

11202
207.36



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital General Centro Médico Nacional
I. M. S. S.

DINORFINAS

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el grado de Especialidad en:
ANESTESIOLOGIA
p r e s e n t a

DR. ALEJANDRO E. GUTIERREZ CERVANTES



México, D. F.

RECIBIDO EN VENTA
TESIS NOO SIGEE

Abril de 1987



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 está 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.

D I N O R F I N A S

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

Los precursores que hemos mencionado son la proopiomelanocortina (POMC), la proencefalina A (Pro-enk A) y la proencefalina B (Pro-enk B) a la que algunos autores llaman prodinorfina. La proopiomelanocortina genera la hormona corticoestimulante y la beta-lipotrofina, ésta última es precursora de las endorfinas alfa, beta y gama. La proencefalina B genera a la dinorfina A (1-17), la cual a su vez en forma natural es capaz de generar a la dinorfina A (1-8), dinorfina B (1-13) y a las neoendorfinas alfa y beta¹⁻³.

Conviene mencionar que endorfinas, encefalinas y dinorfinas son tres familias de péptidos opioides endógenos perfectamente identificadas hasta éste momento y sus diferencias no son sólo de origen sino de conducta. Si bien todos son cadenas de péptidos, debemos decir que las encefalinas son los fragmentos más pequeños y de menor peso molecular (pentapéptidos), en tanto que la dinorfina A (1-17) es un compuesto que está en el orden de los tridecapéptidos, cuya fragmentación natural origina a dinorfina A (1-8) y dinorfina B (1-13), las

endorfinas corresponden a cadenas polipeptídicas. Debemos enfatizar que las dinorfinas contienen en su molécula una leuci a-encefalina. Tanto las endorfinas como las encefalinas se caracterizan por una actividad agonista de los receptores mu y delta, siendo las encefalinas además poseedoras de una débil actividad agonista kapa, en cambio a las dinorfinas se les reconoce una enérgica actividad agonista kapa con débil agonismo delta². Sirva lo anterior para ubicarnos dentro de ésta revisión bibliográfica en el análisis de la familia de las dinorfinas.

Goldstein y Cox^{4,5} demostraron en 1975 por primera vez actividad opioide en extractos pituitarios atribuyendola a beta -- endorfina, pero un componente de estos extractos pituitarios tenía propiedades distintas. Este componente fué finalmente aislado y parcialmente caracterizado por Goldstein y cols⁶ en 1979 denominandolo dinorfina, tomando la raíz griega "Din" que denota dinamismo y potencia, seguida de la palabra orfina que habla de su parentesco con la morfina. Este nuevo péptido hipofisario tiene propiedades completamente distintas a las de beta-endorfina de entre las cuales sobresale su mayor actividad biológicamás potente, más duradera, menos labil a su destrucción con bromuro de cianógeno, a demás de ser más resistente al antagonismo con naloxona; por estas razones se dió cuenta que tenía en sus manos una substancia endógena de origen péptido, morfino-agonista, básicamente kapa y con actividad biológica superior a la reconocida a los opides hasta el momento identificados. La primera dinorfina aislada por este grupo de investigadores fué la dinorfina B(1-13), sin embargo, esta procede de la dinorfina A (1-17), sucediendo lo mismo con la dinorfina A (1-8) ⁴. Debemos mencionar que la fragmentacion de estas substancias por métodos de laboratorio produce compuestos con mayor o menor grado de actividad

biológica hasta el fragmento (1-5) y por abajo de este no hay actividad biológica.

Por otra parte, Kakidani y cols⁷ en 1982 describen un compuesto de 256 aminoácidos, denominándolo pre-pro-encefalina B el cual es precursor de proencefalina B sugiriendo la existencia de un nuevo péptido, denominándolo dinorfina B 29 (leumorfina) misma que en estudios posteriores además de corroborarse su existencia, demostró ser biológicamente activa⁸. Posteriormente Lakshmi y Goldstein^{9,10} en 1985 y 1986 comprobaron que mediante un proceso de actividad tiol-proteasa, la dinorfina B 29 origina a la dinorfina B (rinorfina). Cabe mencionar que se ha descrito otra dinorfina aislada de pituitaria porcina por Fischli y cols¹¹, denominada dinorfina 32 que contiene en su secuencia dinorfina A en su amino terminal seguida de la secuencia de dinorfina B. Goldstein y Barret¹² han desarrollado ya un anticuerpo que reconoce específicamente a la dinorfina 32 con muy baja selectividad cruzada con la dinorfina A y B, las implicaciones de éstos descubrimientos son actualmente motivo de estudio.

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

Mucho se ha escrito respecto a los receptores opiáceos, sin embargo el trabajo más descriptivo y sintético del cual tenemos conocimiento sobre éste tópico es el de Martin¹³ que hasta el momento actual nos describe la existencia de cinco receptores: mu, kapa, sigma, delta y épsilon. Refiriendo a las sustancias agonistas exógenas y endógenas prototipo de cada

uno de ellos, teniendo que para los receptores mu son fentanyl, morfina y beta-endorfina; para los kapa ketociclazocina, etilketazocina y dinorfina. Respecto a los receptores sigma, estos han sido subdivididos en sigma 1 y sigma 2 en virtud de que su agonismo o antagonismo producen resultados diferentes entre si, el agonista exógeno de los sigma 1 es la ciclazocina y aún no se le ha identificado una sustancia endógena agonista. Los agonistas exógenos de los receptores sigma 2 son N-alil-nor-metazocina, fenilciclidina y ketamina, al igual que los receptores sigma 1 aún no se conoce su sustancia endógena agonista. Los receptores delta tienen como sustancias endógenas agonistas a las dos encefalinas y a la beta-endorfina, sin embargo, no se conoce una sustancia exógena que produzca un agonismo selectivo sobre estos. Los receptores épsilon al igual que los anteriores no son ocupados selectivamente por alguna sustancia exógena conocida, sin embargo las endorfinas en general son sus agonistas.

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

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

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

Goldstein⁶ refiere que la dinorfina (1-13) es 50 veces más potente que la beta-endorfina en la preparación del íleo de cuyos; en esta misma preparación es 700 veces más potente que leucina-encefalina y 200 veces más potente que normorfina. Wen¹⁴ basado en estos reportes practicó un estudio comparativo en siete pacientes con dolor crónico administrando beta-endorfina o dinorfina y solución salina. Ambos péptidos fueron efectivos para la supresión del dolor mostrando que la dinorfina tiene un tiempo de analgesia de aproximadamente el doble que beta-endorfina (4 y 8 hrs respectivamente) administrada intratecalmente en humanos. Por otro lado, Ren¹⁵ realiza un estudio en el que muestra que la dinorfina (1-13) administrada intracerebroventricularmente (ICV) a ratas previamente analgesiadas con morfina causa un efecto antagonista. Por el contrario, la administración intratecal de dosis subanalgésicas de una combinación dinorfina-morfina (1/8 y 1/3 respectivamente respecto a las dosis necesarias para lograr efecto analgésico por separado) mostró un marcado efecto analgésico. Estos resultados muestran en forma consistente que la dinorfina (1-13) y la morfina actúan en diferentes receptores resultando un efecto sinérgico. El autor también señala la observación de que dosis analgésicas de dinorfina intratecal pueden producir alteraciones motoras. Sheng y Goldstein¹⁶ realizaron un estudio con dinorfina B intratecal encontrando efectividad analgésica, y al igual que Ren reportan la resistencia de la dinorfina a la reversión por naloxona. Millan¹⁷ relacionó en ratas las concentraciones de dinorfina A (1-17) a nivel de médula espinal con el dolor agudo y crónico causado por artritis, logrando establecer que ante la presencia de dolor se incrementa la concentración de ésta sustancia endógena con un esquema de distribución regional. Finalmente, para terminar con los aspectos relacionados con el dolor, es de interés mencionar que Tozawa¹⁸ demostró la presencia de dinorfina 1-17 y 1-13 en líquido cefalorraquídeo

humano y Pongdhana¹⁹ observó cambios en la concentración de dinorfina en corteza cerebral de ratas posterior a la administración de ketamina.

Otro aspecto trascendente de las dinorfinas es la implicación que estos compuestos tienen sobre el equilibrio hemodinámico. Se ha descubierto que la dinorfina A posee un potente efecto depresor cuando se administra en la región hipotalámica anterolateral de la rata teniendo una participación en el control cardiovascular. En el hombre, el hecho de que la administración de naloxona tenga un efecto benéfico en el estado de shock agudo, sugiere que los opioides endógenos juegan un papel importante en la regulación de las respuestas vasculares. Por otro lado, se ha establecido que la vasopresina es rápidamente liberada por la neurohipófisis de la rata durante la hemorragia, aunado a que dinorfina tiene una localización semejante a los péptidos relacionados con vasopresina en el sistema hipotálamo hipófisis, todo parece indicar que los derivados de prodinorfina son almacenados en las mismas vesículas neurosecretoras que contienen vasopresina y presumiblemente se liberan juntas²⁰. Xie²¹ en una investigación realizada en ratas demostró que la dinorfina aumenta su concentración a nivel de médula espinal con la administración intratecal de clonidina (Catapresan) produciendo bradicardia, hipotensión y disminución de las descargas nerviosas simpáticas, situación que sugiere que la dinorfina es un mediador para lograr el efecto terapéutico de la clonidina. Seguramente este efecto es similar en el hombre, sin embargo están pendientes estudios en humanos que demuestren un aumento similar de la dinorfina en pacientes hipertensos tratados con clonidina. Por otro lado, en un estudio llevado a cabo por Chang²² en donde a partir de reportes localización de receptores opioides en pulmón, realiza una investigación encaminada a determinar si sulfato de

morfina (μ), leucina-encefalina (δ), dinorfina (κ) y naloxona afectan la vasoreactividad de la circulación pulmonar, así como la acción de los preservativos metil y propilparaben contenidos en la preparación comercial de naloxona (Narcanti). Este autor encontró que los agonistas opioides no tienen efectos inmediatos sobre la circulación pulmonar, que la naloxona produce una marcada vasodilatación durante la vasoconstricción pulmonar producida por hipoxia, pero la naloxona pura (sin preservativo) no tuvo ningún efecto, llegando a la conclusión de que los responsables de los efectos vasodilatadores son los preservativos metil y propilparaben, y que los agonistas y antagonistas opioides no afectan la vasoreactividad de la circulación pulmonar y los efectos vasodilatadores deben explicarse por otro mecanismo.

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

Las dinorfinas juegan un papel respecto a la actividad motora como parálisis, tono muscular, marcha y equilibrio ortostático entendiéndose que la dinorfina se encuentra normalmente en estructuras subcorticales relacionadas con éstas funciones (substancia nigra y cuerpo estriado) interactuando con neurotransmisores como dopamina y GABA²⁵⁻²⁷. Seizinger encontró en un estudio postmortem de pacientes con enfermedad de Huntington una reducción significativa de la concentración de di

norfina A (1-8) en el núcleo caudado, putamen, globus pallidus externo y sustancia nigra, así mismo reducción en los niveles de metionina-enkefalina. Estos datos indican que los sistemas péptidos opioides prodinorfina y proencefalina están afectados en los ganglios basales en la enfermedad de Huntington. Sin embargo, es interesante señalar que en la enfermedad de Parkinson no se encontró disminución de dinorfinas en áreas mesencefálicas, cuerpo estriado, sustancia nigra y globus pallidus²⁹.

Se ha expresado, que la dinorfina está presente a la vez que en hipófisis también en hipotálamo teniendo un papel destacado en la producción y liberación tanto de factores hipotalámicos como de hormonas hipofisarias y en forma indirecta sobre la actividad de las glándulas endócrinas periféricas y el recientemente denominado sistema endócrino difuso; de tal forma que este asunto abre abundantes expectativas de investigación cuyas aportaciones a la clínica en anestesiología serán de gran valor sobre todo a lo referente a glándula suprarrenal³⁰⁻³⁷.

Quizás un asunto trascendente de la actividad de dinorfina sobre el sistema endócrino sea el relacionado con la sensación de hambre y sed. Blake y Morleey³⁸ a partir de las observaciones de que los agonistas opiáceos estimulan la ingestión de alimentos, efectuaron un estudio con ratas administrando ICV agonistas opioides mu, kapa y delta (DAGO*, dinorfina (1-17) y DSLET** respectivamente) observando que los tres estimulan la ingesta de alimento y agua, siendo la dinorfina la que más estimuló la ingesta a menor dosis y DAGO mostró ser más efectiva que DSLET para aumentar la ingesta de agua estableciendo una disociación en la estimulación de ingesta de

* (D-ala², MePhe⁴, Gly-ol⁵)enkephalin.

** (D-ser², leu⁵)enkephalin-thr⁶.

alimento y agua. Los mismos autores³⁹ en otro estudio hacen un mapeo en diferentes regiones con varios péptidos, estableciendo nuevamente que los distintos receptores contribuyen a la regulación de la ingesta en distintas áreas cerebrales observando que la dinorfina A fué la más efectiva para estimular la ingesta de alimento y beta-endorfina más efectiva que DADLE* para estimular la ingesta de agua. Hoskins y Ho⁴⁰ realizan un estudio con ratas obesas y normales administrando en forma aguda y crónica dinorfina periféricamente, no encuentran ningún efecto en los niveles de consumo, llegando a la conclusión de que el efecto de la dinorfina en la ingestión de alimento, es mediado centralmente y no alterado por los efectos de dinorfina sobre la actividad en el tracto gastrointestinal. A este respecto, Majeed⁴¹ partiendo del hecho de que la administración de drogas liberadoras de serotonina (fenfluramida) inducen un decremento de dinorfina duodenal de ratas; situación que podría significar que la liberación intestinal del péptido con la consiguiente modificación de motilidad y secreción puede jugar un papel en la sensación de hambre. Este autor concluye que dinorfina central (cerebro), es independiente de la periférica (intestino) que se regula por el sistema de serotonina. Estas cuestiones aún no están esclarecidas.

Se ha intentado establecer la relación que tiene la dinorfina con la respuesta inmune⁴². Los péptidos opioides se encuentran en la circulación general pudiendo modular varias funciones relacionadas con actividades microbicidas y citotóxicas tales como la fagocitosis, quimiotaxis y citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Aún mas, se han caracterizado en forma preliminar receptores opiáceos en polimorfonucleares y macrófagos humanos. Se ha encontrado que la respuesta a péptidos opioides endógenos circulantes puede ser exitatoria o inhibitoria respecto a la función de las células sugiriendo que

* D-Ala²,D-Leu⁵-enkephalin.

puede estar involucrado más de un tipo de receptor. Prueba de esto es que la naloxona revierte los efectos en pruebas específicas con este tipo de células. Un ejemplo de esto es el mostrado por Bryant⁴³, el cual realizó un experimento en ratas con tumor de Walker 256 encontrando que el tumor es productor de dinorfina aún cuando no tiene receptores. Se sabe que diversos péptidos opioides endógenos estimulan el crecimiento tumoral, y que este crecimiento es inhibido por la naloxona. Se ha sugerido que puede deberse a que los péptidos opioides endógenos influyen en el metabolismo, en la actividad de la adenilciclasa, en la liberación de hormonas pituitarias (p.ej. prolactina en tumores mamarios) y por estas acciones se puede favorecer el crecimiento del tumor, sin embargo, Bryant ha investigado la habilidad de los opioides endógenos secretados por tumores en la supresión de la respuesta inmune contribuyendo significativamente en la supervivencia del tumor. Actualmente se investiga ampliamente sobre este importante aspecto.

El presente trabajo no trata de agotar toda la información con respecto a las dinorfinas que como se ve es muy amplia y compleja, sino que tiene el solo objetivo de introducir al tema a los profesionales de la anestesiología, ya que estamos seguros que en un futuro cercano estas sustancias tendrán una participación activa en el control del dolor y el manejo anestésico y los anestesiólogos debemos estar pendientes de la evolución de estos estudios.

REFERENCIAS

- 1.-Jaffe J, Martin W. Analgésicos y antagonistas opiáceos. En Goodman L, Gilman A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Séptima edición. Ed Médica Panamericana 1985 .Cap 10: 473-509.
- 2.-Rezvani A, Hollt V, Way L. K Receptor activities of the three opioid peptide families. Life Sci 1983. 33: 271-274.
- 3.-Cox B. Minireview. Endogenous opioid peptides: a guide to structures and terminology. Life Sci 1982; 31: 1645-1658.
- 4.-Cox B, Oheim K.E, Teschemacher H, Goldstein A. A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine purification and properties. Life Sci 1975; 16: 1777-1782.
- 5.-Lowny I, Susan B, Gentleman, Goldstein A. Pituitary endorphin with novel properties. Life Sci 1979; 24:2377-2384.
- 6.-Goldstein A, Tachihana S, Lowney L. Dynorphin (1-13) an extraordinarily potent opioid peptide. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 6666-6670.
- 7.-Kakidani H, Furutani Y, Takahashi H. Cloning and sequence analysis of cDNA for porcine B-neo-endorphin/dynorphin precursor. Nature 1982;298:245-249.
- 8.-Sánchez B, Chang J. Dynorphin B-29: chemical synthesis and pharmacological properties in opioid systems in vitro. Neuropeptides 1984;4:369-374.
- 9.-Lakshmi D, Goldstein A. Neuropeptide processing by single-step cleavage: conversion of leuromorphin (Dynorphin B-29) to dynorphin B. Biochem Biophys Res Commun. 1985;130:1168-1176.
- 10.-Lakshmi D, Goldstein A. Conversion of leuromorphin (Dynorphin B-29) to dynorphin B and dynorphin B-14 by thiol protease activity. J.Neurochem 1986;47:154-157.
- 11.-Fischli W, Goldstein A. Isolation and amino acid sequence analysis of a 4000 dalton dynorphin from porcine pituitary. Proc Natl Acad Sci 1982; 79:5435-5437.
- 12.-Barret R, Goldstein A. A monoclonal antibody specific for dynorphin precursor. Neuropeptides 1985;6:113-120.
- 13.-Martin W. Pharmacology of opioids. Pharmacol Rev 1984;35:283-324.
- 14.-Wen.H.L, Mehal Z. Intrathecal administration of beta-endorphin (1-13) for the treatment of intractable pain. Life Sci 1985;37:1213-1220.

- 15.-Ren M.F, Lu C.H. Dynorphin A(1-13) antagonizes morphine analgesia in the brain and potentiates morphine analgesia in the spinal cord. *Peptides* 1985;6:1015-1020.
- 16.-Sheng J, Xie G, Goldstein A. Analgesia induces by intrathecal injection of dynorphin B in the rat. *Life Sci* 1984;34:1573-1579.
- 17.-Millan M.J, Millan M.H. Spinal cord dynorphin may modulate nociception via k-opioid receptor in chronic arthritic rats. *Brain Res* 1985;340:156-150.
- 18.-Tozawa F, Suda T. Presence of immunoreactive dynorphin in human cerebrospinal fluid. *Life Sci* 1984;35:1633-1637.
- 19.-Pongdhana K, Ogawan N. Effects of ketamine on the dynorphin levels and the ethylketocyclazocine (EKC) receptor binding in discrete regions of rat brains. *Neurochem Res* 1985;10:945-952.
- 20.-Feverstein G, Molineaux C. Hemorrhagic shock and the central vasopressin and opioid peptide system of rats, *Am J Physiol* 1985;249:244-250.
- 21.-Xie C.W, Tang J. Clonidine stimulates the release of dynorphin in the spinal cord of the rat: a possible mechanism for its depressor effects. *Neurosci Lett* 1986;65:224-228.
- 22.-Chang,Voelkel. Actions of opiate agonist, naloxone, and paraben preservatives in the rat lung circulation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986;18:404-410.
- 23.-Baskin D, Hosobuchi Y. Dynorphin (1-13) improves survival in cats with focal cerebral ischaemia. *Nature* 1984;312:551-552.
- 24.-Kuroda H, Baskin D. Effects of dynorphin 1-13 on opiate binding and dopamine and GABA uptake in stroked cat brain. *Brain Res* 1986;379:68-74.
- 25.-Lavin A, Garcia M. Electrophysiological changes in substantia nigra after dynorphin administration. *Brain Res* 1986;369:298-302.
- 26.-Christensson I, Terenius L. Dynorphin peptides in human substantia nigra. *Neuropeptides* 1986;6:391-396.
- 27.-Iwama T, Ishibara K. Different effects of dynorphin A on in vitro guinea pig hippocampal CA3 pyramidal cells with various degrees of paired-pulse facilitation. *Neurosci Lett* 1986;63:190-194.

- 28.-Seizinger B, Liebisch D. Opioid peptides in Huntington's disease: alterations in prodynorphin and proenkephalin system. *Brain Res* 1986;378:405-408.
- 29.-Taquet H, Javoy F. Dynorphin levels in parkinsonian patients: leu-enkephalin production from either proenkephalin A or prodynorphin in human brain. *Brain Res* 1985;341:390-392.
- 30.-Knepel W, Schwaniger M. Corelease of dynorphin-like immunoreactivity, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone from rat adenohypophysis in vitro. *Endocrinology* 1985;117:481-487.
- 31.-Knepel W, Schwaninger M. Top concentrations of dynorphin-like immunoreactivity in fractions of rat anterior pituitary cells enriched in gonadotrophs. *Life Sci* 1986;38:2363-2367.
- 32.-Spampinato S, Candeletti S. Immunoreactive dynorphin-like material in rat pituitary after ovariectomy. *Life Sci* 1986;38:403-408.
- 33.-Spampinato S, Stanzani S. Effect of discrete brain lesions on hypothalamic and pituitary immunoreactive dynorphin. *Neurosci Lett* 1986;65:109-113.
- 34 Yajima F, Suda T. Effects of opioid peptides on immunoreactive corticotropin-release from the rat hypothalamus in vitro. *Life Sci* 1986;39:181-186.
- 35.-Dumont M, Lemaire S. Interaction of dynorphin with kappa opioid receptors in bovine adrenal medulla. *Neuropeptides* 1985;6:321-324.
- 36.-Gerstberger R, Barden N. Dynorphin 1-8 binds opiate kappa receptors in the neurohypophysis. *Neuroendocrinology* 1986;42:376-382.
- 37 Morrell J, McGinty F. A subset of B-endorphin or dynorphin containing neurons in the medial basal hypothalamus accumulates estradiol. *Neuroendocrinology* 1985;41:417-426.
- 38.-Gosnell B, Levine A. The stimulation of food intake by selective agonists of mu, kappa and delta opioid receptors. *Life Sci* 1986;38:1081-1088.
- 39.-Gosnell B, Morley J. Opioid induced feeding: localization of sensitive brain sites. *Brain Res* 1986;369:177-184.
- 40.-Hoskins B, Ho I. Lack of effect of dynorphin on consummatory behaviors in obese and normal rats. *Life Sci* 1986;39:589-594.

- 41.-Majeed N.H., Lason W. Diferential regulation of the brain and gut immunoreactive dynorphin by the serotonin system. Life Sci 1985;37:339-343.
- 42.-Sharp B, Keane W. Opioid peptides rapidly stimulate superoxide production by human polymorphonuclear leucocytes and macrophages. Endocrinology 1985;117:793-795.
- 43.-Bryant H Conroy W. Presence of dynorphin-like immunoreactivity but not opiate binding in Walker 256 tumors. Life Sci 1985;37:155-160.