. Hosp. Especialidades, Centro Médico "La Raza".

(\*\*\*) Médico Jefe de Servicio. Hospital de Especialidades - Centro Médico "La Raza".

implicaciones en la transmisión del dolor, así como en el en  
tendimiento y tratamiento de enfermedades mentales.

\*

## TRANSMISORES PEPTIDICOS

## HISTORIA Y EVOLUCION

El conocimiento de los péptidos secretados por células nerviosas fue inicialmente enunciado por Ernst y Berta Scharrer en 1940<sup>1</sup>.

En 1964 Li y cols.<sup>2</sup> descubren la lipotropina, una hormona de la glándula pituitaria que induce el metabolismo graso y la pigmentación de la piel. En 1965 este mismo autor<sup>3</sup> describe la estructura de esta hormona y la llama beta-lipotropina ( $\beta$  LPH), una macro hormona de 91 aminoácidos.

El concepto de que una sustancia actúa como neurotransmisor y hormona es sabido desde hace varias décadas en el caso de las catecolaminas. En 1963<sup>4</sup> Mac Lennan enlistó siete sustancias químicamente identificadas como transmisores incluyendo la acetilcolina, el ácido gama-aminobutírico y las monoaminas, noradrenalina y dopamina. Todos estos neurotransmisores actúan excitando o inhibiendo la célula postsináptica.

El descubrimiento en años recientes de una variedad de péptidos que actúan como transmisores en el sistema nervioso central ha despertado enorme interés y una carrera incontenible en la búsqueda de nuevas sustancias neurotransmisoras en el organismo.

Más aún, ahora sabemos que muchos de los péptidos identificados en el cerebro se pensaba que solo existían como

hormonas periféricas tales como la angiotensina II<sup>5</sup> y miembros de la familia gastrina/colecistoquinina<sup>6</sup>. Las hormonas de la glándula pituitaria prolactina, hormona adrenocorticotropa, tiotropina, hormona del crecimiento y las hormonas pancreáticas, insulina y glucagon, se han aislado en el cerebro<sup>7</sup>.

Estos descubrimientos han sido posibles gracias a los estudios de estereoespecificidad y actividad farmacológica para explicar la unión de compuestos a receptores específicos<sup>8</sup>. Goldstein y colaboradores realizaron los primeros intentos para demostrar un receptor opiáceo por su capacidad de unión a los analgésicos narcóticos mediante estereoespecificidad<sup>9</sup>. Por otro lado, la inmunohistoquímica ha evolucionado como una técnica extremadamente útil para visualizar diversos tipos de compuestos en el tejido nervioso y otros tejidos. El principio es que cualquier sustancia puede ser rastreada siempre que se obtenga en forma pura, que sea inmunogénica (o que se vuelva inmunogénica al conjugarse con una proteína acarreadora) y por último que se fije en los tejidos durante el proceso de la inmunohistoquímica<sup>10, 11</sup>. Además este método tiene la ventaja de combinarse con otras técnicas histoquímicas, tales como la "fijación doble" que permiten la visualización de más de una sustancia en un determinado corte<sup>12</sup>.

Así pues, mediante estas técnicas es descubierto en 1973 el receptor opiáceo por tres investigadores que en for-

ma aislada concluyeron el mismo hecho. Terenius<sup>13</sup> empleando dihidromorfina en la membrana sináptica de neuronas de la corteza cerebral de la rata. Pert y Snyder<sup>14</sup> utilizaron naloxona marcada y Simon y cols. la etorfina marcada con tritio en un homogeneizado del cerebro de la rata<sup>15</sup>.

La existencia de un receptor opiáceo en el organismo que interactuaba con sustancias extrañas, los analgésicos narcóticos, hacía pensar en la presencia de compuestos endógenos parecidos a los opiáceos que se unieran a tales receptores.

Así, Terenius y Wahlström en 1975<sup>16,17</sup> llevaron a cabo un estudio de lo que llamaron ligandos endógenos para el receptor opiáceo. Y en ese año Hughes emplea dos modelos de bioensayo, uno en el vas deferens y del ratón y el otro que se ha hecho "clásico" en el íleo del cobayo, que es rico en receptores opiáceos. En estos modelos Hughes aplica dos pentapéptidos que había aislado del cerebro del cobayo, encontrando que poseen una importante acción morfínomimética y los llamó por su secuencia de aminoácidos METIONINA-ENCEFALINA y LEUCINA- ENCEFALINA (encefalina- en la cabeza)<sup>18,19</sup>

En 1976 el grupo del Dr. Li<sup>20</sup> aísla la estructura de un untriacontapéptido (31 aa.) compuesto que posee una potente actividad opiácea in vitro e in vivo. Esta sustancia aislada originalmente de la glándula pituitaria del camello fue llamada beta-endorfina (correspondiendo a los aminoácidos 61-91 de la cadena de lipotropina). El mismo año Guillemin y

cols.<sup>21,22</sup> logran extraer e identificar dos péptidos con actividad opiácea del hipotálamo y neurohipófisis del cerdo, la alfa endorfina LPH (61-76) y la gama endorfina LPH(61-77). Este rápido aislamiento y caracterización de un número de péptidos creó un enorme interés en las acciones tanto de los opiáceos endógenos como de los exógenos.

Y en 1977 se añadieron a la lista los trabajos de Mains y cols.<sup>23,24</sup>, quienes proponen un precursor común para la ACTH y las endorfinas, la pro-opiocortina. Este concepto es reafirmado por Nakanishi en 1979<sup>25</sup> quien siguiendo técnicas desarrolladas en clonas de DNA y análisis de secuencia de nucleótidos, purificó un RNAm que codifica la pro-opiocortina en el lóbulo intermedio de la pituitaria bovina.

Y siguiendo la evolución de los péptidos, en 1979 Kangawa y cols en Japón<sup>26</sup> aíslan y describen la alfa-neo-endorfina, una gran leu-encefalina con potente actividad opiácea y que localizan por vez primera en el hipotálamo porcino. Más tarde, pero en el mismo año Goldstein<sup>27</sup> aísla un potente tripeptido (700 veces más potente que la Leu-encefalina y es llamada DYNORFINA (dynamis=poder).

Al iniciar la década de los 80s se hizo la identificación de dos tipos de receptores opiáceos, conforme a las características de unión en los modelos de bioensayo de diversas sustancias opiáceas con los receptores. Goodman y Snyder<sup>28</sup> hicieron la diferenciación de los receptores, que llamaron delta y mu, por autorradiografía y microscopía de luz.



En 1981, nuevamente Kangawa y Minamino en Osaka<sup>29</sup> purifican un compuesto de nueve aminoácidos que llaman beta-neoendorfina, aislado del hipotálamo del cerdo, con potente actividad opiácea en el bioensayo del íleo de cobayo. Y en abril del mismo año<sup>30</sup> se aísla la morficeptina una amida, fragmento de la beta-caseína de la proteína de la leche, con actividad-morfinomimética agonista específico de los receptores mu.

Estas nuevas aportaciones abren un campo inmenso en la neuroendocrinología y demás neurociencias. Han evocado interés y duda, duda porque han surgido nuevas preguntas sobre el proceso de neurotransmisión y el hecho de la implicación que tienen éstas sustancias en el entendimiento y tratamiento de enfermedades mentales.

\*

## CARACTERISTICAS DE LOS PEPTIDOS CEREBRALES

Los reportes recientes de que hormonas liberadoras hipotalámicas se hallan en sitios extrahipotalámicos y la presencia de hormonas hipofisarias y gastrointestinales en el cerebro, ha dado lugar a la investigación de determinar el rol que juega cada péptido en el sistema nervioso central.

Las hormonas de liberación hipotalámica y las que actúan con función inhibitoria, y que se sabe constituyen una función neuro endócrina en la regulación de las hormonas secretadas en la hipófisis anterior, tienen una amplia distribución en todo el sistema nervioso central (SNC). Lo mismo sucede para los péptidos de la pituitaria posterior vasopresina y oxitocina, localizados en fibras extrahipotalámicas fuera del sistema hipotálamo neurohipofisario. Un número de péptidos originalmente hallados en el tracto gastrointestinal, incluyendo la sustancia P, colecistokinina (CCK) y el péptido vasoactivo intestinal (VIP), ahora se sabe que concurren tanto en las células endócrinas como nerviosas, en el intestino y en el cerebro. La tabla 1 nos muestra la clasificación de los péptidos cerebrales<sup>31</sup>.

En cuanto a la concentración de los péptidos en el cerebro se hallan en menor proporción que los neurotransmisores clásicos (acetilcolina, norepinefrina y dopamina). La ACTH se halla en la milésima parte de lo que se encuentra en la hi

Tabla 1. Péptidos Cerebrales

Hormona Liberadora Hipotalámica.	Péptidos Gastrointestinales
Hormona liberadora de tirotrópina.	Polipeptido Vasoactivo Intestinal.
TRH	VIP
Hormona liberadora de gonadotropina	Colecistokinina
Somatostatina.	Gastrina
Hormonas Neurohipofisarias.	Sustancia P
Vasopresina.	Neurotensina
Oxitocina	Metionina. Encefalina.
Neurofina	Leucina Encefalina
Péptidos Hipofisarios	Insulina.
Hormona Adrenocorticotropa	Glucagon
(ACTH)	Bombesina
$\beta$ -Endorfina	Secretina
Hormona Estimulante de los melanocitos	Somatostatina
$\alpha$ MSH	TRH
Otras Hormonas Hipofisarias	Otros
Prolactina.	Angiotensina II
Hormona del Crecimiento.	Bradiquinina
Hormona Luteinizante.	Carnosina.
Tirotrópina.	Péptido del Sueño

Krieger, New Eng J. Med.  
Vol. 304, No. 15 1981.

pófisis anterior y la misma relación existe para la insulina-cerebral y la pancreática.

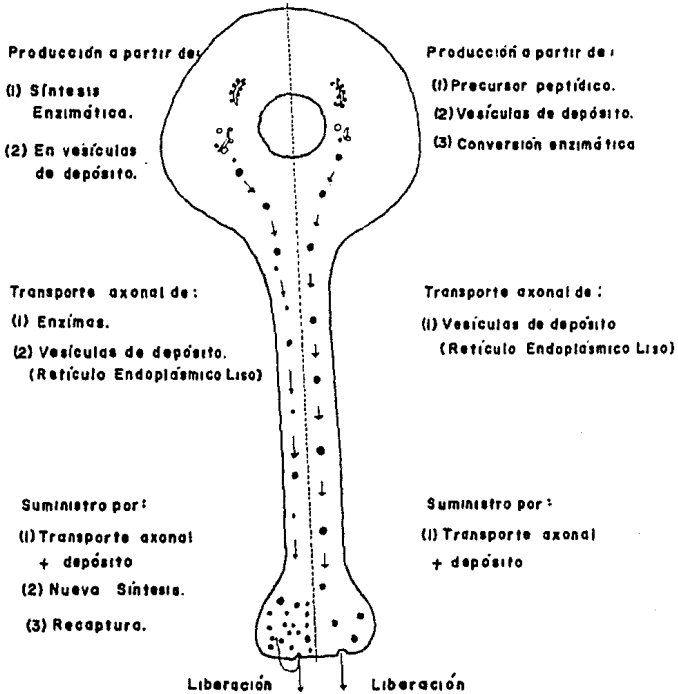
La somatostatina parece estar en cantidades equivalentes en el hipotálamo y en el páncreas. Y la CCK, hasta ahora, se ha demostrado ser el único péptido con mayor concentración en el SNC que en el tracto gastrointestinal. Aunque la distribución regional, celular y subcelular de los péptidos es probablemente de mayor importancia biológica que todas las determinaciones de los péptidos en áreas gruesas del cerebro y de la médula espinal<sup>31</sup>,

La información disponible sobre la estructura, propiedades bioquímicas y fisiológicas de los péptidos es limitada. Son secretados por neuronas que no tienen una característica común. Las neuronas peptidérgicas pueden ser grandes o pequeñas, multipolares o pseudo unipolares, sus terminaciones nerviosas pueden hacer sinápsis en forma definida o pueden actuar sobre receptores a distancia mediante axones largos o pequeños.

Existen algunas características que diferencian claramente a los transmisores clásicos de los transmisores peptídicos. Por ejemplo, los niveles de norepinefrina intraneuronal se mantienen siempre constantes, en virtud de una reposición eficiente del transmisor que se libera. La síntesis enzimática existe no sólo en el soma sino también en el botón terminal, hay una recaptura desde el espacio sináptico por medio de transporte activo. Siempre hay disponibilidad de las ami-

FIGURA 1

**TRANSMISOR CLÁSICO      TRANSMISOR PEPTÍDICO**



Diferencias entre una Neurona que contiene un transmisor clásico y otra con un transmisor - peptídico.

nas (o de sus precursores) en vesículas de almacenamiento que proceden del soma por transporte axonal.

Por otro lado, los péptidos parece ser que solo se producen en el cuerpo celular, posiblemente en forma de precursores macromoleculares y no hay evidencia de que se sinteticen en la terminal nerviosa. No hay mecanismo de recaptura y cada molécula liberada es substituida por otra procedente del soma vía transporte axonal. Esto constituye un mecanismo lento e ineficiente en la dinámica de la sinápsis. Más aún, la liberación de péptidos es intermitente más que tónica como sucede con los transmisores clásicos. La liberación intermitente parece compensarse con una mayor duración de acción. Las cantidades de péptidos liberados son mucho menores que los transmisores clásicos. De ahí que las concentraciones de péptidos encontrados en el SNC (1000 veces menos que las monoaminas y 100 000 veces menos que los aminoácidos) sean muy pequeñas. Sin embargo tienen la capacidad de activar receptores en cantidades mínimas. Lo cual compensa la aparente "ineficiencia" de reposición de los péptidos liberados. En la figura I tomada del trabajo de Hok felt ejemplificamos estos hechos<sup>32</sup>.

#### ASPECTOS EMBRIOLOGICOS Y DE EVOLUCION

La presencia de péptidos similares en diferentes tejidos han contribuido al entendimiento de algunos aspectos en la evolución de las especies (estructura, función, mutación y-

duplicación de genes). La neurotransmisión y neurosecreción de péptidos ocurre en los celenterados y anélidos a pesar de que no tienen un tejido endócrino reconocible<sup>33</sup>. La colecistoquina y la somatostatina del tracto gastrointestinal y del cerebro constituyen una etapa temprana en la evolución de los invertebrados y un nivel primario de neurosecreción, como ha sido probado por Vale y Ling, quienes hicieron una distribución filogenética de estas hormonas, siendo identificadas en la lamprea<sup>34</sup>. Así mismo, se han evidenciado sustancias similares a la insulina de los mamíferos en organismos unicelulares (*Tetrahymena pyriformis*, *Neurospora crassa*, *Aspergillus fumigatus* y *Escherichia coli*) ref.<sup>35</sup>. Incluso han sido identificados sustancias similares a la ACTH, beta-endorfina y dynorfina en protozoarios por Le Roith y Schiloach<sup>36</sup>.

Estas observaciones, muestran que las células tienen un nivel bajo pero constante de expresión de muchos péptidos. En organismos primitivos su función es diferente de la que tendrían en organismos superiores. Y a medida que se logra una evolución de las especies van surgiendo tejidos u órganos blanco donde tengan una función más específica éstos péptidos. Y esto mismo parece evidente para los receptores que se hacen específicos a determinados péptidos.

Los reportes de péptidos similares en diferentes tejidos hacen que surjan preguntas sobre el origen embriológico de los péptidos. Y se antoja un origen embriológico común para aquellos tejidos que comparten los mismos péptidos. Pearse pos

tuvo que todos los tejidos que contenían los mismos péptidos -- procedían de la cresta neural. Ahora nos damos cuenta que la glándula pineal, la hipófisis anterior y el hipotálamo surgen no de la cresta neural, sino del neuroectodermo o de placas ectodérmicas especializadas. El origen de las células productoras de péptidos del tracto gastrointestinal aún no se conoce.

#### DISTRIBUCION DE LAS NEURONAS PEPTIDERGICAS

La generación de anticuerpos específicos para cada neuropéptido ha permitido investigar la localización neuronal y los caminos anatómicos que siguen estos péptidos. Gracias a los estudios con técnicas inmunohistoquímicas y radioinmuno-lógicas es posible rastrear diferentes tipos de compuestos en el tejido nervioso. Se aplican antisueros a los animales y estos se fijan a los péptidos en los tejidos. Luego se sacrifican los animales y se hacen los cortes histológicos que se procesan y se visualizan por inmunofluorescencia.

Sin embargo este método tiene el inconveniente de la sensibilidad, de la falta de penetración absoluta en los sitios de almacenamiento intracelular y el mayor problema es la especificidad de la reacción inmunológica. Ya que los anticuerpos no sólo reaccionan con el antígeno propio, sino que hay reacción cruzada con estructuras peptídicas similares. Así hay que tener la precaución al usar términos tales como "sustancia P inmunorreactiva" y "sustancias inmunorreactivas parecidas a-



la sustancia P". Y es que cuando sistemas múltiples se describen con un anticuerpo particular, estos no son homogéneos en cuanto a su contenido peptídico. Entonces tendremos lo que sucede con la sustancia P, donde se han descrito más de 30 grupos de células inmunorreactivas a la sustancia P en el sistema nervioso central de la rata (37), y muy probablemente solo una fracción de ellos contiene el genuino undecapéptido.

La complejidad de éste problema también puede verse con los péptidos opiáceos. Hughes y cols.<sup>19</sup> originalmente describieron dos pentapéptidos-Leu y metencefalinas- pero ahora nos encontramos que otros péptidos opiáceos de cadena mayor -- contienen la secuencia peptídica de éstos pentapéptidos. Y -- por el problema de la reacción cruzada no sabemos si concurren o se hallan en forma separada en las mismas neuronas.

Un problema más es la reacción cruzada que dan con sus precursores, identificando una fuerte inmunorreacción en el aparato de Golgi para el caso de la somatostatina.

A pesar de éstos problemas los investigadores usan artificios para identificar con menor dificultad a los péptidos. Así se emplea la colchicina, que inhibe el flujo axonal y que aumenta los niveles peptídicos. También se ligan los nervios resultando acumulación de los péptidos.

Los primeros estudios mostraron que tres hormonas hipotalámicas TRH, LHRH y somatostatina estaban presentes fuera de la eminencia media y más aún fuera del hipotálamo. Y se --

presumía que exclusivamente estaban involucradas en el control hipofisario. Estos reportes fueron seguidos por los hallazgos en la médula espinal de hormonas intestinales -el polipéptido-vasoactivo intestinal (VIP) y la CCK- y ésta última también en muchas áreas del cerebro.

#### DISTRIBUCION CENTRAL DE LOS PEPTIDOS

Se han publicado mapas más o menos extensos sobre los sistemas peptídicos de distribución central para la sustancia-P inmunoreactiva, la encefalina, neurotensina, CCK y bradikinina. Y aunque coinciden en su localización en más de un solo sitio, cada péptido central tiene un patrón de distribución único en los cuerpos neuronales. Por ejemplo la sustancia P y la encefalina inmunoreactivas concurren en más de 30 áreas del sistema nervioso central, sin embargo cuando se examinan las neuronas que producen éstos péptidos se ve que estas no son idénticas.

Hay algunos casos donde realmente coexisten dos péptidos, como en el caso de la ACTH y la beta-endorfina presentes en las mismas neuronas dentro del hipotálamo. Y recientemente se ha observado a la TRH y sustancia P conjuntamente en neuronas de la médula oblongata.

Hay sitios en el cerebro ricos en neuronas de contenido peptídico. En el cerebro de la rata la mayor parte de los péptidos cerebrales se han encontrado en el hipotálamo, la - -

amígdala (particularmente en el núcleo central), ciertos núcleos de la médula oblongata y en los cuernos dorsales de la médula espinal. La corteza cerebral parece ser pobre en neuronas peptidérgicas, pero se hallan en abundancia somatostatina, VIP y gastrina/CCK.

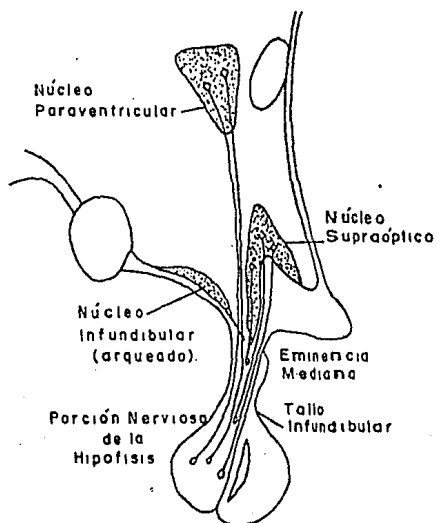
La primera identificación inmunohistoquímica fue de la LHRH, la TRH y la somatostatina. Se encontraron en la capa más externa de la eminencia media del hipotálamo. Aunque estudios más recientes<sup>37</sup> señalan su localización en zonas más profundas del hipotálamo (hacia el núcleo infundibular). Y es en esta zona donde neuronas arqueadas proyectan axones cortos hacia la eminencia mediana a través de un sistema de transmisores "clásicos" (dopamina, GABA y Acetilcolina) que ejercen una acción tuberoinfundibular controlando la liberación de hormonas hipotalámicas en los vasos portales por una influencia axoaxónica (sistema de compuertas). Este sistema de regulación de péptidos mediado por transmisores "clásicos" se ejemplifica en la figura 2.

El cuerno dorsal de la médula espinal recibe una compleja entrada de información peptídica. La sustancia P inmunorreactiva, somatostatina, VIP y gastrina/CCK son transmisores sensoriales de aferencia primaria. La sustancia P y probablemente la somatostatina se hallan en neuronas propiospinales y también en interneuronas de relevo en los cuernos dorsales.

La sustancia P también es neurotransmisor, junto a la 5-HT, de vías descendentes supraspinales que llegan a los - -

## FIGURA 2

## EL TRACTO HIPOTALAMOHIPOFISIARIO



BARR Sistema Nervioso Humano  
2ª Edición HARLA 1975.

cuernos ventrales de la médula espinal. Un sistema encefalinérgico también se proyecta por vías descendentes hacia el cuerno dorsal. La neurotensina y la encefalina están presentes en neuronas internunciales y posiblemente en propriospinales. Estos descubrimientos señalan que los péptidos juegan un papel importante en el procesamiento de la información sensorial a nivel espinal (Ver figura 3).

#### DISTRIBUCION PERIFERICA DE LOS PEPTIDOS

La amplia distribución de los péptidos en las neuronas periféricas ha sido bien establecido. Las observaciones iniciales se hicieron con la sustancia P en las neuronas sensoriales de aferencia primaria. Aunque hay otros ejemplos bien documentados, donde la somatostatina, el VIP y la gastrina/CCK se han identificado en neuronas periféricas sensoriales. Lo que no está bien claro es si dos péptidos coexisten en una misma neurona pero al menos la sustancia P y la somatostatina no lo hacen<sup>38</sup>. Ahora nos referiremos a la sustancia P de la que se ha estudiado un poco más y que se halla ampliamente distribuida a nivel periférico y a nivel central como se mencionó.

Sustancia P. La sustancia P fue descubierta por Von Euler & Gaddum en 1931. Cuarenta años más tarde en 1971 Chang y cols. la aislaron y caracterizaron estructuralmente como un undecapéptido.

La sustancia P tiene una distribución marcadamente --

FIGURA 3

Hökfelt, Nature  
Vol. 284, 1980.

Nótese que la sustancia P  
está presente en tres, posi-  
blemente cuatro diferentes  
sistemas.

- (1) Neuronas sensoriales  
primarias
- (2) Interneuronas o neuronas  
propioespinales
- (3) Sistemas descendentes  
algunos de los cuales  
pueden contener simu-  
láneamente sustancia  
P y 5-HT

AII Angiotensina II

ENK Encefalina

G Gastrina CCK

NT Neurotensina

SD Somatostatina

VIP Polipéptido vasoactivo  
intestinal

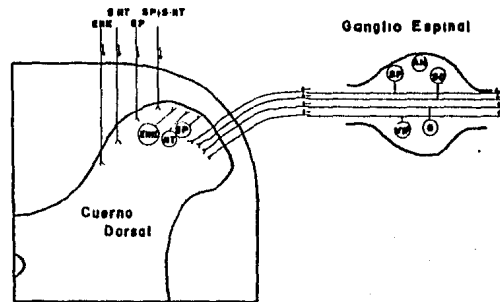


Ilustración de un ganglio espinal y el cuerno dorsal  
de la médula espinal.

regional tanto en el sistema nervioso central como en los tejidos periféricos.

En 1953 Lembeck sugirió que esta sustancia podría tratarse de un neurotransmisor en las neuronas sensoriales primarias. Y esta observación fue apoyada fuertemente por los estudios bioquímicos y electrofisiológicos de Otsuka y colaboradores en 1977<sup>39</sup>.

Usando anticuerpos marcados contra éste péptido la distribución de la sustancia P inmunorreactiva fue estudiada con inmunofluorescencia indirecta, con lo cual se sacan las siguientes conclusiones: a) La sustancia P es un transmisor aferente primario sensorial en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal. Tanto en las fibras que llegan a los cuernos dorsales como en las que reciben información de tejidos periféricos incluyendo la piel. Ver la figura 4.

b) Es además transmisor en las neuronas sensoriales de los ganglios del sistema autónomo (parasimpático) ref. 40.

c) Hokfelt y Lunberg demostraron que se halla en las terminaciones libres especializadas para el gusto<sup>41</sup> con sus experimentos en la lengua del gato publicados en 1979.

d) Su distribución central en el encéfalo y tallo cerebral ya fue comentada en el apartado anterior.

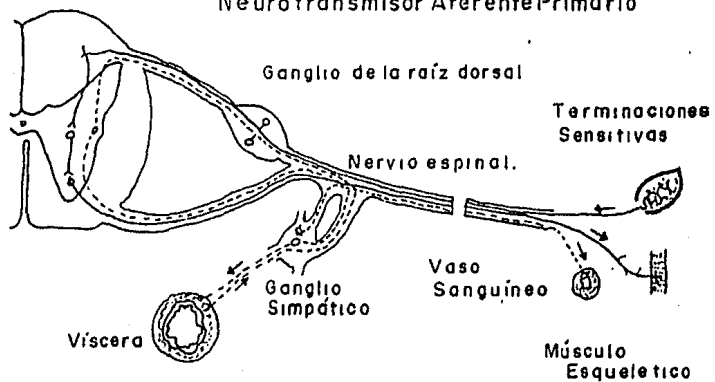
Todos estos hallazgos revelan que la sustancia P está involucrada en procesos sensoriales de varios tipos, incluyendo el dolor.

Actuando en las células postsinápticas y modulando el

FIGURA 4

Sustancia P:

Neurotransmisor Aferente Primario



BARR Sistema Nervioso Humano  
2ª Edición HARLA 1975.



umbral de transmisión de su propia terminal nerviosa. Ahora, - la presencia de sustancia P en las neuronas gustativas también indica otras posibilidades. Se conoce bien que la integridad - estructural de los bulbos gustativos depende de su inervación- sensorial. Desaparecen después de la sección de los nervios -- gustativos y reaparecen cuando las fibras nerviosas son reiner- vadas<sup>42,42</sup>. La diferenciación de los bulbos gustativos se ha- lla bajo la influencia de una sustancia neurotrófica. En ner- vios no-gustativos se puede inducir la formación de corpúscu- los gustativos (Poritsky & Singer 1963).

Experimentos de trasplante a la cámara anterior del ojo han mostrado que diferentes tipos de ganglios sensoriales- pueden producir corpúsculos gustativos (Zalewski 1974). Es de- cir se han trasplantado papilas gustativas (del tipo circunva- ladas) a la cámara anterior del ojo y éstas se regeneran. Y es- to también sucede cuando se hace el trasplante a ganglios espí- nales. En todas éstas estructuras la sustancia P está presen- te. Surge entonces una pregunta la sustancia P o un factor pre- sente en la misma neurona representa la sustancia neurotrófica responsable de la integridad estructural de las papilas gusta- tivas?

En conclusión, los primeros y los actuales estudios - fundamentan que la sustancia P está presente en varios tipos - de sistemas sensoriales tales como dolor, sensibilidad visce- ral y el gusto.

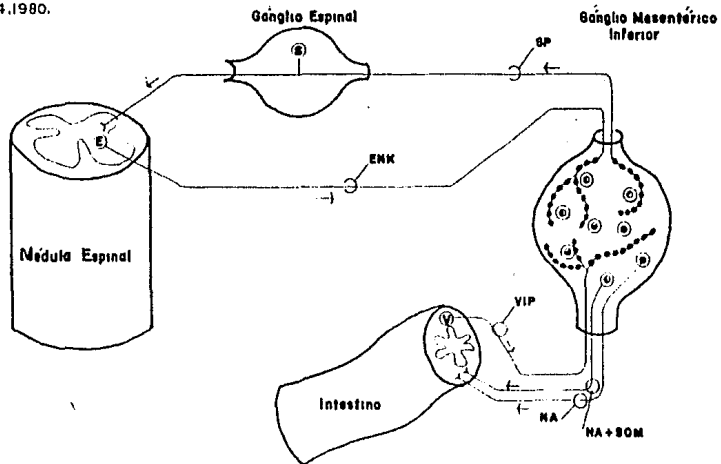
## DISTRIBUCION EN LOS GANGLIOS AUTONOMOS DE LA CADENA SIMPATICA

Los ganglios autónomos de la cadena simpática, principalmente los prevertebrales contienen abundantes péptidos. En el ganglio mesentérico inferior del cobayo se han identificado encefalina, VIP, sustancia P, gastrina/CCK y bombesina<sup>32</sup>. Mediante múltiples cortes histológicos se han rastreado las fibras nerviosas donde actúan y se ha visto que algunos de ellos constituyen sistemas separados de acción. Así las fibras encefalínérgicas representan neuronas preganglionares. La sustancia P con neuronas de información sensorial y el VIP y la gastrina/CCK, fibras procedentes del tracto gastrointestinal. Lundberg<sup>44</sup> ha propuesto esquemas donde ilustra reflejos entéricos y neuronas simpáticas prevertebrales (ver la figura 5). La sustancia P además, aumenta la excitabilidad en las células nerviosas de ciertos ganglios simpáticos, cuando pasan las fibras por los ganglios procedentes del intestino<sup>45</sup>.

## DISTRIBUCION EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL

En este sitio están presentes la sustancia P, VIP, somatostatina, encefalina, neurotensina, gastrina/CCK y bombesina. Aquí la sustancia P, el VIP y la bombesina representan sistemas separados.

FIGURA 5



- |   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| (E) Enkefalina                              | (N) Noradrenalina                 |
| (S) Sustancia P                             | (V) Noradrenalina + Somatostatina |
| (V) Polipeptido Vasoactivo Intestinal (VIP) |                                   |

Ilustración esquemática de algunos sistemas peptídicos que conectan el ganglio mesentérico inferior con estructuras del sistema nervioso.

En el colon proximal coexisten somatostatina y gastrina/CCK en las mismas neuronas. La mayoría de los péptidos -- constituyen sistemas intrínsecos al intestino, pero anatómica y funcionalmente la situación se complica por el hecho de que los mismos péptidos están también presentes en neuronas extrínsecas, como por ejemplo el nervio vago<sup>46</sup>.

#### COEXISTENCIA DE PEPTIDOS Y TRANSMISORES CLASICOS

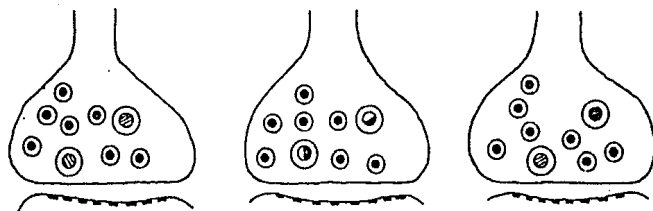
La coexistencia de péptidos y aminas es bien conocida en las células endócrinas, particularmente del tracto gastrointestinal.

Según la tesis de Pearse<sup>47</sup>, éstas células pertenecen al sistema APUD (células neuroendócrinas programadas originadas del ectoblasto). Y siendo que las neuronas tienen el mismo origen embrionario se ha postulado que contienen simultáneamente péptidos y transmisores clásicos. Sostiene la idea de que no hay neuronas que contengan sólo péptidos.

La coexistencia de dos tipos de transmisores en la misma terminal nerviosa obligó la investigación de los sitios de almacenaje de estos transmisores dentro de la célula. Estudios ultraestructurales con inmunohistoquímica han revelado dos grupos de vesículas granulosas. Las vesículas pequeñas de diámetro aproximado de 500 Å y las vesículas grandes de 1000 Å de diámetro. Parece ser que los péptidos se localizan en las vesículas de mayor tamaño, en tanto que los transmisores clásicos

FIGURA 6.

SITIOS DE ALMACENAJE DE UNA AMINA (5-HT)  
Y UN PEPTIDO (SP) COEXISTIENDO EN UNA TERMINAL NERVIOSA.



- 5 Hidroxitriptamina (5 HT)
- ▨ Sustancia P SP
- 5 (HT) SP

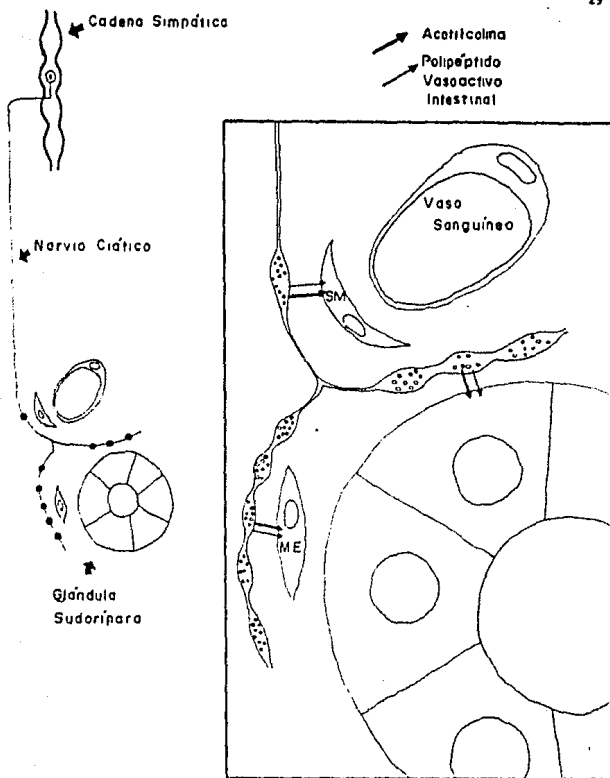
Hokfelt, Nature.  
Vol.284 Abril 1980.

cos se pueden identificar en ambas. Esto quiere decir que en las vesículas grandes se almacenan conjuntamente péptidos y - aminas (o Ach). Figura 6 de la ref. 48. Cuando se administran altas dosis de reserpina se depletan casi totalmente los depósitos de aminas (NA), en tanto que los niveles de sustancia P casi no se alteran. Esto quiere decir que si coexisten transmisores en las mismas vesículas, existirán compartimientos de almacenaje subcelular diferentes que permitan liberar un transmisor en tanto que otro no.

Es importante entender el posible significado funcional de dos transmisores en una neurona. La hipótesis más - - atractiva es la que sostiene que el neurotransmisor clásico - clasifica a las neuronas en grupos y luego éstas se subdividen de acuerdo al péptido que contienen. El péptido específico de cada subgrupo confiere a esas neuronas la habilidad de emitir determinados mensajes. Se puede hacer un análisis funcional de esta hipótesis sirviéndose de las neuronas que contienen VIP y acetilcolina. Tales neuronas fueron observadas - por primera vez en los ganglios lumbosacros y de la cadena simpática con una acción colinérgica bien definida e involucrada en la regulación de la secreción de sudor.

En la figura 7 tomada del trabajo de Hokfelt se - - ilustra el significado fisiológico de estas neuronas.

La acetilcolina produce secreción sudoral en las - - glándulas exócrinas por una acción directa sobre las células secretorias e indirectamente por estimulación de las células-



ILUSTRACION ESQUEMATICA DE LA INERVACION SIMPATICA DE LAS GLANDULAS SUDORIPARAS.

(SM) células musculares lisas.

(ME) células mioepiteliales.

Häkel, Nature  
Vol 284, 1980

mioepiteliales. Esta acción es inhibida por la atropina. La vasodilatación concomitante que ocurre con la inervación postganglionar es resistente a la atropina. De acuerdo a los estudios realizados en el colon por Fahrenkrug y cols.<sup>49</sup> el VIP es el mediador de la vasodilatación resistente a atropina. Entonces, estos dos efectos la secreción y la vasodilatación en las glándulas exócrinas están mediadas por la acetilcolina y el VIP respectivamente, liberados de una misma terminal nerviosa y con acción sinergista.

La existencia de colecistoquinina (CCK) en subgrupos neuronales dopaminérgicos ha sido descubierta en la rata y en el hombre<sup>50</sup>. Los trabajos de Hokfelt en la rata revelan que estas células se localizan en la zona compacta de la sustancia negra (grupo A-9) y en el área ventral tegmentaria (grupo A-10) de donde se proyectan al sistema límbico en la parte anterior del cerebro. Así mismo se han identificado en estructuras del sistema límbico como el nucleus accumbens y el bulbo olfatorio, donde se ha demostrado que fragmentos de CCK inhiben la liberación de dopamina, constituyendo la CCK un sistema de retroalimentación negativa para esta monoamina.

La hiperactividad del sistema dopaminérgico ha sido invocado como un componente en la patogénesis de la esquizofrenia<sup>51</sup>. Si la CCK se libera junto con la dopamina, éste péptido podría estar involucrado en la etiología y sintomatología de esta enfermedad.

Hokfelt ha especulado que la esquizofrenia se presen



ta por un desbalance entre la secreción del péptido y la amina, ocasionado por una pérdida real o relativa del péptido lo que provocaría una hiperactividad del sistema dopaminérgico. En estas circunstancias aparece la enfermedad. El tratamiento actual es con neurolépticos, que ejercen su efecto benéfico - bloqueando los receptores a dopamina<sup>52</sup>. También es posible reducir la actividad de esta hormona administrando fragmentos - de CCK que echen andar el sistema de retroalimentación negativa para dopamina<sup>52</sup>.

La creencia de que algunos desórdenes mentales y neurológicos se deben a degeneración de un sistema transmisor cacterístico ha formado las bases de la terapia de sustitución, administrando el transmisor faltante o su precursor. El mejor ejemplo es la enfermedad de Parkinson que se sabe es debida a degeneración del sistema dopaminérgico en los ganglios basales y cuyo tratamiento consiste en la administración sistémica de L-dopa, precursor de la dopamina.

Obviamente sí en la neurona coexisten dos transmisores, como puede ser un péptido y una amina biogénica, la terapia de sustitución se hará con una o ambas sustancias.

El concepto de coexistencia de transmisores se ha -- ejemplificado aquí con algunos grupos neuronales. El citado - Hokfelt supone que este concepto existe en casi todos los mecanismos de transmisión nerviosa y cuando contemos con drogas que bloqueen específicamente los péptidos sabremos más sobre el papel fisiológico que juegan en los mecanismos de neuro-

transmisión.

## NEUROSECRECIÓN Y BIOSÍNTESIS DE LOS PEPTIDOS

Los estudios más detallados de biosíntesis y secreción de los péptidos del SNC se han realizado con vasopresina y con la proopiocortina-ACTH y beta-lipotropina (B-LPH). Con ello se han sentado las bases del concepto de neurosecreción y la teoría de que los péptidos se originan a partir de un precursor macromolecular, que es procesado antes de su secreción. El mecanismo de biosíntesis ocurriría de un modo similar para todos los péptidos secretados tanto en el tejido endócrino como nervioso<sup>31</sup>.

La vasopresina y la oxitocina se producen en neuronas magnocelulares de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo.

Constituyen un modelo único para el estudio de neurosecreción de péptidos en el cerebro. Estas hormonas se sintetizan en células separadas, en el interior de las cuales, forman una densa capa granular. Los granulos identificados en el soma, axón y dendritas corresponden dependiendo de la neurona a vasopresina u oxitocina y a su correspondiente neurofisiología y quizá probablemente también a su respectiva macromolécula precursora<sup>53</sup>.

Las células neurosecretorias, como otras neuronas, generan potenciales de despolarización que resulta en la liberación del contenido granular de la terminación nerviosa. Reciben

a su vez, potenciales inhibitorios y excitatorios de otras partes del cerebro que regulan la secreción hormonal logrando un control neuroendócrino adecuado. La liberación del contenido granular se hace en el espacio perivascular de donde difunde hacia el torrente sanguíneo. En el caso de la vasopresina, - la hormona se libera desde la neurohipófisis hacia la circulación general y además al sistema porta de la eminencia media para alcanzar la adenohipófisis.

Observaciones recientes indican que las magnoneuronas hipotalámicas son capaces de secretar directamente en el tercer ventrículo en el líquido cefalorraquídeo<sup>54</sup> y en sitios extrahipotalámicos en el septum, el tálamo, locus ceruleus, - el núcleo del haz solitario del tallo cerebral y en la sustancia gris dorsal e intermedia de la médula espinal<sup>55</sup>.

El estudio de la síntesis de vasopresina ha servido como modelo para explicar la teoría del precursor en la formación de péptidos.

Gainer, Brownstein y cols.<sup>53,56</sup> han identificado incorporando cisteína marcada a las neuronas del núcleo supraóptico una macromolécula de peso aproximado de 20,000 daltons. - Esta molécula durante su transporte en el axón se fragmenta - en sustancias más pequeñas que corresponden en tamaño a la vasopresina y su respectiva neurofisisina. Este precursor con la secuencia glicopéptido-vasopresina-neurofisisina se ha llamado propresofisisina. Y para el caso de la oxitocina, el precursor identificado es la prooxifisisina.

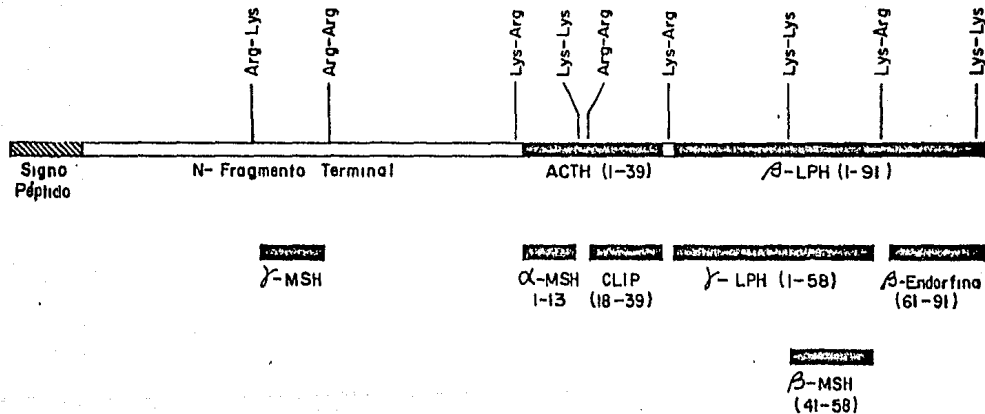
En cuanto a la ACTH y Beta-LPH que fueron aisladas inicialmente por separado de extractos de adenohipófisis, ahora se sabe que derivan de un precursor común. La proopiomocortina es el nombre del precursor propuesto por Nakanishi y cols.<sup>57</sup> en 1979 (ver la figura 8). Contiene además de la ACTH y B-LPH las secuencias de aminoácidos de las hormonas-estimulantes del melanocito alfa, beta y gamma ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -MSH). La beta endorfina se halla en la cadena de beta-LPH entre los aminoácidos 61 al 91. Después de la demostración de la proopiomocortina en la adenohipófisis, se ha comprobado su existencia en el cerebro junto con todos los péptidos a los que da origen<sup>58</sup>. La demostración de un péptido en un tejido diferente del sitio primario donde fue descrito originalmente, requiere de pruebas que apoyen que la síntesis ocurre en el nuevo sitio y que el procesamiento es igual o diferente en ambos tejidos.

Estos estudios se llevaron a cabo haciendo cultivos de neuronas hipotalámicas y aislando en el medio de cultivo ACTH, B-LPH y beta-endorfina<sup>59</sup>. Luego incorporaron aminoácidos tritiados a las células incubadas e identificaron un precursor y las hormonas obtenidas por proteólisis a partir de tripsina. Estas hormonas y el precursor eran similares en el hipotálamo y en la hipófisis.

Si la síntesis es igual el procesamiento de los péptidos es diferente. En la adenohipófisis la molécula precursora es procesada predominantemente hacia ACTH y B-LPH. En el -

FIGURA 8.

PRO-OPIOCORTINA



lóbulo intermedio hipofisiario la ACTH y la B-LPH se degradan enzimáticamente hasta alfa MSH y beta -endorfina respectivamente. En el hipotálamo el proceso es similar al lóbulo intermedio pero no idéntico. En este sitio se encuentran la mayor cantidad de beta-endorfina pura<sup>60,61</sup>.

El procesamiento diferente de la proopiomocortina constituye un ejemplo fascinante de como el producto de un gen es responsable de distintas modalidades de respuesta dependiendo del tejido donde se expresa el gen. Desde un punto de vista evolucionario los péptidos adquieren nuevas funciones relacionadas a la evolución del receptor y a la evolución de un sistema enzimático regional específico.

Así el sistema nervioso central genera péptidos que activan neuronas vecinas y a distancia, en la hipófisis anterior a través del sistema porta pituitario y de esta glándula se procesan otros fragmentos destinados a nivel sistémico, donde preservan funciones metabólicas periféricas y otras aún no bien conocidas.

Se han descrito precursores para otros péptidos como la somatostatina, CCK, TRH y la hormona liberadora de gonadotropina<sup>31</sup>.

En el caso de la somatostatina, un tetradecapéptido, aislado inicialmente en el hipotálamo bovino, se ha identificado también en el páncreas y en el intestino donde se sintetiza a partir de precursores macromoleculares. Es la hormona prototipo cerebro/intestino que se sintetiza de modo similar-

en ambos tejidos. Queda por determinar si la regulación genética de la biosíntesis de somatostatina es idéntica o diferente en tejidos que se derivan de capas embrionarias distintas.

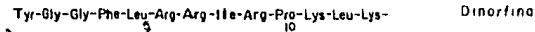
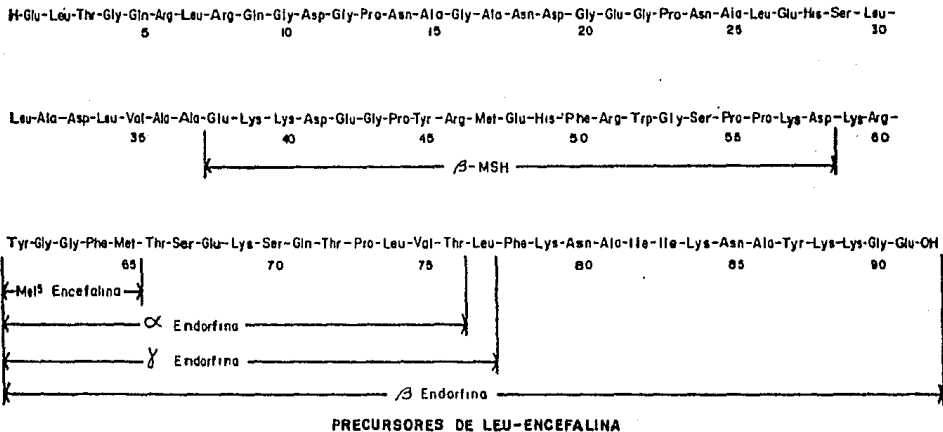
El origen de las encefalinas parece estar en la médula adrenal. A pesar de que la secuencia de met-enkefalina está contenida en la cadena de beta-endorfina (aminoácidos 61-65), hay evidencias que indican que esta última no es el precursor del pentapéptido opiode, porque la distribución de las encefalinas en cerebro y sistema nervioso periférico es tan amplia que sugiere otros precursores.

El descubrimiento reciente de encefalinas en la médula adrenal<sup>62,63</sup> llevó a Kimura, Lewis y cols.<sup>64</sup> a investigar este tejido. Ellos encontraron en la médula adrenal del borro que existen granulos cromafines conteniendo por lo menos - 10 péptidos con un tamaño de 3 a 5 kilodaltons. Después de la digestión con tripsina de estos péptidos los fragmentos resultantes se unen fuertemente a receptores opiáceos. Todos estos fragmentos son diferentes a beta-endorfina. Mediante purificación, homogeneización y análisis químico obtuvieron dos péptidos: el péptido F que contiene dos veces la secuencia de - - met-enkefalina en su cadena y el péptido I que contiene la secuencia de leu-enkefalina y met-enkefalina en su cadena y que posiblemente sea el precursor de ambas formas de enkefalina. En la figura 9 y 10 se ilustra la secuencia de aminoácidos de estos péptidos.

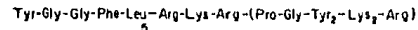
En 1979 Kangawa<sup>26</sup> aísla la alfa-neo-endorfina y ese-

FIGURA 9.  
 $\beta$  LIPOTROPINA

Morley Metabolismo  
 Vol 30 No.2 1981.



Leu<sup>4</sup> Encefalina



$\alpha$ -neo-endorfina

Estructuras de  $\beta$ -lipotropina,  $\beta$ -Endorfina. Metionina-encefalina y precursores de Leucina-encefalina





mismo año Goldstein descubre la dynorfina<sup>27</sup> ambos potentes - péptidos opiáceos que contienen en su estructura a la leu-enkefalina y que algunos autores suponen por, esta evidencia, - que pudieran ser precursores para leu-enkefalina, lo cual no ha sido demostrado por otros investigadores (Ver figura 9).

## ENDOCRINOLOGIA DE LOS OPIACEOS Y PEPTIDOS OPIOIDES

Se ha demostrado que los péptidos opiodes ejercen una variedad de efectos sobre la hipófisis tanto en la rata como en el hombre. En la rata los opiáceos estimulan la hormona del crecimiento, la prolactina y la liberación de ACTH, en tanto que inhiben la secreción de hormona luteinizante y de hormona folículoestimulante<sup>65</sup>. La inhibición sucede por supresión de los factores liberadores hipotalámicos debido al narcótico<sup>66</sup>,  
67.

Lomax y Sharp<sup>68, 69</sup> han encontrado decremento en los niveles de tirotropina en la rata cuando se le administra morfina y el mecanismo invocado es inhibición de la hormona liberadora de tirotropina.

La leu-encefalina ha sido aislada en altas concentraciones en la pars nervosa de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y se ha demostrado su estrecha relación con la hormona antidiurética o vasopresina<sup>70</sup>. Buen número de investigadores reportaron recientemente la actividad antidiurética de los péptidos opioides y de la morfina y la potente acción que tienen para liberar vasopresina in vitro<sup>71, 72</sup>.

En el hombre, el papel fisiológico de los péptidos endógenos está involucrado predominantemente en la regulación de ACTH y gonadotropinas. El resultado de los estudios que reportan los efectos agudos de los opioides, morfina y naloxona en los niveles basales de hormonas en el organismo se resumen en-

Tabla II Efecto de los Opiáceos Exógenos y Análogos de Encefalina en el perfil Hormonal del Humano.

Hombre			
Hormona	Opiáceo	Análogo de Encefalina	Naloxona
ACTH	?	↓	↑
Cortisol	—	↓	↑
LH	?	↓	↑
FSH	?	(↓)	(↑)
TSH	—	(↑)	—
GH	—	↑	—
PRL	↑	↑	—
AVP	?	?	↓

Análogos de Encefalina = D-Ala-Met-encefalina y FK 33-824

Morley, Metabolismo

Vol. 30 No.2 1981.

la tabla II.

Las encefalinas inhiben la liberación de ACTH, cortisol, hormona luteinizante y probablemente folículoestimulante, mientras la naloxona estimula su secreción. Es interesante hacer notar que la naloxona estimula ACTH y cortisol en sujetos normales, en tanto que inhibe la ACTH en pacientes con enfermedad de Cushing<sup>73</sup>. Existe la intención de probar el posible efecto terapéutico de los antagonistas opiáceos de larga acción, como la naltrexona, en pacientes con enfermedad de Cushing.

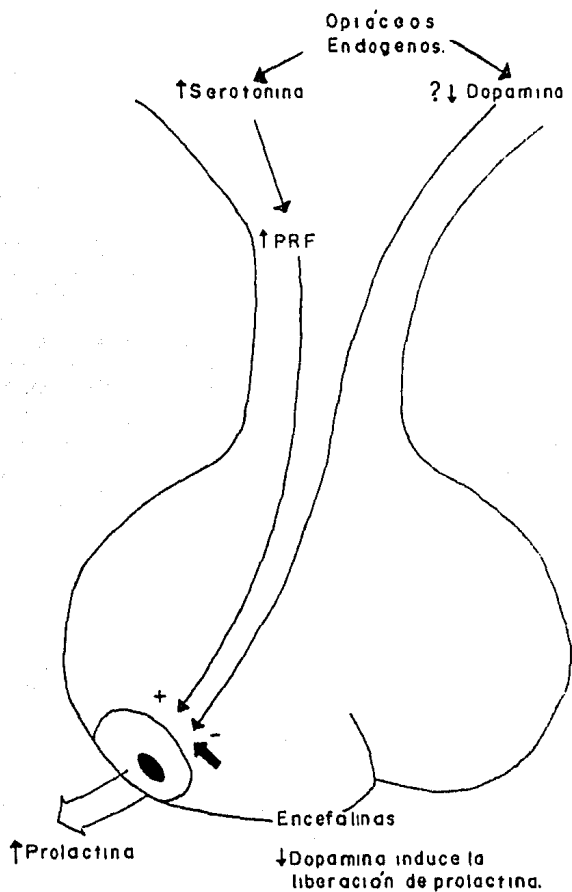
La acción de los opiáceos sobre la regulación hormonal parece estar mediada a través de mecanismos serotoninérgicos y dopaminérgicos en el hipotálamo y en la hipófisis.

Los opiáceos inhiben la dopamina en el hipotálamo, - la dopamina a su vez inhibe la liberación de prolactina. Por tanto mediante este mecanismo los opiáceos aumentan la secreción de prolactina.

Por otro lado, las encefalinas estimulan el sistema serotoninérgico el cual aumenta la concentración de prolactina en plasma por acción directa sobre la hipófisis. El caso de prolactina se puede extrapolar a otras hormonas<sup>65</sup>. Estos mecanismos propuestos por Van Vugt y Cols. se ilustran en la figura 11<sup>74</sup>.

El descubrimiento de los péptidos endógenos opiáceos y el conocimiento de sus efectos hormonales, ha llevado a - - Hans Seyle a proponer la teoría de las endorfinas en el Siste

FIGURA II  
Modulación de la Secreción de  
Prolactina por Opiáceos Endógenos.



ma de "la huída o la pelea". Es conocido el concepto de Cannon de la preparación del organismo ante situaciones de alerta, - cuando se secreta ACTH para liberar catecolaminas. El organismo se encuentra listo para huir o para luchar. Esta misma situación de stress estimula la liberación de endorfinas a nivel hipotalámico y quizá haya también un camino encefalinérgico hacia la médula suprarrenal, donde sabemos existen precursores de encefalinas<sup>65</sup>. Este concepto del sistema de huída o pelea se halla ilustrado en la figura 12.

#### FUNCIONES DE LOS PEPTIDOS CEREBRALES

Las funciones en que se hallan involucrados los péptidos cerebrales aún no han sido descifradas y aunque a raíz de su descubrimiento se ha desencadenado una investigación explosiva sobre éste tema el conocimiento que tenemos sobre -- el papel fisiológico que juegan en el organismo es parcial. - En la tabla III resumimos los reportes que hay en la literatura sobre las funciones que se les han atribuido.

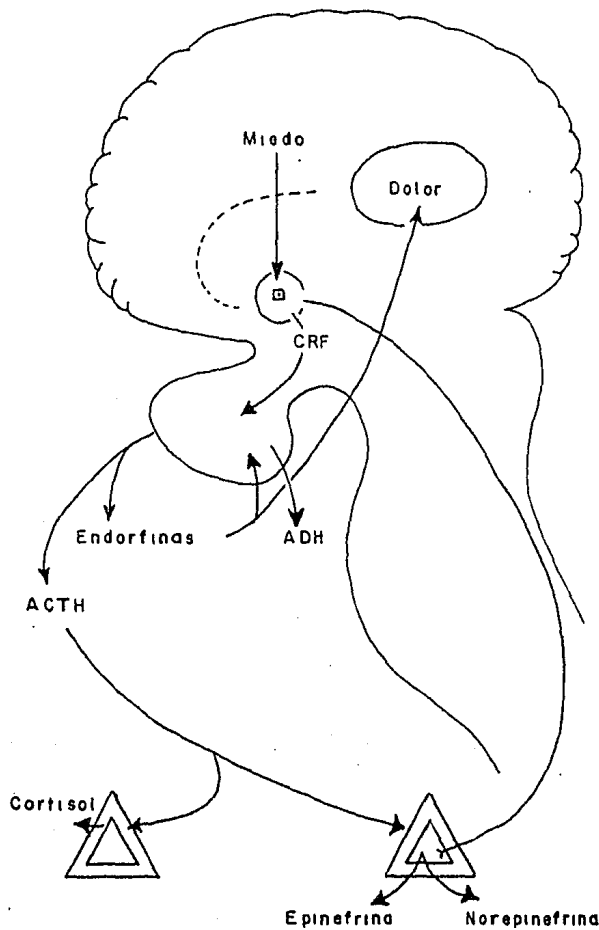
En el caso de los péptidos opioides de los cuales se ha reunido más información, se sabe que reproducen la mayoría de los efectos farmacológicos que se observan con la administración de analgésicos narcóticos.

Encefalinas y beta-endorfina están ampliamente distribuidas en el cerebro. Las mayores concentraciones se han encontrado en el globus pallidus, nucleus accumbens, sustan-

FIGURA 12.

Extensión de las Endorfinas al Sistema de "Huida ó Pelea".

46





cia, gris del mesencéfalo la amígdala medio. Pequeñas cantidades hay en el cerebelo.

Le met-enkefalina se halla de dos a ocho veces más que la leu-enkefalina en cualquiera de estos sitios<sup>75</sup>. Las concentraciones más altas de beta-endorfina se hallan en la parte media del hipotálamo y la menor cantidad en el tálamo periventricular, la zona compacta de la sustancia negra, la sustancia gris periacueductal, el locus coeruleus y la amígdala<sup>76</sup>.

Su función como neuromoduladores del dolor está bien establecida. Además de las enkefalina y endorfinas la somatostatina tiene acción analgésica modulando la información que se transmite en las vías dolorosas. La sustancia P como se ha descrito es un neurotransmisor aferente primario en la vía del dolor. La analgesia se puede inducir por agentes que causen depleción de la sustancia P. La capsaicina, una sustancia obtenida del pimiento rojo y estructuralmente relacionada al ácido homovanillico, depleta las terminales nerviosas de la médula espinal de sustancia P. Cuando se administra por períodos prolongados llega a degenerar dichas terminales nerviosas y el animal es insensible al dolor<sup>77</sup>.

En 1973 se descubrió el receptor opiáceo y se demostró que la estimulación de los sitios donde había receptores opiáceos producían analgesia en animales y seres humanos.

La localización de receptores opiáceos especialmente en la sustancia gris periacueductal a nivel central y en la -

**Tabla III. Efectos de los Opiáceos Endógenos**

**Analgesia**  
**Catoplexia / Epilepsia**  
**Memoria: facilita la formación**  
**e inhibe la extinción de un aprendizaje activo**  
**Hipotermia**  
**Aumenta la ingesta de alimento.**  
**Disminuye la libido**  
**Hipotensión**  
**Efectos hormonales**

**MORLEY, METABOLISMO**  
**Vol. 30, No.2, 1981.**

sustancia gelatinosa de Rolando (lámina II de Rexed) animó a los investigadores a administrar narcóticos y beta-endorfina sintética por vía peridural, subaracnoidea e intraventricular: encontrando analgesia profunda tanto en el animal de laboratorio con el mismo resultado que en el hombre.

Estos receptores opiáceos existen desde la vida fetal, ya se identifican desde el 15avo día de gestación en la rata y su número crece rápidamente hacia la tercera semana de gestación. En la cuarta semana postnatal alcanza los niveles del adulto. De la misma manera que el sistema adrenérgico, los receptores opiáceos se clasifican en dos tipos bien diferenciados. Los receptores mu ( $\mu$ ) específicos para morfina y cuyo antagonista selectivo es la naloxona y los receptores delta ( $\delta$ ) específicos para encefalinas, cuyo antagonista específico es la diprenorfina<sup>78</sup>.

Queda por analizar el hecho de que si la acupuntura es efectiva para bloquear la información dolorosa que llega al SNC y que si el mecanismo de acción tiene que ver con los péptidos opioides.

Los estudios a éste respecto son contradictorios. Recientemente Wall y Woolf<sup>79</sup> hicieron una revisión sobre este punto encontrando que solo hay unos cuantos trabajos clínicos bien llevados en la literatura y cuyos resultados no son concluyentes. La mayoría se refieren al tratamiento del dolor crónico. Sin embargo es innegable que la acupuntura ejerce una potente acción analgésica en algunas personas y que la es

estimulación eléctrica transcutánea alivia ciertos tipos de dolor. De cualquier forma si los péptidos intervienen en la modulación de la información dolorosa usando la acupuntura es un hecho que no ha sido plenamente probado y que requiere de investigaciones más amplias.

#### LOS PEPTIDOS EN EL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

El líquido cefalorraquídeo alberga la mayoría de los péptidos cerebrales. En la tabla IV se reúnen los péptidos que se han detectado y que suman alrededor de catorce. Su origen y destino no están bien esclarecidos. Algunos autores suponen se trate de una importante vía de diseminación hacia todo el parénquima cerebral.

Dado que el líquido cefalorraquídeo es muy accesible a ser estudiado, se han hecho análisis de los péptidos en animales y sujetos en condiciones normales y su comparación con enfermedades neurológicas. Así en padecimientos degenerativos destructivos del sistema nervioso central los niveles de somatostatina se incrementan.

En el síndrome de Shy-Drager (neuropatía periférica) y en la aracnoiditis espinal se han reportado niveles bajos de sustancia P<sup>80</sup>.

En la enfermedad de Cushing baja la beta-endorfina y la ACTH en el LCR y se mantienen normales en la esquizofrenia y la acromegalia<sup>81</sup>. Es posible que la valoración de es-

**Tabla IV. Péptidos detectados en el  
Líquido Cefalorraquídeo**

---

Hormona Liberadora de Tirotropina	Encefalinas
Hormona Liberadora de Hormona	Hormonas Neurohipofisarias
Luteinizante	Gastrina
Somatostatina	Colecistoquinina
Prolactina	Péptido Vasoactivo Intestinal.
Hormona del Crecimiento	Angiotensina II
ACTH	Sustancia P
$\beta$ -Endorfina	

---

Morley Metabolismo

Vol. 30, No. 2 1981.

tos péptidos en enfermedades como la esquizofrenia, la psicosis maniaco-depresiva, el dolor crónico, la narcolepsia y las distonías musculares contribuyan a conocer más de su utilidad clínica.

Es interesante hacer ~~notar~~ que los péptidos del LCR son un espejo de los neurotransmisores metabolizados en la médula espinal, más que de los secretados en el cerebro y ello constituye un factor limitante en el entendimiento de los péptidos cerebrales.

## LOS PEPTIDOS Y SU SIGNIFICADO EN LA ETIOPATOGENIA Y TRATAMIENTO DE PADECIMIENTOS NEUROLOGICOS

La mayoría de los padecimientos neurológicos se deben a degeneración y muerte celular. Ello trae como consecuencia alteraciones funcionales en los sistemas neuronales. Se alteran la síntesis, el procesamiento y la degradación de péptidos en el sitio donde se halla la patología. Así puede estudiarse el comportamiento de estas sustancias y su posible significado funcional.

Brandt y cols.<sup>82</sup> reportaron un síndrome de hiperendorfinismo en un paciente con enfermedad de Leigh (encefalomielopatía necrotizante). En la enfermedad de Huntington se ha observado disminución en las concentraciones de sustancias P en el globus pallidus y el putamen. Los niveles de CCK y met-enkefalina están bajos en los ganglios basales mientras los niveles de VIP (polipéptido vasoactivo intestinal) están normales. Recientemente se ha reportado incremento de la somatostatina en el núcleo caudado, el putamen y el globus pallidus<sup>83</sup>. Spindel<sup>84</sup> encontró aumento de la TRH en el material de autopsia de pacientes con esta enfermedad.

Ya se ha mencionado el caso de la enfermedad de Parkinson como ejemplo claro de la deficiencia de un neurotransmisor o de su precursor.

En la enfermedad de Alzheimer, una de las causas más-

comunes de demencia en los Estados Unidos de Norteamérica existe una pérdida de neuronas en áreas específicas de la corteza cerebral en los lóbulos frontal, parietal y temporal. También hay cambios extensos en la región del hipocampo. Hay estudios que sostienen la existencia de un déficit de acetilcolina y de colina-acetiltransferasa en los sitios afectados. Un reporte reciente dice que la somatostatina es deficiente en el hipocampo y en regiones de la corteza cerebral<sup>85</sup>.

Otro caso es la insensibilidad completa al dolor de origen congénito. Se acompaña de anhidrosis, hipotermia, hipotensión ortostática e indiferencia absoluta al dolor. La alteración anatómica incluye degeneración neuronal de los ganglios espinales de las raíces posteriores, degeneración del tracto de Lissauer, del espinotalámico y del nervio trigémino.

El síndrome de Riley Day, una enfermedad congénita -- que se hereda con carácter autosómico recesivo. Caracterizada por retardo en el desarrollo, hiporreflexia y alteraciones en la sensibilidad al dolor y a la temperatura (hipoestesia). Anatómicamente hay degeneración de las neuronas de los ganglios espinales de las raíces dorsales y del sistema simpático y parasimpático.

Estos últimos dos padecimientos son ejemplos donde se daña la sustancia P como aferente primario y no se transmite la información dolorosa<sup>86</sup>.



## PEPTIDOS Y CIRCULACION CEREBRAL

Se sabe que la actividad neuronal incrementa el flujo sanguíneo cerebral. En las terminales nerviosas que penetran en la adventicia y capa media de las arterias cerebrales han sido detectados péptidos (VIP, sustancia P, neurotensina, bradiquinina, oxitocina y angiotensina). El VIP, un péptido de ~28 aminoácidos, está presente en mayores concentraciones en la corteza que en el hipotálamo. Estudios *in vitro*<sup>87</sup> han demostrado que el VIP produce dilatación de los vasos cerebrales, no por acción directa, sino modulando el efecto de la serotonina en la vasoconstricción. Heistad<sup>88</sup> reportó recientemente que la inyección intracarotídea del VIP incrementa el flujo sanguíneo cerebral en animales anestesiados. Todo ello sugiere que los péptidos contribuyen a la regulación del tono vascular cerebral.

## PEPTIDOS OPIACEOS Y EPILEPSIA

La administración parenteral de altas dosis de morfina o la supresión de morfina en adictos, está asociada con cambios en el tamaño de las ondas y descargas epileptiformes en el electroencefalograma<sup>89,90</sup>. La administración de met o leu-encefalina en los ventrículos cerebrales del gato produce epilepsia en el gato. Y ésta actividad cortical puede ser prevenida o atenuada administrando naloxona<sup>91</sup>.

El efecto epileptogénico de los opiáceos parece radi-

car en inhibición selectiva de las neuronas del hipocampo<sup>92</sup>.-- Después de la administración de opiáceos en la rata no se registra actividad eléctrica en la zona del hipocampo. La importancia de estas sustancias en la patogénesis de la epilepsia en el humano aún no se haya determinada.

#### EFECTO DE LOS PEPTIDOS EN LA RESPIRACION

La depresión respiratoria producida por los analgésicos narcóticos es bien conocida. La morfina y péptidos opiáceos deprimen todas las fases de la función respiratoria (frecuencia, volumen minuto, etc.) así como la capacidad de respuesta de los centros respiratorios al aumento de la presión parcial de CO<sub>2</sub>.

La presencia de altas concentraciones de receptores opiáceos y encefalinas en el núcleo del haz solitario y en el área postrema en la médula espinal, sugiere un importante papel de los péptidos opiodes en el control de la respiración.-- Estos sitios participan como una estación de relevo para gran variedad de estímulos químicos y sensoriales que afectan la función respiratoria<sup>93</sup>. Se han realizado diversos estudios en fetos, neonatos y animales adultos, así como en humanos para dilucidar la relación entre péptidos opioides y el control de la respiración.

En los conejos recién nacidos la apnea producida experimentalmente es revertida por naloxona. Sin embargo, en hu

manos prematuros la apnea no es abolida o disminuida con naloxona, incluso a dosis de 1 mg.<sup>94</sup>

Wardlaw y cols.<sup>95</sup> encontraron concentraciones plasmáticas elevadas de beta-endorfina en fetos humanos que cursaban con hipoxia. En otro estudio llevado a cabo con fetos de conejos en donde se sometía a hipoxia a la madre, se observó que la administración de naloxona a grandes dosis 0.4 mg/kg - disminuía la depresión respiratoria en comparación con otro grupo de animales tratados con placebo<sup>96</sup>.

Santiago y cols.<sup>97</sup> ha demostrado que los péptidos -- opioides juegan un papel importante en los pacientes con EPOC. Después de la administración de naloxona a dosis de 2 mgs. un grupo de pacientes mejoró ostensiblemente en sus pruebas funcionales respiratorias.

Las funciones de los péptidos en los mecanismos cardiocirculatorios resultan en un efecto hipotensor. La administración intravenosa de opiáceos y de beta-endorfina origina una rápida caída de la presión arterial, inicialmente ocasiona una rápida caída de la presión arterial, inicialmente ocasiona un corto período de hipertensión seguido de una hipotensión prolongada.

La administración previa de naloxona -- bloquea completamente los efectos de la beta-endorfina. Sin embargo cuando la naloxona se aplicaba una -

hora antes de la inyección de beta-endorfina no se antagoniza la hipotensión. Lo que sugería que posiblemente participaran en el desarrollo de la hipotensión otros neurotransmisores. Estudios recientes apoyan el papel de la 5-hidroxitriptamina (serotonina) en la modulación de la acción de la beta-endorfina sobre la presión arterial. En ratas pretratadas con paraclorofenilalanina, un potente inhibidor de la síntesis de serotonina, la inyección de beta-endorfina sólo disminuye ligeramente la presión arterial. Y en ratas pretratadas con antagonistas para el receptor de serotonina, como la ciproheptadina, la beta-endorfina no produce hipotensión. Estos resultados indican que los efectos circulatorios de beta-endorfina, pueden regular parcialmente la presión arterial y que los mecanismos serotoninérgicos también participan en dicha regulación<sup>98</sup>.

Faden y Holaday<sup>99</sup> han informado que la naloxona puede revertir la hipotensión que se observa en el choque endotóxico e hipovolémico en las ratas. Este hallazgo sugiere la participación de los péptidos opioides en los mecanismos fisiopatológicos del choque séptico y el posible papel de las endorfinas como factor hipotensivo en otras formas de choque, por ejemplo, el choque neurogénico y el choque por quemadura-100,101.

#### EFFECTOS DE LOS PEPTIDOS SOBRE LA CONDUCTA

La administración sistémica de ACTH, alfa-melanotro-

pina y vasopresina favorecen la aparición de una conducta con condicionada en el animal de laboratorio. Dosis pequeñas de péptidos opioides en la rata, producen retraso en la extinción de la conducta del animal para saltar una barra y fomentan la -- aparición de una conducta pasiva<sup>102</sup>. Estos efectos también -- son inducidos por fragmentos de estas hormonas o análogos de ellas. Por ejemplo, el fragmento de ACTH (aa de 4-7 y de 4-10) la beta-lipotropina) y la gama-melanotropina son igualmente - efectivos. Estos péptidos facilitan el aprendizaje de una con ducta condicionada, un efecto que se puede interpretar como - formación de memoria. Y que puede inhibir la extinción de dicha conducta en caso de estímulos que intenten suprimirla, un efecto interpretado como persistencia de un acto aprendido<sup>86</sup>.

Otros estudios sugieren que los fragmentos de ACTH -- están involucrados en la memoria de corta duración. Mientras que la vasopresina se relaciona con la memoria de larga duración.

Las endorfinas contribuyen también a los cambios en la conducta<sup>103</sup>. La alfa-endorfina por vía subcutánea es más - efectiva que la gama-endorfina para facilitar la adquisición de un patrón de conducta y para retardar su extinción.

Los efectos de la vasopresina en el aprendizaje están mediados por la modulación de neurotransmisores en sistemas noradrenérgicos<sup>104</sup>. Estudios de electrofisiología sugieren que el mecanismo responsable de la acción de ACTH en la -

memoria es debido a facilitación de áreas selectivas que estimulan el sistema límbico. De esta forma la atención y la percepción se incrementan y aumentan las respuestas conductuales estímulo-específicas<sup>105</sup>.

Las bases bioquímicas que explican estos eventos, tales como sistemas celulares del segundo mensajero (AMP cíclico), síntesis protéica, fosforilación de membrana y movimiento de transmisores, quedan por dilucidarse.

En la administración exógena de los péptidos se observa que su vida media en plasma es muy corta. Por otro lado la demostración de la proopiocortina como precursor de la ACTH hace pensar la posibilidad de que estos fragmentos peptídicos se generen a nivel central, en el cerebro. Watson en 1978<sup>106</sup> describió un camino anatómico entre el núcleo arcuato en el hipotálamo (donde se secreta la proopiocortina) y el sistema límbico (donde se han descrito los procesos de memoria mediados por péptidos).

La hipófisis tiene un flujo sanguíneo retrógrado hacia el cerebro. Por esta vía los péptidos secretados en la hipófisis alcanzarían el sistema nervioso central. Así las situaciones que inducen secreción de hormonas hipofisarias, como en el caso de stress, también se involucran en el mecanismo de aprendizaje.

Los estudios realizados en animales demuestran que el miedo, el hambre y el sexo motivan la aparición de una respuesta condicionante<sup>107</sup>. Esta es una hipótesis muy atractiva de co

mo el sistema nervioso central modula a través de suspéptidos- diversos tipos de mecanismos nerviosos que se integran en una función común, en este caso el aprendizaje.

Dichas observaciones han querido extrapolarse a los humanos, en cuanto su aplicabilidad al aprendizaje y la memoria.

Fragmentos de ACTH (4-10) se administraron a sujetos- con retraso mental y mejoró su capacidad de atención. En individuos normales varones se incrementó su discriminación visual y en las mujeres aumentó su habilidad para expresarse verbalmente<sup>108,109</sup>. Con el uso de vasopresina y su análogo de larga- acción ( 1-desamino-8D-arginina vasopresina), se han reportado mejoría en la capacidad de aprender nueva información<sup>110</sup> y - efectos benéficos en pacientes con amnesia de larga duración - que sufrieron accidentes automovilísticos<sup>111</sup>. La vasopresina - también ha mostrado beneficios en pacientes seniles, quienes - han mejorado las pruebas de atención y memoria<sup>112</sup>.

Estos reportes son muy satisfactorios y aunque existen otros con resultados negativos<sup>113</sup>, la investigación en este campo es muy amplia. La mayor parte de estudios se han hecho - en sujetos jóvenes, voluntarios sanos sin grupo placebo y en - los grupos con funciones cognitivas perturbadas no se ha hecho standarización en el método. Por estas razones los resultados no pueden catalogarse como concluyentes pero investigaciones futuras dilucidaran sobre estos hechos.

## CENTROS NERVIOSOS PARA CONTROL DE LA INGESTION DE ALIMENTOS Y SU RELACION CON LOS PEPTIDOS.

La relación entre la ingesta de alimentos y las necesidades calóricas representa uno de los principales mecanismos homeostáticos del organismo.

Si se estimula el hipotálamo lateral, el animal de experimentación come con voracidad; en cambio, aparece saciedad si los estímulos actúan sobre los núcleos ventromediales del hipotálamo, y el animal rehusará comer aún cuando se le ofrezca comida apetitosa. Inversamente se obtiene el primer efecto al destruir los núcleos mediales: el animal come voraz y continuamente hasta volverse obeso. Al destruir los núcleos laterales del hipotálamo ocurre lo contrario, y desaparece el deseo de alimentarse, con inanición progresiva<sup>114</sup>.

Podemos, pues, llamar los núcleos laterales del hipotálamo centro del hambre o centro de la ingestión de alimentos. Recibe fibras predominantemente dopaminérgicas; los núcleos ventromediales del hipotálamo serán el centro de la saciedad y reciben fibras serotoninérgicas excitadoras del núcleo del rafé medio y fibras inhibitorias del haz ventral adrenérgico. Existe una interacción recíproca entre ambos centros, la estimulación de uno deprime al otro y viceversa<sup>115</sup>.

Estudios recientes en animales han implicado a varios péptidos en la regulación de la ingesta de alimentos. La CCK, TRH e insulina se reportan como factores de saciedad, que dis-



minuyen la ingesta; en tanto la beta-endorfina se relaciona -- con estados de obesidad y apetito voráz<sup>116,117,118</sup>.

El sitio de acción es en los centros nerviosos mencionados, y en el caso de la CCK se invoca como un modulador del sistema noradrenérgico en el hipotálamo<sup>119</sup>.

Los efectos peptidérgicos, incluyen la regulación de la glicemia. La administración sistémica de neurotensina y bombesina y la administración intraventricular de CCK producen hiperglicemia<sup>120,121</sup>. En sujetos humanos la administración de -- neurotensina en dosis fisiológicamente útiles han fallado en producir hiperglicemia<sup>122</sup>.

En ratones genéticamente obesos que cursan con hiperfagia, se han detectado niveles bajos de CCK en cerebro<sup>123</sup>. -- Por otra parte, la beta-endorfina se halla en concentraciones altas en estos animales y se le ha relacionado causalmente a la obesidad<sup>118</sup>. Gunion y Peters reportan que la administración de naloxona remite la hiperfagia de animales sometidos a modelos experimentales de obesidad, a pesar de que no en todos los casos se demostró elevación de la beta-endorfina en hipofisis<sup>124</sup>.

Es decir, que la beta-endorfina cerebral tiene más relación con la obesidad, que la beta-endorfina hipofisaria<sup>125</sup>.

La beta-endorfina parece interactuar con el sistema dopaminérgico y serotoninérgico hipotalámicos de los centros reguladores. Es interesante, que la administración de L-dopa reduce el peso en ratones genéticamente obesos después de su in-

gestión a largo plazo<sup>126</sup>.

## REGULACION DE LA TEMPERATURA

La regulación de la temperatura representa un mecanismo complejo entre receptores periféricos y centrales. La temperatura del organismo es regulada casi enteramente por sistemas de retroalimentación nerviosos, en los cuales intervienen casi siempre un centro de regulación de la temperatura situado en el hipotálamo anterior<sup>114</sup>. Fibras noradrenérgicas y serotonérgicas están implicadas en la transmisión a este nivel. Estudios recientes, hablan de que los péptidos intervienen en la regulación de la temperatura corporal. La administración intrascisternal de TRH causa hipertermia, mientras que pequeñas cantidades de beta-endorfina, neurotensina y bombesina causan hipotermia<sup>127,128</sup>. En el caso de la neurotensina ésta interactúa con fibras dopaminérgicas en el centro termorregulador y en el eje hipotálamo-hipofisistiroides<sup>129</sup>.

La bombesina tiene efectos diversos, de acuerdo a la especie animal donde se aplique. Parece ser que induce hipotermia en animales expuestos a temperatura ambiente y en otros, sólo cuando se le expone al frío<sup>130</sup>. Los efectos de bombesina se revierten con la administración de TRH, prostaglandinas E1 y E2 o naloxona<sup>128</sup>. La TRH también revierte el efecto hipotérmico de beta-endorfina<sup>131</sup>. La administración de vasopresina inhibe la aparición de fiebre en borregos recién-

nacidos<sup>132</sup>.

Hanegan y Myers han invocado un mecanismo común que explique todos los efectos mencionados. Ellos encontraron -- que las concentraciones bajas de calcio en hipotálamo o las concentraciones altas de sodio elevaban la temperatura; mientras que la disminución de calcio hipotalámico se acompañaba de caída de la temperatura<sup>133,134</sup>. Las prostaglandinas, que se saben son termogénicas facilitan la recaptura de calcio -- por las mitocondrias, disminuyendo la concentración local de este ion.

## REFERENCIAS

\*

- 1.- Scharrer E, Scharrer B. Secretory cells within the hypothalamus. Proc. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dist. 1940; 20:170-94.
- 2.- Li CH: Lipotropin, a new active peptide from pituitary glands. Nature 201:924, 1964.
- 3.- Li CH, Barnafi L, Chretien M, et al: Isolation and structure of beta-LPH from sheep pituitary glands. Excerpta Medica Int Congr 112:349-364, 1965.
- 4.- Mc Lennan, H. Synaptic Transmission (Saunders, Philadelphia, 1963).
- 5.- Fischer-Ferraro, C. Nahmod, V.E., Goldstein, D.J. & Finckelman, S.J. exp. Med. 133, 353 (1971).
- 6.- Vanderhaeghen, J.J. Signeau, J.C. & Gepts, W. Nature 257, 604 (1975).
- 7.- Krieger D. T. & Liotta A. S. Science 205, 366 (1979).
- 8.- Fonto ghase P.S.: Relationships between stereo-structure and pharmacological activity. Annv. Rev. pharmacol. toxicol. 10:61-76, 1970.
- 9.- 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. 68:1742,1747, 1971.

- 10.- Livett B.G. Int. Rev. Cytol. Suppl. 7,53 (1978).
- 11.- Vandesande, F.J. Neurosci. Meth. 1,3 (1979).
- 13.- Terenius L. Wahlstrom A: Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex.  
Acta Pharmacol Toxicol 32:317-320, 1973.
- 14.- Pert CB, Snyder SH: Opiate receptor: Demonstration in -- nervous tissue. Science 179:1011-1014, 1973.
- 15.- Simon EJ, Hiller JM, Edelman I: Stereospecific binding - of the potent narcotic analgesic <sup>3</sup>H-etorphine to rat - - brain homogenate.  
Proc Natl Acad Sci USA 70: 1947-1949, 1973.
- 16.- Terenius L. Wahlström A : Inhibitors of narcotic recep-- tor binding in brain extracts and cerebrospinal fluid.
- 17.- Terenius L. Wahlström A: Search of an endogenous ligand- for the opiate receptor. Acta Physiol Scand 94:74-81, - 1975.
- 18.- Hughes JT: Isolation of an endogenous compound from the- brain with pharmacological properties similar to morphine Brain Res 88:295-308, 1975.
- 19.- Hughes JT, Smith W, Kosterlitz HW, et al: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent- opiate against activity. Nature 258:577-579, 1975.
- 20.- Li CH, Chung D: Isolation and structure of and untriakon ta peptide with opiate activity from camel pituitary - - glands. Proc Natl Acad Sci USA 73:1145-1148, 1976.

- 21.- Guillemin R, Ling N Burgus R: Endorphins, peptides d'origine hypothalamique et neurohypophysaire a activité morphinomimetique. Isolement et esturcture moleculaire - - d' alpha-endorphin. CR Acad Sci (D) (Paris) 282:783-785, 1976.
- 22.- Ling N, Burgus R, Guillemin R: Isolation, primary structure and synthesis of gamma endorphin and alfa endorphin, two peptides of hypothalamic-hypophyseal origin with - - morphinomimetic activity. Proc Natl Acad Sci USA 73:3942-3946, 1976.
- 23.- Mains RE, Eipper BA, Ling N Common precursor to corticotropins and endorphins. Proc Natl Acad Sci USA. 1977; --- 74:3014-3018.
- 24.- Roberts JL, Herbert E. Characterization of a common precursor to corticotropin and beta-lipotropin; Identification of beta-lipotropin peptides and their arrangement - relative to corticotropin in the precursor synthesized - in a cell-free sistem. Proc Natl Acad Sci USA, 1977; 74: 5300-4.
- 25.- Nakanishi S, Inoue A, Kita T, et al, Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine corticotropin-beta-lipotropin-precursor. Nature, 1979:278;423-7.
- 26.- Kangawa K Matsuo H, Igarashi M: Alpha neo endorphin; A - big leu-enkephalin with potent opiate activity from porcine Hypothalami. Biochem Biophys Res Commun 86:153-160, 1979.

- 27.- Goldstein A, Tachibana S. Lowney LI, et al: Dynorphin-(1-13) an extraordinarily potent opioid peptide. Proc Natl Acad Sci USA 76:6666-6670, 1979.
- 28.- Goodman RR, Snyder SH, Kuhar MJ, Young WSIII. Differentiation of delta and mu opiate receptor localizations-by light microscopic autoradiography. Proc Natl Acad Sci USA 1980 77:6339-43.
- 29.- Minamino N, Kangawa K, et al: Beta-Neol-Endorphin, a new hypothalamic "bir" Leu-enkephalin of porcine origin: its purification and the complete amino acid sequence. Biochem Biophys Res Commun 99:3 864-870, April 5 1981.
- 30.- Kwen-Jen Chang, Killian A. Hazum E: Morphiceptin -  $(\text{NH}_4\text{-Tyr-Pro-Phe-CONH}_2)$ : A potent and Specific Agonist for Morphine ( $\mu$ ) Receptors. Science Vol. 212, 3 de abril de 1981 pp 75-7.
- 31.- Krieger T, Martin B. Joseph: Brain peptides. The New Eng J Med 304:15: 876-885, April 5 1981.
- 32.- Hockfelt, Johansson, Ljungdahl et al,: Peptidergic Neurons Nature 284:10 de abril de 1980 pp 515-521.
- 33.- Dockray GJ. Evolutionary relationships of the gut hormones Fed. Proc. 1979;38:2295-301.
- 34.- Vale W, Ling N, Rivier J. et al. Anatomic and phylogenetic distribution of somatostatin. Metabolism. 1976; 25:1491-4.

- 35.- Le Roith D, Shiloach J, Roth J, Lesniak. Evolutionary - origins of vertebrate hormones: substances similar to - mammalian insulins are native to unicellular eukaryotes (Tetrahymena/Neurospora). Proc Natl Acad Sci USA. 1980; 77:6184-8.
- 36.- Le Roith D, Shiloach, Roth J, et al. Evolutionary ori-- gins of vertebrate hormones: material very similar to - ACTH, beta-endorphin and dynorphin in protozoa. Clin -- Res (in press).
- 37.- Ljungdahl, A., Hokfelt, T. & Nilsson, G. Neuroscience 3, 861 (1978).
- 38.- Hockfelt T., et al. Neuroscience 1,131 (1976).
- 39.- Otzuka, M. & Takahashi, T. Putative peptide neurotrans- mitters Ann Rev Pharmacol Toxicol 17;425-439.
- 40.- Brimijoin, S. Lundberg JM Brodin E & Hockfelt Axonal transport of substance P in the vagus and sciatic- nerves of the guinea -pig. Brain Res. In press.
- 41.- Lundberg, Hockfelt, T.: Immunohistochemical evidence for substance P immunoreactive nerve fibres in the taste - - buds of the cat. Acta Physiol Scand 1979, 107:389-391.
- 42.- Olmsted J.M.D. 1920. The results of cutting the seventh- cranial nerve in *Amiurus Nebulosus*. J Exp Zool 31:369- 403.



- 43.- Guth L. 1958. Taste buds on the cat's circumvallate papilla after reinnervation by glossopharyngeal vagus and hypoglossal nerves. *Anat Res* 130:25-37.
- 44.- Hokfelt, T. et al. *Adv. Pharmac. Ther.* 2:131 (Pergamon-Oxford) 1979.
- 45.- Krier, J., cited in Burnstock et al. *NRP Bulletin* 17:377 (1979).
- 46.- Schultzberg, M. et al. *Neuroscience* (in press). 1981.
- 47.- Pearse, A.G.E.J. *Histochem. Cytochem.* 17:303 (1969).
- 48.- Pickel, V.M. Reis, D.J. & Leeman, S.E. *Res.* 12:534. - - (1977).
- 49.- Fahrenkrug, J. et al. *J. Physiol., Lond.* 284:291 (1978).
- 50.- Hokfelt, T., Rehfeld, J., Skirboll, L. Ivemark, B. & - - Goldstein, M. *Nature* (in press) 1981.
- 51.- Matthyse, S.W. & Kety, S.S. (eds) *Catecholamines and - Schizophrenia* (Pergamon Oxford, 1975).
- 52.- Hokfelt, T. et al. *Eur. J. Pharmac* (submitted) 1981.
- 53.- Russell JT, Brownstein MJ, Gainer H. Biosynthesis of vasopressin, oxytocin, and neurophysins: isolation and characterization of two common precursors (propressophysin and prooxyphysin). *Endocrinology* 1980; 107:1880-91.
- 54.- Bargmann W. Scharrer E. The site of origin of the hormones of the posterior pituitary. *Am Sci.* 1951;39:255-9.
- 55.- Swanson LW, Sawchenko PE, Paraventricular nucleus: a site for the integration of neuroendocrine and autonomic mechanisms. *Neuroendocrinology.* 1980; 31:410-7.

- 56.- Brownstein M, Rusell JT, Gainer H. Synthesis, transport and release of posterior pituitary hormones. Science -- 1980;207:373-8.
- 57.- Nakanishi S. Inoue A. Kita T. et al. Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine corticotropine-B- lipotropine precursor. Nature, 1979;278:423-7.
- 58.- Krieger DT, Liotta AS, Brownstein MJ, Zimmerman EA, ACTH, B-lipotropin and related peptides in brain, pituitary, and blood. Recent Prog Horm Res. 1980;36:277-344.
- 59.- Liotta AS, Loudes C, McKelvy JF, Krieger DT, Biosynthesis of precursor corticotropin/endorphin, corticotropin-melanotropin, B-lipotropin-like material by cultured-neonatal rat hypothalamic neurons. Proc Natl Acad Sci -- USA. 1980;77:1880-4.
- 60.- Smyth DG, Massey DE, Zakarian S, Finnie MDA. Endorphins are stored in biologically active and inactive forms: - isolation of -N-acetyl peptides. Nature. 1979;279:252-254.
- 61.- Liotta AS yamaguchi J, Krieger DT. Biosynthesis and release of B-endorphin, N-acetyl B-endorphin, B-endorphin (1-27) like peptides by rat pituitary neurointermediate lobe; B-endorphin is not further processed by anterior-lobe. J Neurosci. (in press) 1981.
- 62.- Schultzberg M, Lundberg JM, Hokfelt T, Brandt J, Elde - RP & Goldstein M (1978) Neuroscience 3, 1169-1186.
- 63.- Viveros OH, Diliberto EJ, Hazum E, Chang KJ (1979) Mol-

Pharmacol 16, 1101-1108.

- 64.- Kimura S, Lewis R, Alvin S, Rossier J, Stein S & Uden-  
friend S. Probable precursors of (leu) enkephalin and --  
(met) enkephalin in adrenal medulla: Peptides of 3-5 ki-  
lodaltons. Proc Natl Acad USA. 1980;77No 3 pp 1681-1685.
- 65.- Morley JE. The Endocrinology of the opiates and opioid-  
peptides. Metabolism. 1981; 30:2 195-209.
- 66.- Collu R, Clermont MJ, Duchame JR. Effects of thyrotropin  
releasing hormone on prolactine, growth hormone and cor-  
ticosterone secretiones in adult male rats treated with-  
pentobarbital or morphine. Eur J Pharmacol 146:831-835,-  
1974.
- 67.- Taché Y, Lis M, Collu R. Effects of thyrotropin relea- -  
sing hormone on behavioural and hormonal changes induced  
by B-endorphin. Life Sci 21:841-846; 1977.
- 68.- Lomax P, Kokka N, George R. Thyroid activity following -  
intracerebral injection of morphine in the rat. Neuroen-  
docrinology 6:146-152, 1970.
- 69.- Sharp B, Morley JE, Carlson HE, et al. Morphine suppre-  
ssion of thyrotropin is dopamine dependant. Clin Res - -  
28:26 A, 1968.
- 70.- Rossier J, Brattenberg E. Hypothalamic enkephalin neuro-  
nes may regulate the neurohypophysis. Nature 277:653-5.  
1979.

- 71.- Weitzman RE, Fisher DA, Minick S, et al: B-endorphin -- stimulates secretion of arginine vasopressin in vivo. *Endocrinology* 101:1643-1646, 1977.
- 72.- Bisset GW, Chowdrey HS, Feldberg W: Release of vaso-- pressin by enkephalin. *Br J Pharmacol* 62:370-371, 1978.
- 73.- Tolis G, Jukier L, Guyda H, Et al: Effect of naloxone- on adrenocorticotrophin, growth hormone and prolactin - in patients with secretory pituitary tumors. *Clin Res* 27:261 A, 1979.
- 74.- Van Vugt DA, Bruni JF, Sylvester PN, et al: Inter - action between opiates and hypothalamic dopamine on pro lactine release. *Life Sci* 24:2368, 1979.
- 75.- Miller RJ, Meltzer HY, Fang VS: Distribution and pharma cology of the enkephalins, in E usdin (ed): *Endorphins in Mental Health Research*. Oxford, Macmillan, pp 3-16.
- 76.- Bloom FE, Rossier J, Battenberg ELF, et al: B-endorphin: Cellular localization, electrophysiology and behavioural effects, in E Usdin (ed): *Endorphins in Mental Health Re search*. Oxford. Macmillan Press. pp 17-29. 1979.
- 77.- Yaksh TL, Farb DH, Leeman SE, Jessell TM. Intrathecal - capsaicin depletes substance P in the rat spinal cord -- and produces prolonged thermal analgesia. *Science*, 1979; 206:481-3.
- 78.- Bellet M, Elghozi L: Les endorphines: neuromodulateurs - et hormones. *Nouv Presse Med*; 1980:9, pp 1503-1508.

- 79.- Wall PD, Woolf CJ. What we don't know about pain. *Nature* 1980; 287:185-6.
- 80.- Jackson IMD, Neural peptides in the cerebrospinal fluid. In: Martin JB, Reichlin S, Bick KL, eds. *Neurosecretion and brain peptides: implications for brain functions and neurological disease*. New York: Raven Press, 1981;337-55.
- 81.- Nakao K, Oki S, Tanaka I, et al. Immunoreactive B-endorphin and adrenocorticotropin human cerebrospinal fluid. *J Clin Invest*. 1980; 66:1383-90.
- 82.- Brandt NJ, Terenius L, Jacobsen BB, et al, Hyper-endorphin syndrome in a child with necrotizing encephalomyelopathy. *N Engl J Med*. 1980;303:914-6.
- 83.- Cooper PE, Aronin N, Bird ED, Leeman SE, Martin JB. Increased somatostatin in basal ganglia of Huntington's disease. *Neurology (Minneap)* (in press).
- 84.- Spindel ER, Wurtman RJ, Bird ED, Increased TRH content of the basal ganglia in Huntington's disease. *N Engl J Med*. 1980;303:1235-6.
- 85.- Davies P, Katzman R, Terry RD. Reduced somatostatin-like immunoreactivity in cerebral cortex from cases of Alzheimer disease and Alzheimer senile dementia. *Nature*, 1980 288:279-80.
- 88.- Heistad DD, Marcus ML, Said SI, Gross PM. Effect of acetylcholine and vasoactive intestinal peptide on cerebral blood. *Am J Physiol*. 1980;239:H73-80.

- 89.- Corrado AP, Longo VG, An electrophysiological analysis of the convulsant action of morphine, codeine and thebaine. Arch. Int Pharmacodyn Ther. 1961;132:255-69.
- 90.- Urca G, Frenk H, Liebeskind JC, Taylor AN. Morphine -- and enkephalin: analgesic and epileptic properties - - Science. 1977;197:83-6.
- 91.- Frenk H, Urca G, Liebeskind JC, Epileptic properties -- of leucine and methionine-enkephalin: comparison with morphine and reversibility with naloxone. Brain Res. - 1978; 147:327-37.
- 92.- Zieglgansberg W, French ED, Siggins GR, Bloom FE. - - Opioid peptides may excite hippocampal pyramidal neurons by inhibiting adjacent inhibitory interneurons. - Science, 1979; 205:415-7.
- 93.- Chernick V, : Endorphins and ventilatory control. New Eng J Med 304: 1227-8, 1981.
- 94.- Grunstein MM, et al.: Respiratory control during hypoxia in newborn rabbits: implied action of endorphins.- J. Appl. Physiol. (in press) 1981.
- 95.- Wardlaw SL, et al.: PLasma Beta-endorphin and beta lipotropin in the human fetus at delivery: correlation - with arterial pH and  $pCO_2$ . J. Clin Endocrinol Metab, - 49; 888-91,1979.
- 96.- Chernick V, and Craig RJ: Endogenous opiates cause neonatal depression following fetal asphyxia. Ped. Res. 15; 654,1981.

- 97.- Santiago VT, Remolina C, Scoles V: Endorphins and the control of breathing. *New Eng J Med* 304:1190-95, 1981.
- 98.- Lamaire I, et al.: Systemic administration of Beta-endorphin: potent hypotensive effect involving a serotonergic pathway.
- 99.- Faden AI, and Holaday JW.: Opiate antagonists: role in treatment of hypovolemic shock. *Science*. 205:317-318, - 1979.
- 100.- Gurll NJ, Vargish T, Reynolds DG, Opiate receptors and endorphins in the pathophysiology of hemorrhagic shock. *Surgery*, 89;3:364-369.
- 101.- Reynolds DG, Gurll NJ, Vargish T: Blockade of opiate receptors with naloxone improves survival and cardiac performance in canine endotoxic shock. *Circ Shock*, 7: 39 - 48, 1980.
- 102.- De Wied D, et al: Behavioural and electrophysiological effects of peptides related to lipotropin (Beta-LPH). - *J Pharmacol Exp Ther*, 204:570-80. 1978.
- 103.- De Kloet R, De Wied D, : The brain as target tissue for hormones of pituitary origin: behavioral and biochemical studies. In: Martini L, Ganong WF, eds. *Frontiers in neuroendocrinology*. Vol. 6 New York: Raven Press, -- 1980:157-201.
- 104.- Kovacs GL, Bohus B, Versteeg DHG. The effects of vasopressin on memory processes: the role of noradrenergic neurotransmission. *Neuroscience*. 1979;4:1529-37.

- 105.- Bohus B, Effects of ACTH-like neuropeptides on animal - behavior and man. *Pharmacology*. 1979; 18:113-22.
- 106.- Watson SJ, Richar CW III, Barchas JD. Adrenocorticotro- pin in rat brain: immunocytochemical localization in -- cells and axons. *Science*, 1978;200:1180-2.
- 107.- Beckwith BE, Sandman CA. Behavioral influences of the - neuropeptides ACTH and MSH: a methodoligcal review. *Neurosci Biobehav Rev*. 1978; 2:311-38.
- 108.- Sandman CA, George J, Walker BB, Nolan JD, Kastin AJ. - Neuropeptide MSH/ACTH 4-10 enhances attention in the -- mentally retarded. *Pharmacol Biochem Behav*. 1976; 5:Su- ppl 1:23-8.
- 109.- Sandman CA, Kastin AJ, A behavioral strategy for the -- CNS actions of the neuropeptides. In:Current studies of hypothalamic function. Vol. 2 Metabolism and behaviour. Basel: S Karger, 1978:163-74.
- 110.- Wingarther H, Gold P, Ballenger JC, et al. Effects of - vasopression on human memory functions. *Science* 1981; - 211:601-3.
- 111.- Oliveros JC, Jandali MK, Timsit-Berthier M, et al. Vaso- pressin in amnesia. *Lancet*. 1978; 1:42-3.
- 112.- Legros JJ, Gilot P, Seron X, et al. Influence of vaso-- pressin on learning and memory. *Lancet*, 1978; 1:41-42.
- 113.- Bohus B, Effects of ACTH-like neuropeptides on animal - behavior and man. *Pharmacology*. 1979;18:113-22.



- 114.- Guyton Fisiología Médica.
- 115.- Leibowitz SF, Rossakis C. Mapping study of brain dopamine and epinephrine-sensitive sites which cause feeding - suppression in the rat. Brain Res. 1979;172:101-113.
- 116.- Morley JE. The neuroendocrine control of the appetite:- the role of the endogenous opiates, cholecystokinin, -- TRH, gamma-amino-butyric acid and the diazepam receptor. Life Sci. 1980;27:355-68.
- 117.- Gibbs J. Young RC, Smith GP. Cholecystokinin elicits sa tiety in rats with open gastric fistulas. Nature. 1973; 245:323-5.
- 118.- Margules DL, Moisset B, Lewis MJ, Shibuya H, Pert CB, - Beta-endorphin in associated with overeating in genetically obese mice (ob/ob) and rats (fa/fa). Science. - - 1978;202:988-91.
- 119.- McCaleb ML, Myers RD. Cholecystokinin acts on the hypothalamic "noradrenergic system" involved in feeding. - Peptides. 1980; 1:47-50.
- 120.- Morley JE, Levine AS. Intraventricular cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) produces hyperglycemia and hypother mia. Clin. Res. 1980; 28:721A. abstract.
- 121.- Carraway RE, Demers LM, Leeman SE. Hyperglucemia effect of neurotensin, a hypothalamic peptide. Endocrinology.- 1976;99:1452-62.

- 122.- Blackburn AM, Fletcher DR, Adrian TE, Bloom SR. Neuro--  
ten sin infusion in man. Pharmacokinetics and effect on  
gastrointestinal and pituitary hormones. J Clin Endocri  
nol Metab 1980;51:1257-61.
- 123.- Strauss E, Yalow RS. Cholecystokinin in the brains of -  
obese and non-obese mice. Science. 1979; 203:68-9.
- 124.- Gunion MW, Peters RH. Pituitary beta-endorphin levels -  
and naloxone effects on food intake in several obesity-  
syndromes. Soc Neurosci 1980;6:527, abstract.
- 125.- Gibson MJ, Krieger DT. Altered CNS-pituitary function in  
Zucker (fa/fa) fatty rats: absent circadian periodicity-  
of activity, feeding and plasma corticosterone (B) con--  
centrations and elevated brain and pituitary neuro inter  
mediate (NI) lobe beta-endorphin (BetaEP) concentrations.  
Soc Neurosci. 1980; 6:118. abstract.
- 126.- Hemmes RB, Pack HM, Hirsch J. Chronic ingestion of L-dopa  
dramatically reduces body weight of the genetically obese  
Zucker rat. Fed. Proc. 1979; 38:277. abstract.
- 127.- Nemeroff CB, Osbahr AJ III, Manberg PJ, Ervin GN, Prange-  
AJ Jr. Alterations in nociception and body temperature -  
after intracisternal administration of neurotensin, Beta-  
endorphin, other endogenous peptides and morphine. Proc -  
Natl Acad Sci USA. 1979;76:5368-71.

- 128.- Brown MR, Tache Y, Riviere J, Pittman Q. Peptides and - regulation of body temperature. In: Martin JB, Reichlin S, Bick KL, eds. Neurosecretion and brain peptides: implications for brain functions and neurological disease. New York Raven Press, 1981:397-408.
- 129.- Nemeroff CB, Bissette G, Manberg PJ, Osbahr AJ III. - - Breese GR, Prange AJ jr. Neurotensin-induced hypothermia: evidence for an interaction with dopaminergic and the hypothalamic-pituitary- thyroid-axis. Brain Res. -- 1980; 195: 69-84.
- 130.- Brown M, et al. Bombesin: potent effects on thermoregulation in the rat. Science, 1977; 196:998-1000.
- 131.- Holaday JW, et al. Thyrotropin releasing hormone antagonizes Beta-endorphin hypothermia and catalepsy. Life - Sci 1977;22:1537-43.
- 132.- Cooper KE, et al. Evidence supporting a role for endogenous vasopressin in natural suppression of fever in -- sheep. J Physiol (Lond). 1979; 295:33-45.
- 133.- Myers RD, et al. Fever: reciprocal shift in brain sodium to calcium ratio as the set-point temperature rises. Science. 1972; 178: 765-7.
- 134.- Hanegan JL et al. Brain calcium: role in temperature regulation. Science. 1973; 181: 663-4.