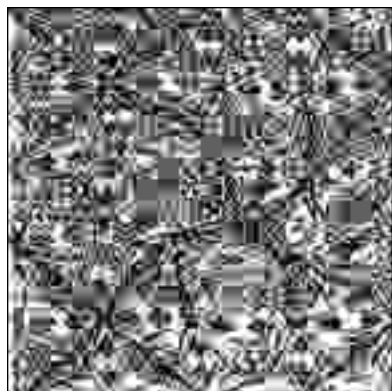


ISSN 0394 3291

# Caleidoscopio

*Italiano*

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20b legge 662/96 - n° 14 - Agosto 1985 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATFA Genova



**Fabio Facchinetti**  
**Felice Petraglia**

## La $\beta$ -Endorfina plasmatica e liquorale

Direttore Responsabile  
**Sergio Rassu**

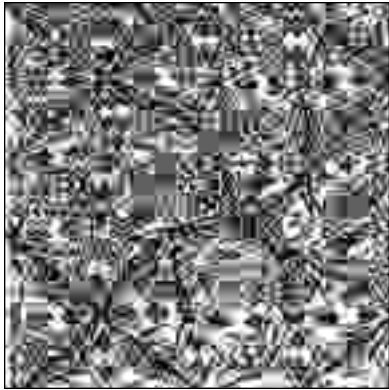
14

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1985

# Caleidoscopio

*Italiano*



**Fabio Facchinetti**  
**Felice Petraglia**

Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica  
Università degli Studi di Modena



## **La -Endorfina** **plasmatica** **e liquorale**



Direttore Responsabile  
**Sergio Rasso**



**14**

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1985

## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

**INFORMAZIONI GENERALI.** *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall' *International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

**TESTO.** La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

**FRONTESPIZIO.** Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

**BIBLIOGRAFIA.** Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

**TABELLE E FIGURE.** Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

**UNITÀ DI MISURA.** Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

**ABBREVIAZIONI.** Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

**PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA.** Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41). Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassu  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari**

*Al nostro Maestro*



## I SISTEMI OPIOIDI ENDOGENI

I leganti naturali dei recettori oppioidi, ubiquitariamente presenti nella nostra specie, dentro e fuori il sistema nervoso centrale (SNC), sono dei peptidi che derivano da almeno tre precursori differenti: la Proopiomelanocortina (POMC), la Preproenkefalina A e la Preproenkefalina B (Fig. 1). Da

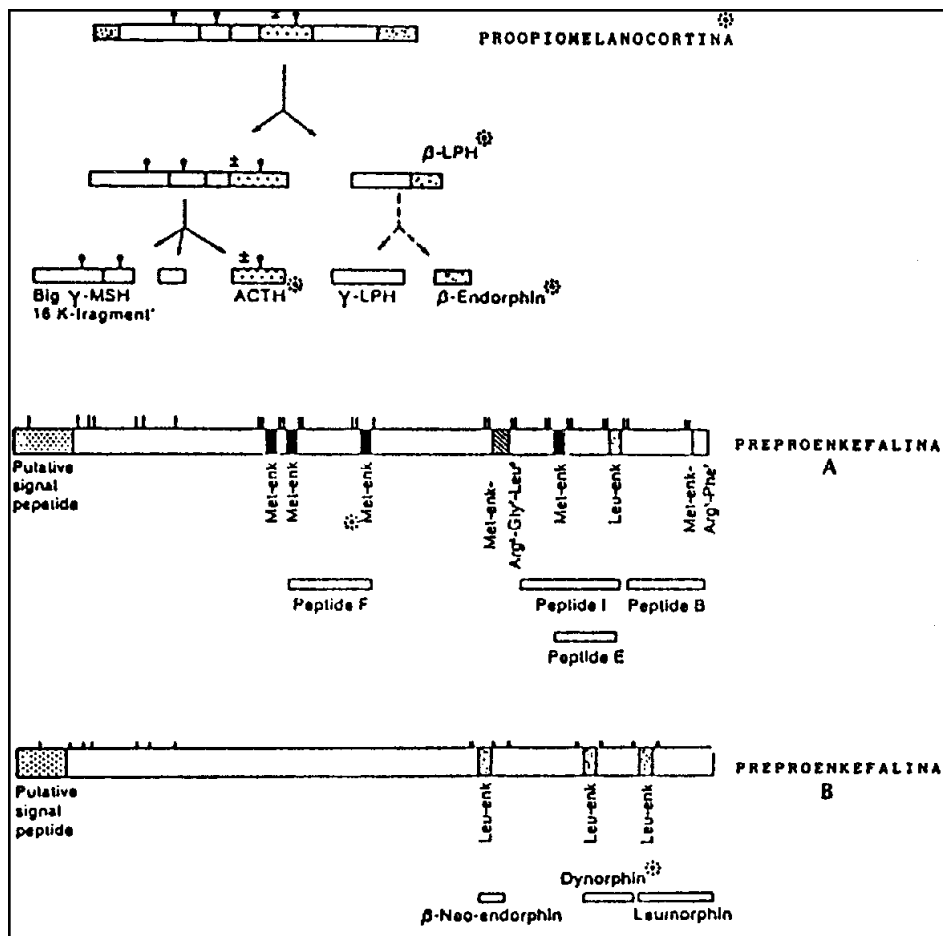


Figura 1. Rappresentazione dei tre sistemi oppioidi e dei peptidi da loro derivanti. L'asterisco contrassegna le molecole circolanti nel plasma.

questi precursori traggono origine tre classi di peptidi a loro correlati, ciascuno con diversi componenti, ma i principali prodotti finali, con attività biologica definita, non sono ancora stati identificati.

A complicare il quadro sembra che i tre precursori siano diversamente metabolizzati nei vari compartimenti corporei, e, malgrado il precursore comune, diano origine a peptidi differenti da un tipo cellulare all'altro. Questo enigma, di difficile comprensione negli anni "70", è diventato via via più chiaro durante gli anni successivi attraverso il progressivo aumento di pubblicazioni relative alle "endorfine", termine generale per indicare tutti gli oppioidi endogeni.

In questo capitolo, dopo la descrizione dei tre principali sistemi di peptidi oppioidi ed un sommario dei loro effetti biologici, ci concentreremo sulla secrezione della B-Endorfina nel compartimento plasmatico e liquorale, offrendo al lettore una serie di dati originali del nostro laboratorio.

#### PREPROENKEFALINA A

Le prime endorfine isolate e caratterizzate dai cervelli di maiale, furono la Leucina (Leu) e la Metionina (Met) Enkefalina (33), due pentapeptidi con struttura (H-Tyr-Gly-Phe-Met-OH o Leu-OH) che condividono il residuo aminoacidico 61-65 della beta-lipotropina (B-LPH), un peptide scoperto nell'ipofisi del cammello undici anni prima (34).

Questa osservazione generò confusione circa un possibile ruolo di precursore della B-LPH per la Met-Enk, ma studi immunostochimici hanno attestato la grande differenza nella distribuzione dei due peptidi all'interno del SNC umano. La Met-Enk è soprattutto concentrata a livello del Nucleo Caudato, del Globo Pallido, della Sostanza Nigra e del Putamen con una concentrazione inferiore nella sostanza grigia periacqueduttale, nell'ipotalamo e nell'amigdala, mentre la B-LPH è presente principalmente a livello ipotalamico, ed è assente, invece, nel globo pallido e nello striato (32). Recentemente, analizzando un tessuto di feocromocitoma umano, Comb e coll. (11) hanno descritto la sequenza dell'RNA messaggero che codifica per la Preproenkefalina A, convalidando così la scoperta precedente di enkefaline ad alto peso molecolare presenti nella midollare del surrene, nell'ipofisi e nell'ipotalamo. Inoltre la Leu-Fnk è stata rinvenuta anche in altre zone del cervello connesse con il dolore, come la sostanza gelatinosa del midollo allungato ed il nucleo spinale del trigemino: a questo livello, fibre contenenti Enkefalina coesistono con la sostanza P, convalidando in questo modo l'ipotesi della cotrasmissione. Le Enkefaline sono presenti anche al di fuori del SNC, ad esempio nella midollare del surrene, dove vengono rilasciate sotto stimolazione noradrenergica, nell'intestino e negli organi correlati alla gravidanza, come la placenta, l'amnios ed il corion.

Sia la Leu (57) che la Met-Enk (10) circolano nel plasma umano e nel liquor in minime quantità, in concentrazioni non correlabili con quelle di altri oppioidi.

Non ci sono studi sull'ontogenesi del sistema PREPROENKEFALINA; e nel cervello umano l'Enk è presente in quantità minime dal 16° giorno dello sviluppo embrionale, ma in zone diverse da quelle in cui si è rinvenuta nella vita adulta. Un incremento marcato di Leu e Met-Enk nello striato è stato osservato in ratti nel periodo perinatale ed in quello postnatale, quando al 21° giorno di età si raggiungono i livelli dell'adulto. Questo tipo di aumento è simile a quello della acetilcolina nello striato e della norepinefrina nella corteccia, dove il contenuto di Enk aumenta sette volte dalla nascita al 21° giorno. Le Enkefaline, che si legano preferibilmente ai recettori oppioidi delta, giocano probabilmente un ruolo di neurotrasmettitori o neuromodulatori (particolarmente nelle vie connesse con il dolore). Infatti sono concentrate nei sinaptosomi e rilasciate dai terminali nervosi con processi ionici ( $Ca^{++}$ ,  $K^+$ ) e vengono rapidamente inattivate da una specifica dipeptidasi carbossilica attiva sul legame Gly-Phe.

#### PROOPIOMELANOCORTINA

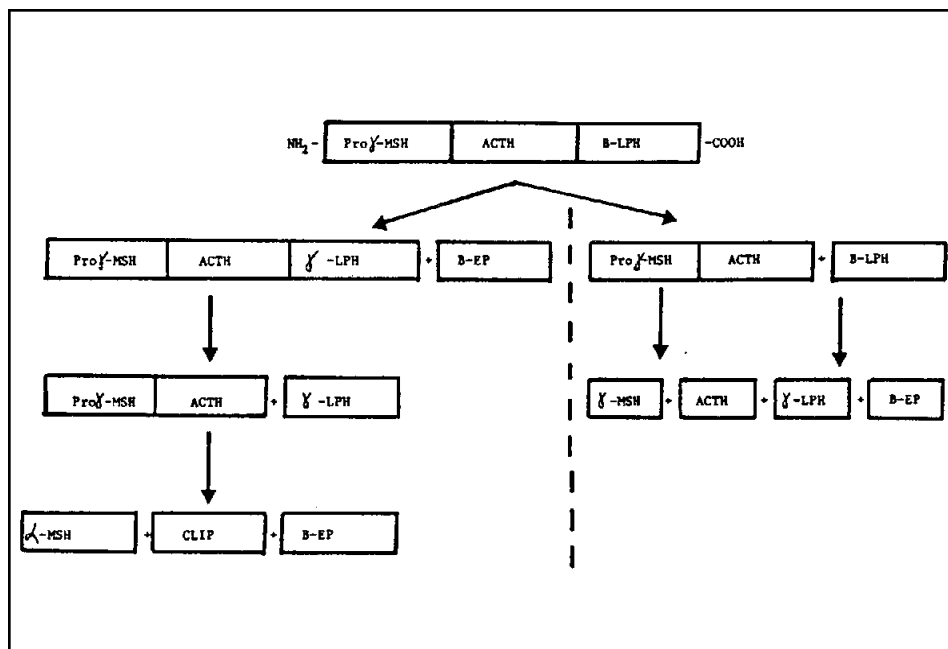
La Proopiomelanocortina (POMC) è una proteina glicosata, 31 K, che contiene nella sua struttura primaria le sequenze aminoacidiche della Lipotropina (B-LPH) nella regione C-terminale, dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) in posizione intermedia e dell'ormone stimolante i melanociti (MSH) nella sua porzione N-terminale (36)

La POMC è presente nel lobo anteriore dell'ipofisi e nelle "cellule epiteliali invasive" trovate nel lobo neurale e che probabilmente rappresentano nell'uomo il vestigiario del lobo neuro-intermedio presente nei mammiferi minori, come i ratti ed i topi.

Vale la pena ricordare che, durante vita fetale, queste cellule costituiscono un lobo intermedio ben definito, provvisto di innervazione e vascolarizzazione autonome (37) che si involge poco dopo la nascita. La POMC è presente anche nel cervello a livello ipotalamico, nell'intestino, nel pancreas, nella placenta, nei tumori ectopici ACTH-secrenti. La POMC viene frammentata, enzimaticamente, attraverso carbossipeptidasi endocellulari specifiche per ottenere i peptidi correlati: questa frammentazione differisce nei vari tipi cellulari come sostenuto dalle differenze del contenuto peptidico nei due lobi ipofisari, l'anteriore e l'intermedio. Nel lobo anteriore la POMC è



seissa una prima volta per Ottenere i'ACTH e la LPH, niente la successiva frammentazione nel lobo intermedio, porta alla presenza dell'  $\gamma$ -MSH (1-13 ACTH) e del CLIP (Corticotropin-Lobe-Intermediate-Pituitary) (18-39 ACTH) da una parte e della B-EP (B-LPH 61-91) e della  $\gamma$ -LPH (1-58 LPH) dall'altra (Fig. 2).



**Figura 2.** Schema di processazione enzimatica della proopiomelanocortina nell'ipofisi anteriore (parte destra) e nel lobo intermedio (parte sinistra) del ratto.

Il quadro è più complicato nell'ipotalamo medio-basale, dove ci sono neuroni positivi per l'ACTH per l'EP e viceversa (1) sostenendo l'ipotesi che nonostante la presenza ubiquitaria della POMC, i prodotti finali potrebbero differire da una popolazione di neuroni ad un'altra. Questo è particolarmente importante se si considera l'effetto di ogni singolo peptide correlato alla POMC, sulle funzioni di integrazione del SNC.

### PREPROENKEFALINA B

La dinorfina (Dy) e i peptidi connessi sono meno noti rispetto alle altre due classi di oppioidi endogeni, le enkefaline ed i peptidi POMC-correlati. La

prima descrizione di un legame oppioide estratto dall'ipofisi di un maiale, che fosse distinta dalla B-EP venne fatta da Goldstein e coll. (31); si trattava di un peptide a 13 amminoacidi, chiamato "dinorfina" per la sua straordinaria potenza nel saggio biologico per le sostanze oppiacee.

Fino ad ora è stato descritto un gran numero di peptidi correlati alla Dv, (cioè Dv-B, 1-32 Dy, alfa e beta neo-endorfine) in vari tessuti cerebrali, ipofisari e periferici e l'esistenza di un precursore contenente tutti questi peptidi, chiamato "Preproenkefalina B" è stata descritta sperimentalmente (53), ma non è ancora stato identificato l'mRNA richiesto per esprimere il gene di tale peptide. Questo precursore, qualitativamente simile alla preproenkefalina A, contiene varie sequenze Leu-Enk.

La Dy 1-17 ed un peptide immunologicamente simile, ma con alto peso molecolare è stato trovato nel cervello umano, nell'ipofisi ed in feocromocitoma; la Dy immunoreattiva è presente anche nel duodeno del maiale, nella midollare surrenale di bovino e nella placenta umana. I peptidi correlati alla Dy sembrano possedere un'affinità più elevata per i sottotipi K dei recettori oppioidi, ma non sono ancora stati riconosciuti i peptidi biologicamente attivi e rimane oscura ancora la trasformazione biochimica di un possibile precursore. Non ci sono prove sulla presenza di immunoreattività Dy-simile nelle strutture fetali.

## LA BETA-ENDORFINA PLASMATICA

### Fisiologia

L'ipofisi rappresenta la sorgente principale della B-EP presente nel distretto circolatorio. Le cellule corticotrope del lobo distale dell'ipofisi sintetizzano la B-EP a partire dalla POMC, il precursore glicoproteico di 31000 Daltons, che contiene nella sua sequela aminoacida anche la B-LPH, l'ACTH ed il  $\beta$ -MSH. Il precursore contenuto all'interno delle vescicole del Golgi viene modificato (acetilazione, glicosilazione, amidazione) in modo tale da fornire quelle proprietà conformazionali alla molecola capaci di influenzare le successive azioni enzimatiche (36).

Un sistema di dipeptidasi e carbossilasi agisce, infatti, sulla POMC a livello di ben precise coppie di amminoacidi basici, prima dei processi di liberazione nello spazio extracellulare di tutti i vari peptidi contenuti nella POMC. Esistono infatti, altri distretti come il lobo intermedio dell'ipofisi, i neuroni del nucleo arcuato dell'ipotalamo, le cellule del fondo gastrico, le cellule del

Leydig ed il corpo luteo, dove il differente corredo enzimatico porta ad una differente rottura del precursore e quindi alla liberazione di peptidi differenti (  $\beta$ -MSH, CLIP, B-EP 1-26, B-EP 1-27). Tali composti non si ritrovano a livello del circolo plasmatico, se non in piccole concentrazioni, e svolgono, probabilmente, un effetto paracrino nei vari distretti in cui vengono sintetizzati. Nel ratto, e nelle altre specie in cui il lobo intermedio dell'ipofisi è un'entità anatomicamente ben distinta, si discute ancora molto sulla partecipazione di questo organo alla B-EP circolante. Nell'uomo, esistono delle cellule della pars intermedia nel corso della vita intrauterina e nella donna gravida, mentre nell'adulto sembrano essere scarsamente rappresentate. In realtà nell'ambito della evoluzione della specie, gli ormoni secreti dal lobo intermedio dell'ipofisi hanno perso gran parte del loro ruolo funzionale, in quanto la loro secrezione si è resa meno importante per la sopravvivenza dell'individuo (ad es.: melanodermia).

La prova definitiva viene dal fatto che quasi tutta la B-EP secreta da tale lobo viene metabolizzata in frammenti più piccoli (1-26, 1-27) ed acetilata, divenendo inattiva dal punto di vista biologico.

Varie dimostrazioni suffragano il concetto che la B-EP plasmatica nell'uomo è quasi tutta di origine anteroipofisaria. I livelli plasmatici di B-EP

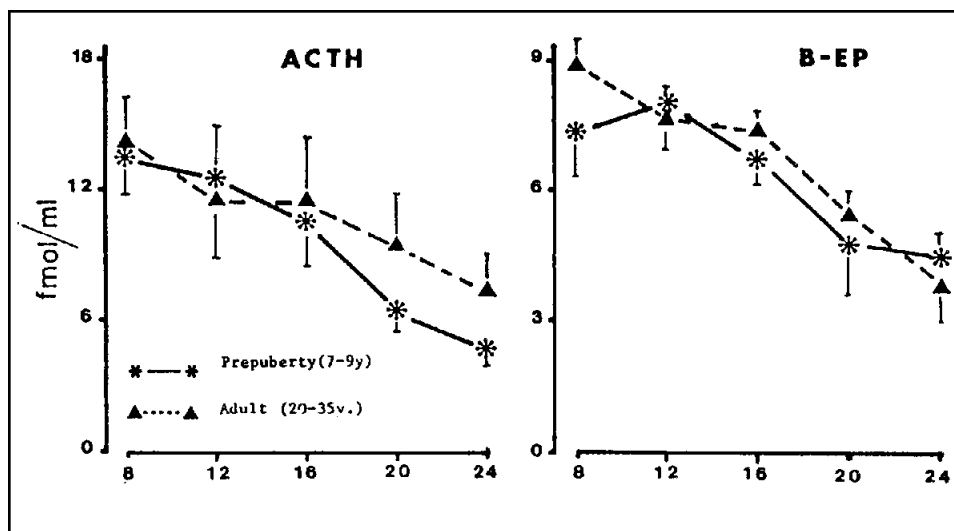


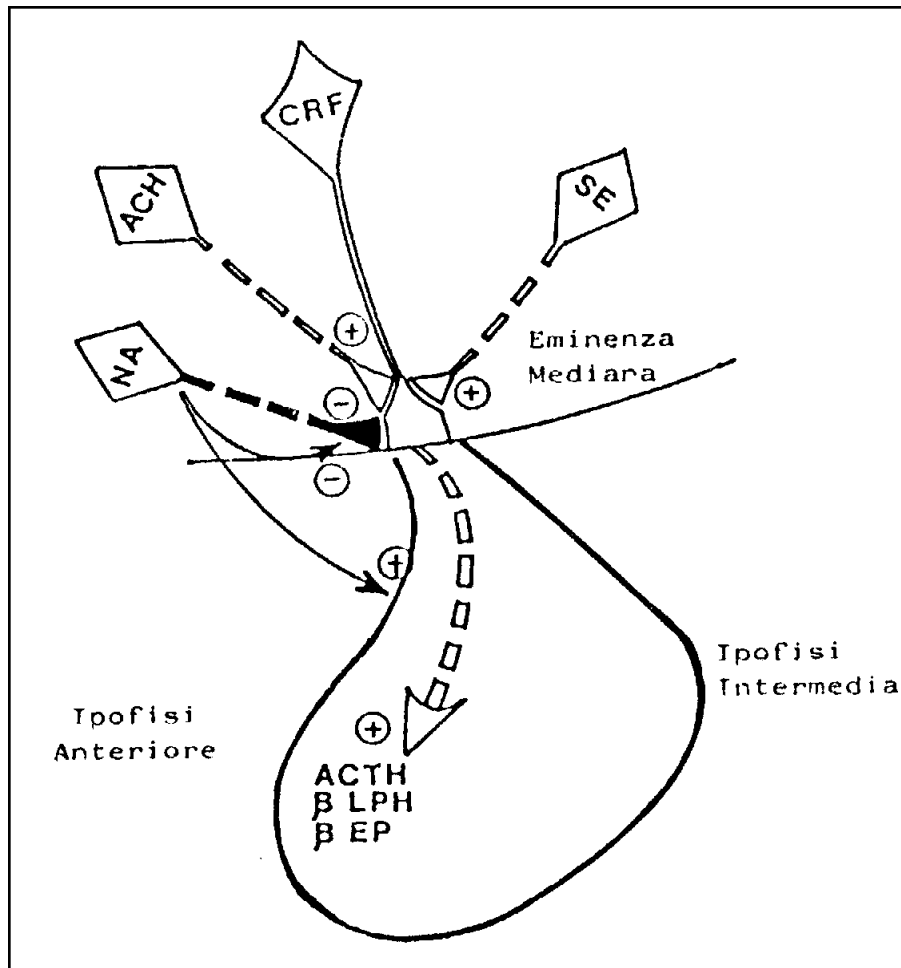
Figura 3. Modificazioni circadiane dei tassi plasmatici di ACTH e B-EP in sette maschi pretuberi (riga continua) ed in otto soggetti adulti (riga tratteggiata).

presentano, infatti, le tipiche variazioni circadiane dell'ACTH, della B-LPH e del cortisolo (46), con il massimo dei valori al mattino ed il minimo alla sera, senza particolari variazioni in rapporto alle fasi del sonno (Fig. 3). Modificando l'assetto dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con la surrenalcetomia o con il blocco della sintesi di cortisolo (test al metirapone 40), la B-EP plasmatica aumenta insieme all'ACTH ed alla B-LPH, così come la somministrazione di des-metazone è capace di ridurre il livelli basali dei vari peptidi correlati alla POMC (Tab. 1).

	<b>ACTH</b>	<b>B-EP</b>
<b>CORTICOTROPHIN-RELEASING-FACT.</b>		
<b>LYS-VASOPRESSIN</b>		
<b>METHYRAPONE</b>		
<b>STRESS (labor)</b>		
<b>INSULIN-INDUCED HYPOGLICEMIA</b>		
<b>DEXAMETHASONE</b>		

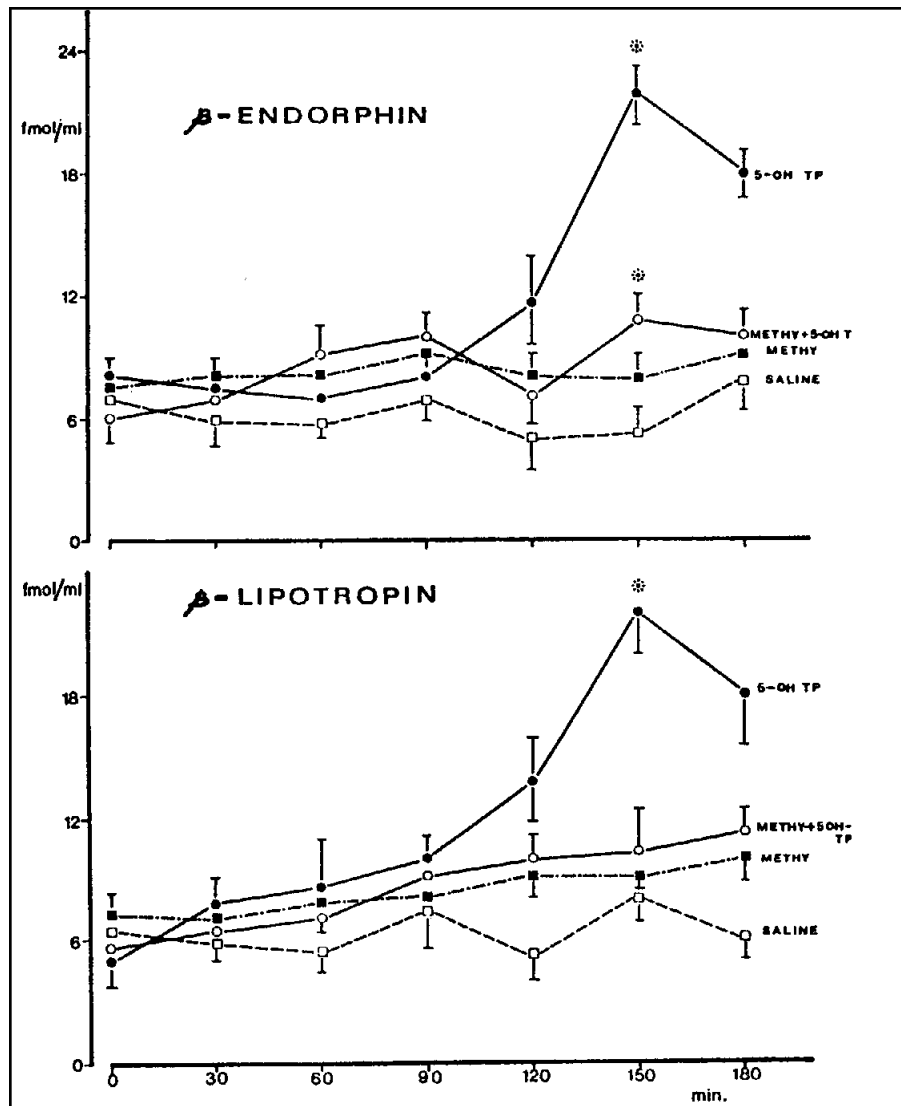
**Tabella 1. Farmaci e situazioni fisiologiche stimolanti la concomitante secrezione a livello plasmatico di B-EP ed ACTH.**

La B-EP è, quindi, da considerare un ormone dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, la cui secrezione è, fondamentalmente, regolata dal corticotrophin-releasing-hormone (CRH), come dimostrato sia in vivo che in vitro, su ipofisi perfuse. I classici neurotrasmettitori modulano la secrezione di B-Endorfina (Fig. 4).



**Figura 4.** Rappresentazione schematica dei sistemi neurotrasmettitoriali regolanti la secrezione ipofisaria dei peptidi derivanti dalla proopiomelanocortina.

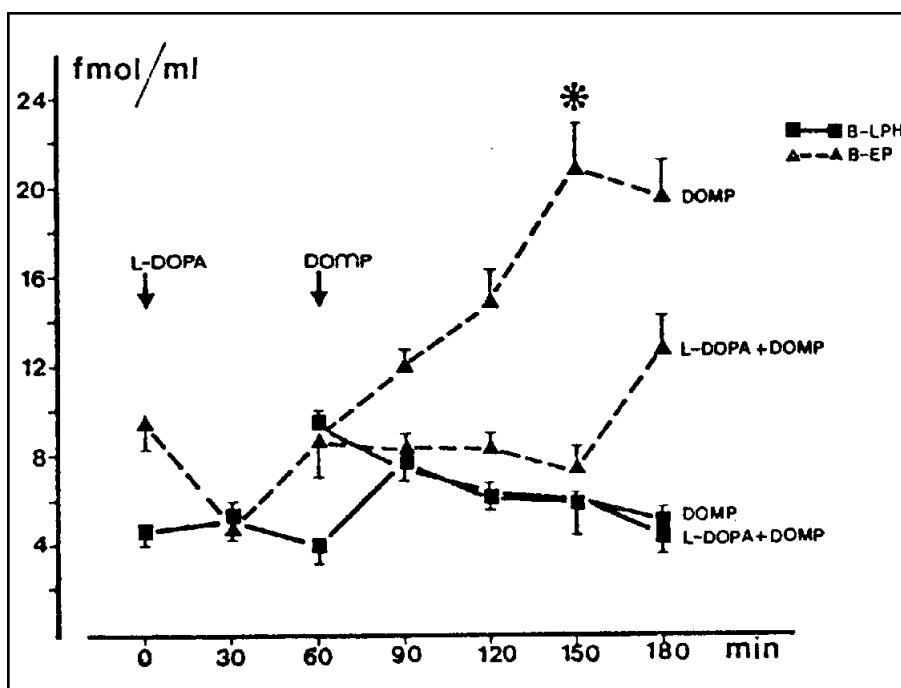
La stimolazione dei recettori colinergici, dopo somministrazione acuta di fisostigmina, un inibitore della colinesterasi, è attiva nell'aumentare i livelli circolanti di B-EP e di peptidi POMC-correlati, probabilmente mediante l'attivazione della liberazione di CRH (52). Allo stesso modo sembra agire il sistema serotoninergico (Fig. 5), aumentando il cui tono endogeno mediante



**Figura 5.** Evidenze della regolazione serotoninergica dei tassi plasmatici della B-endorfina e della B-lipotropina nell'uomo. Il precursore serotoninico 5-idrossitriptofano (5-OH-TP) induce una liberazione plasmatica di entrambi i peptidi che viene bloccata dal pretrattamento con l'antagonista recettoriale metiserghide (Methy).

la somministrazione di L-5-OH-triptofano, un precursore nella biosintesi della serotonina, o di fluoxetin, un inibitore del reuptake della amina centrale, si osserva un aumento dei livelli circolanti di B-EP, B-LPH e cortisolo (47). Un analogo effetto di stimolo sulla secrezione di B-EP hanno i farmaci agonisti dei recettori adrenergici, quali la d-amfetamina e la clonidina (12). Questi tre sistemi neurotrasmettitoriali centrali sembrano nodulare, in senso positivo, la liberazione di CRH e quindi di B-EP, nelle risposte di tipo fasico, ma non in maniera tonica, visto che la somministrazione di farmaci ad azione antagonista non modificano la secrezione di base dell'ormone.

La dopamina (DA) sembra, invece, svolgere un ruolo inibitorio di tipo tonico sulla secrezione di B-EP considerato che, farmaci ad attività antagonista per i recettori DA (metoclopramide, domperidone) stimolano un rilascio della B-EP in circolo (Fig. 6).



**Figura 6.** Evidenza della regolazione dopaminergica dei tassi plasmatici della B-EP e della B-lipotropina nell'uomo. L'antagonista recettoriale domperidone (Domp) induce la liberazione di B-EP che viene prevenuta mediante il precursore dopaminergico levodopa. L'inibizione cronica del sistema dopaminergico sembra non essere operativo sulla B-lipotropina.

Il variare delle concentrazioni di B-EP, in modo concomitante rispetto a quelle dell'ACTH è una costante che caratterizza gli studi sulla regolazione tonica e fasica dell'ormone, quando valutata nel soggetto adulto sano.

D'altro canto, lo studio delle concentrazioni basali di B-EP in soggetto pre-puberi ed in anziani di entrambi i sessi, ha rivelato dei valori inferiori a quelli caratteristici dell'adulto, mentre il fenomeno non si osserva a carico dell'ACTH, i cui valori, invece, rimangono costanti per tutto l'arco della vita (13). (Fig. 7).

Tale osservazione tende a suggerire l'esistenza di differenti fattori che regolano la maturazione del sistema di metabolizzazione enzimatica della POMC.

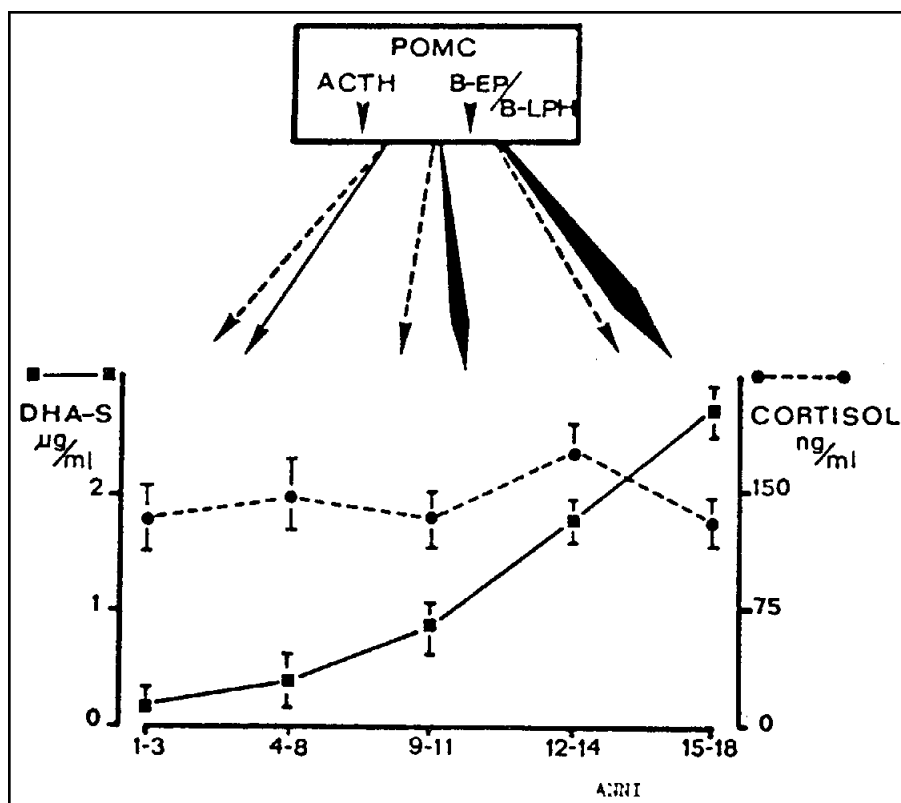


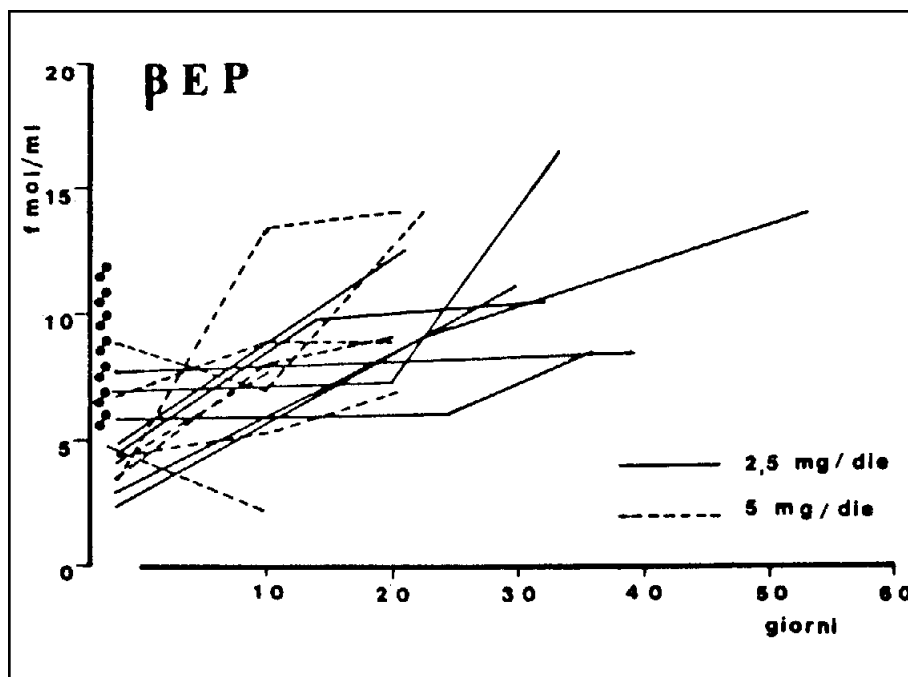
Figura 7. Andamento dei tassi plasmatici di B-EP e B-LP durante la pubertà e la prepubertà. Mentre le concentrazioni ACTH (freccia tratteggiata) rimangono stabili, quelle di peptidi oppioidi (freccia a riga unita) aumentano progressivamente durante la maturazione sessuale, parallelamente alla secrezione surrenalica di deidroandrosterone-solfato (DHA-S, grafico sottostante).



L'ipotesi che tra tali fattori siano da comprendere gli steroidi gonadici, è stata avvalorata da varie evidenze sperimentali e cliniche.

La castrazione chirurgica, sia nel ratto (49a) che nella donna in età fertile (22), riduce le concentrazioni di B-EP circolante, che un adeguato trattamento sostitutivo con estrogeni è in grado di riportare alla norma (Fig. 8).

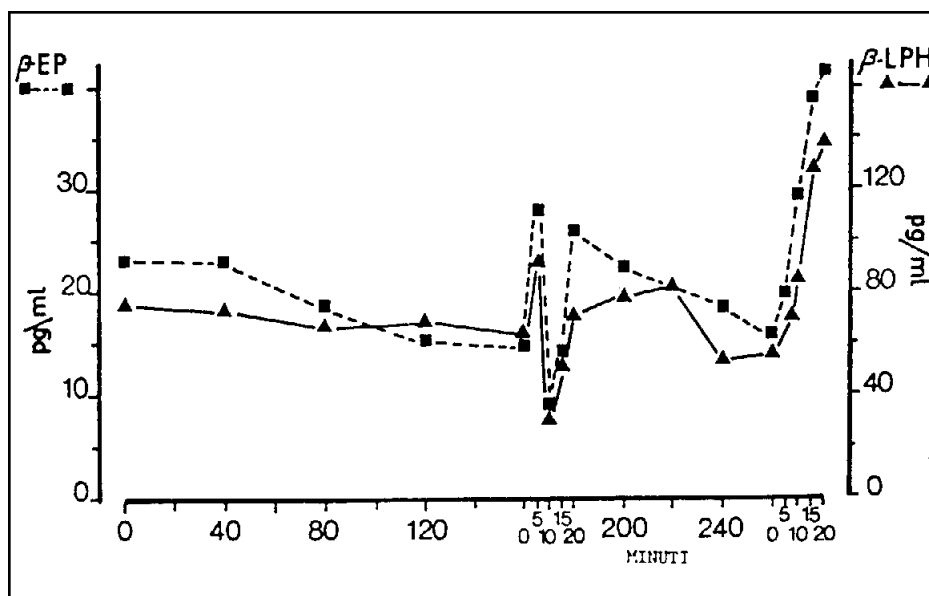
Nella donna adulta, in coincidenza del fenomeno ovulatorio, si osserva costantemente, un picco di B-EP (23). Nella donna in età postmenopausale, un picco di B-EP si osserva in coincidenza con l'inizio delle vampate di calore, un fenomeno neuroendocrino che supera per entità quello che si



**Figura 8.** Effetto della terapia sostitutiva con Tibolone (Org. OD14) sui tassi plasmatici di B-endorfina in pazienti in post-menopausa fisiologica. I punti addossati all'asse delle ascisse rappresentano il range della normalità nella vita fertile.

osserva per i livelli di LH, e che ha fatto supporre un possibile ruolo causale tra incremento della B-EP in circolo e vampata di calore (25) (Fig. 9)

La gravidanza è accompagnata da un incremento delle concentrazioni di B-EP plasmatica (Fig. 10) che dura per tutto l'arco della gestazione (25) e tale aumento, oltre che alla secrezione della placenta e degli annessi (39), va ascritto, come osservato nella ratta, amiche ad un andamento dell'attività biosintetica ipofisaria (49).



**Figura 9.** Variazioni tipiche delle concentrazioni di B-endorfina durante due vampate di calore in una paziente in post-menopausa. La vasodilatazione cutanea, è intervenuta rispettivamente dopo 160 e 260 minuti di osservazione, con aumento immediato dei livelli di B-EP e di B-LPH.

Lo stress rappresenta il momento fondamentale di attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e sia in condizioni fisiologiche (esercizio fisico, vampate di calore, travaglio di parto) che indotto farmacologicamente (ipoglicemia insulinica) esso è accompagnato da un netto aumento dei livelli circolanti di B-EP

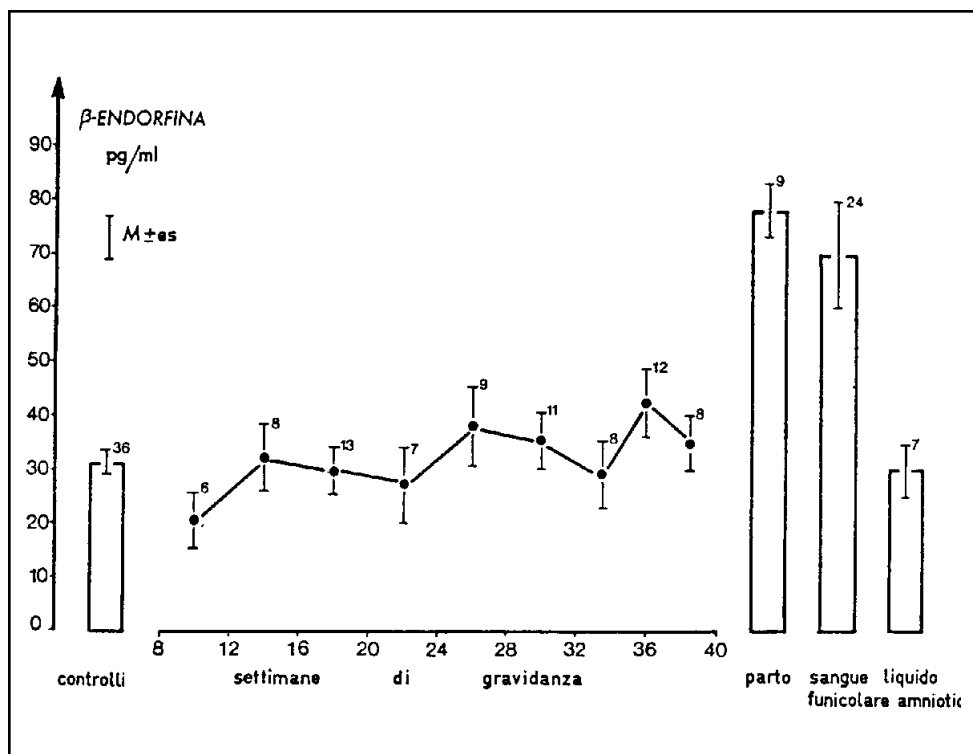
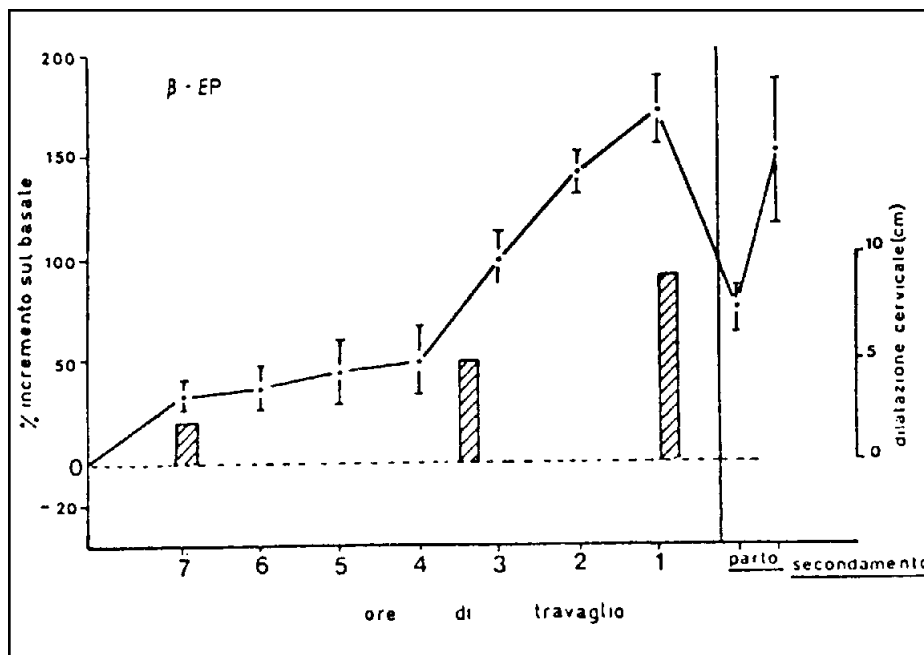


Figura 10. Andamento progressivo dei tassi plasmatici della B-endorfina durante la gravidanza (numeri vicini agli errori standard rappresentano il numero dei casi).

Il travaglio di parto è una condizione in cui i livelli di B-FP circolanti raggiungono concentrazioni molto elevate (Fig. 11), mostrando un picco al momento del parto (14).



**Figura 11. Modificazioni delle concentrazioni di B-endorfina al momento del travaglio e del parto (i valori sono riportati come percentuale di incremento sul valore misurato fuori travaglio). Gli istogrammi rappresentano la dilatazione cervicale.**

Che sia lo stress il fattore attivante tale secrezione passiva, sembra confermato dal fatto che nei casi di parto per taglio cesareo non si osserva alcun tipo di aumento della B-EP, se non nei casi in cui si sia ricorsi all'intervento chirurgico nel corso del travaglio, quando cioè, tutti i meccanismi sono stati attivati (19). Il finalismo dell'aumento, al momento del parto, dei livelli di B-EP sia in circolo che, come visto,

nell'animale, anche nel cervello, sembra essere la modulazione dei meccanismi di regolazione dell'attività analgesica dell'organismo materno, rispetto agli stimoli algici provenienti dal miometrio (29).

Anche nel liquido amniotico si osservano, a tal proposito, elevate concentrazioni di B-EP che variano nel corso della gestazione (28) (Fig. 12), e che sembrano rappresentare un segnale dell'attività feto-placentare, considerato che si riscontrano livelli più alti della norma nei casi di stress fetale al momento della nascita (20).

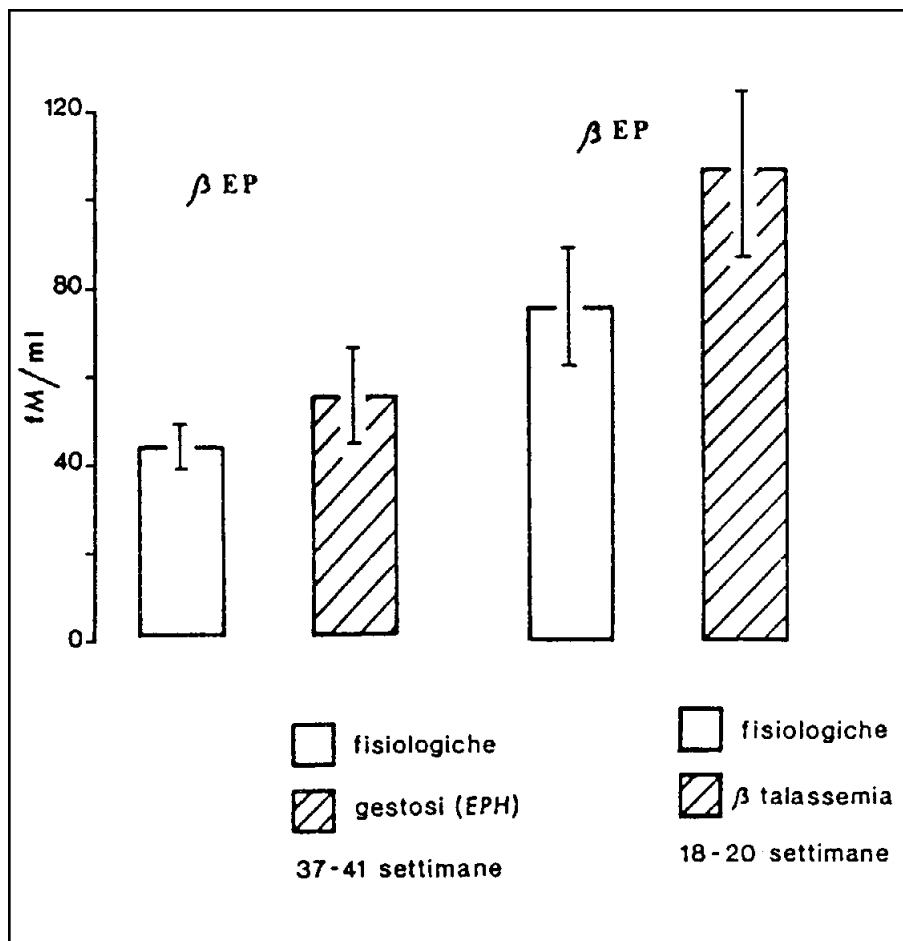
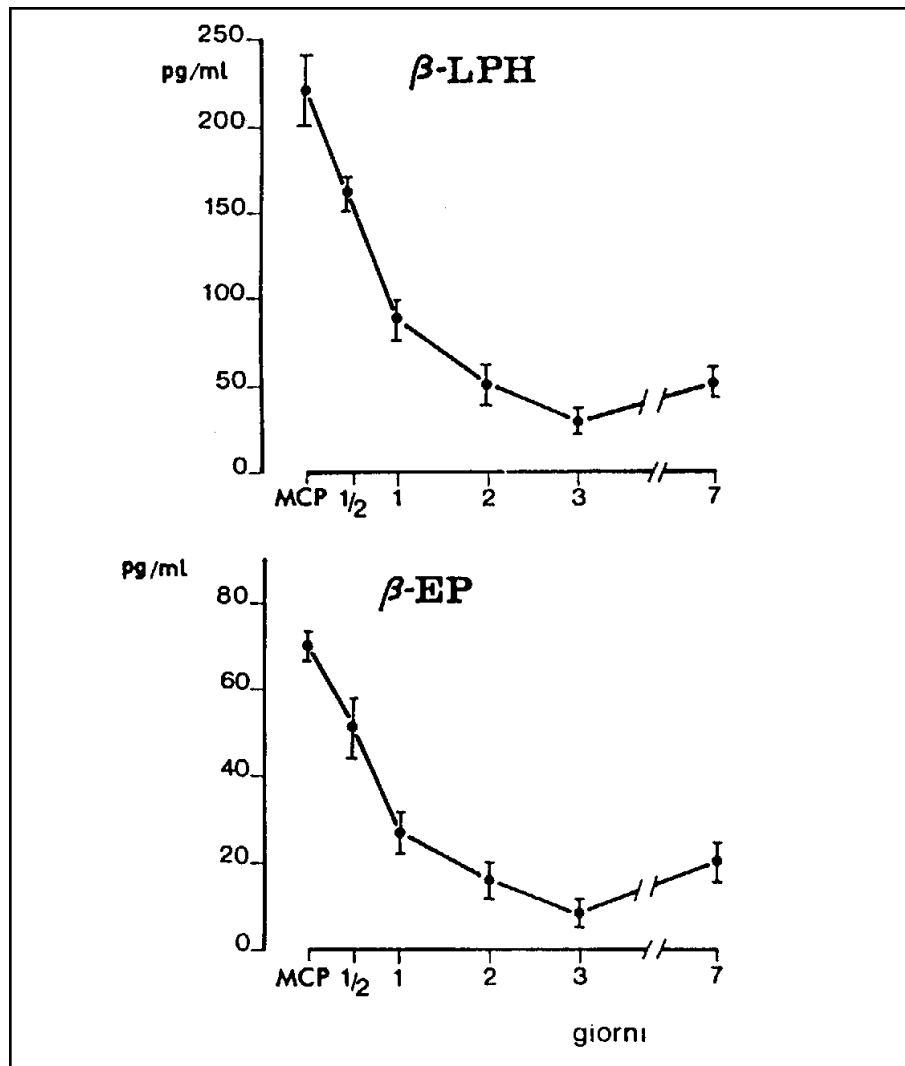


Figura 12. Concentrazione di B-EP nel liquido amniotico al II ed al III trimestre di gestazione (istogrammi aperti). Sono anche riportate le concentrazioni in dodici portatrici di Beta-talassemia ed in otto pazienti in EPH gestosi.

Che il neonato sia attivo nel liberare in circolo la B-EP lo dimostrano anche gli elevati livelli dell'ormone nelle prime 6-12 ore di vita (14) (Fig. 13), feno-



**Figura 13. Andamento dei tassi plasmatici di B-EP e della lipotropina nei primi giorni di vita di otto neonati sani.**

meno che dura anche fino alle 24 ore nei neonati da taglio cesareo, indicando un ruolo nella BP-E non solo al momento del parto, ma anche nelle fasi di adattamento postnatale. Nell'arco della prima settimana di vita, i valori di B-EP circolante si riportano a dei livelli che rimarranno tali fino alle tappe che precedono l'inizio della maturazione sessuale (3,27).

### PATOLOGIE ENDOCRINO-METABOLICHE

Facendo parte dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ed essendo prodotta nelle stesse cellule che producono l'ACTH, è venuta immediata l'evidenza di elevati livelli di B-EP nel morbo di Cushing, nella sindrome di Nelson e nel morbo di Addison (38). Parimenti sono state descritte forme di tumori in sede ectopica produttori B-EP, che nella maggioranza dei casi, ma non sempre, si associano alla produzione di ACTH.

La presenza di tumori ipofisari i cui viene secreta la sola B-EP, è stata descritta in un solo caso, anche se vi sono autori che segnalano una discreta incidenza di tumori a partenza dalle cellule intermedio-simili che producono prevalentemente B-EP.

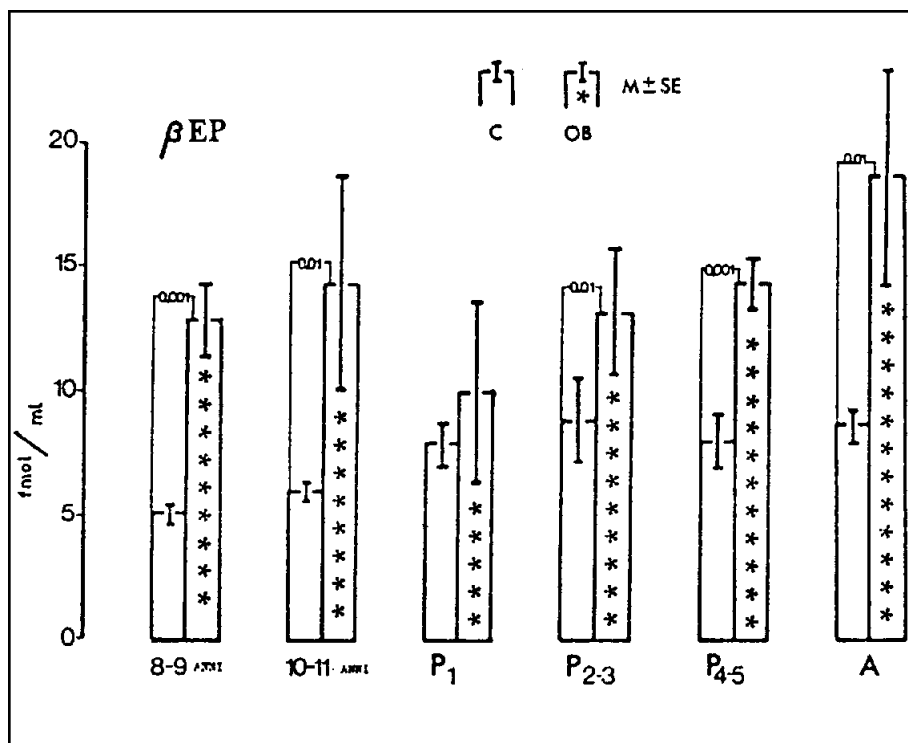


Figura 14. Iperendorfinemia in pazienti obesi in età prepubere, pubere e adulta. Ogni gruppo di pazienti (istogrammi asteriscati) è confrontato con un gruppo di controllo normopeso (istogrammi aperti) ed i numeri fra gli istogrammi rappresentano la significatività statistica valutata con l'analisi della varianza ad una via.

Anche nei quadri di iperattivazione funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisurrene, quali l'obesità (37) (Fig. 15S) e l'iperandrogenismo (3(1)), si riscontrano livelli di B-EP elevati in condizioni di base. Nei soggetti affetti da obesità essenziale, i tassi di B-EP sono fino a cinque volte superiori alla norma, non mostrano una circadianità e vengono modificati solo parzialmente dalla somministrazione di metirapone o di desametazione, mentre la risposta all'ipoglicemia insulinica viene mantenuta (7). La stessa osservazione vale anche per le obesità insorte in epoca infantile, sia in età prepubere che pubere, che sono caratterizzate da elevati livelli di B-EP.

Il dato assume un rilievo patogenico in quanto molte osservazioni sperimentali indicano un effetto positivo della B-EP sull'assunzione di cibo, mentre l'effetto inverso si ha utilizzando il naloxone, antagonista dei recettori oppiacei. In realtà alcune osservazioni indicano che i livelli di B-EP sono nettamente più elevati di quanto non lo siano i livelli di ACTH, indicando un'eccessiva metabolizzazione della POMC a B-EP, quale fattore caratteristico che induce all'iperfagia.

Nei ratti geneticamente obesi si sono, in tal modo, evidenziate delle ipofisi a contenuto nettamente più elevato di B-EP. rispetto alle popolazioni di controllo, suffragando l'ipotesi di un'iperendorfinemia come fattore scatenante l'obesità, anche se non si può escludere che ciò sia solo un epifenomeno di anomalie metaboliche presenti a livello centrale. Anche nei quadri di iperandrogenismo, con o senza sindrome dell'ovaio policistico, si hanno livelli elevati di B-EP in circolo, associati a quelli di ACTH nel quadro di una iperattività dell'asse (59).

## **PATOLOGIE NEURO-PSICHIATRICHE**

Gli spiccati effetti che la B-EP ha sul tono dell'umore e sul comportamento (39), hanno indotto una serie di studi a valutare i livelli circolanti dell'ormone, in pazienti affetti da patologie psichiatriche (Fig. 5).

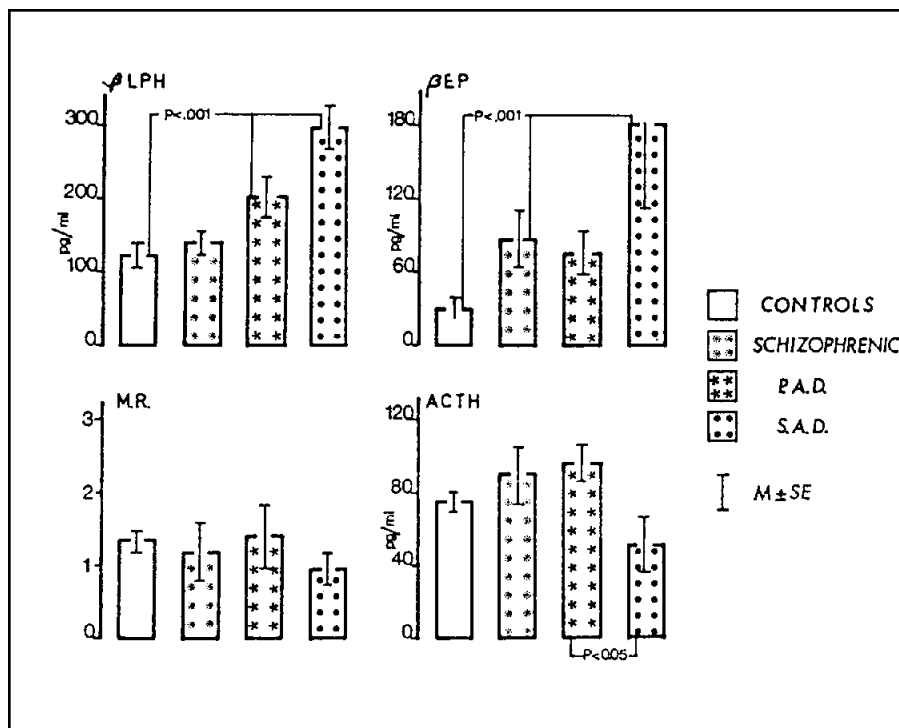
Sia negli schizofrenici che nei depressi, primari o secondari, i livelli circolanti di B-EP risultano significativamente più elevati della norma (5), con una spiccata tendenza, nelle depressioni secondarie, ad una dissociazione con i tassi della ACTH. Le dissociazioni B-EP/ACTH sono evidenti sia in condizioni di base, nell'ambito delle variazioni circadiane, che dopo stimolazione o inibizione farmacologica della secrezione ipofisaria, suggerendo anche in questa patologia un possibile ruolo della iperproduzione endorfinica o almeno in quanto marker dell'alterata neurotrasmissione centrale. La correlazione tra la riduzione dei livelli di B-EP ed il miglioramento della



sintomatologia clinica dopo terapia con desimipramina, un farmaco ad attività adrenergica, osservata in un gruppo di pazienti con depressione secondaria, ben si accorda con entrambe tali possibilità.

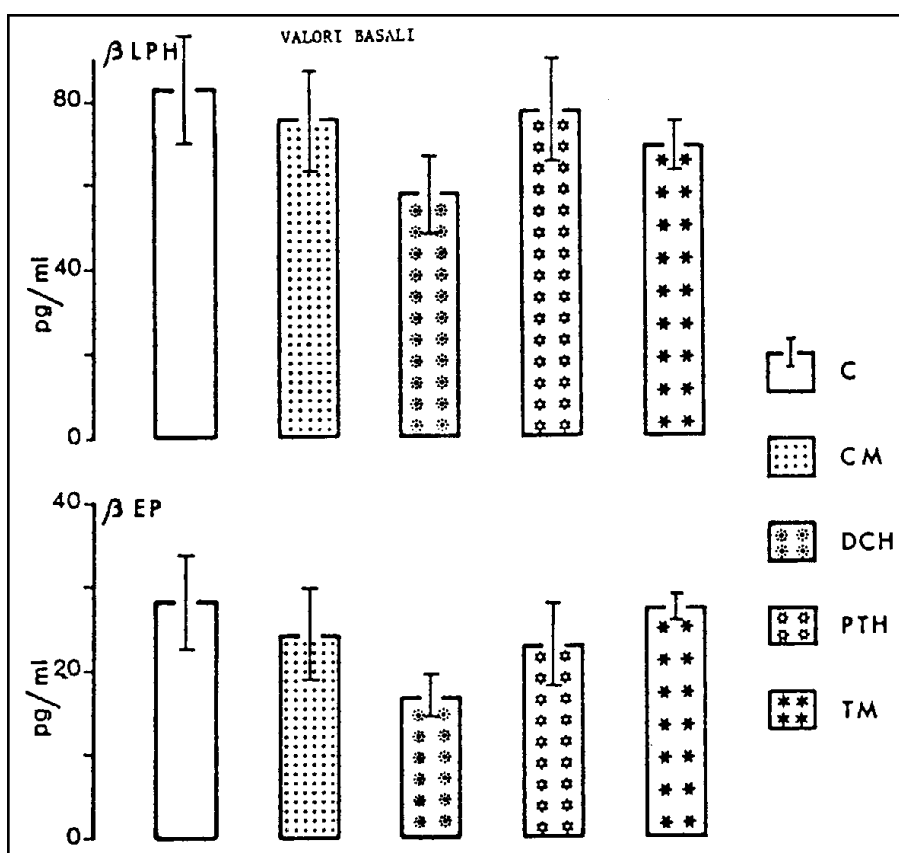
Infine, l'evidenza di un'anomala risposta incretoria di B-EP dopo somministrazione di TRH o LHRH, supporta un alterato controllo neuroendocrino della secrezione di B-EP nei soggetti con depressione endogena.

Il dolore cronico è un'altra condizione che sembra essere accompagnata da grosse modificazioni dei livelli circolanti di B-EP (16), e che questa abbia un potente effetto analgesico è stato ampiamente dimostrato così come il suo ruolo nella modulazione della soglia del dolore (17).



**Figura 15. Evidenza della regolazione serotoninergica dei tassi plasmatici della B-endorfina e della B-lipotropina nell'uomo. Il precursore serotoninico 5- idrossitriptofano (5-OH- TP) induce una liberazione plasmatica di entrambi i peptidi che viene bloccata dal pretrattamento con l'antagonista recettoriale metiserghide (Methy). Quest'ultima risulta inefficace per sè.**

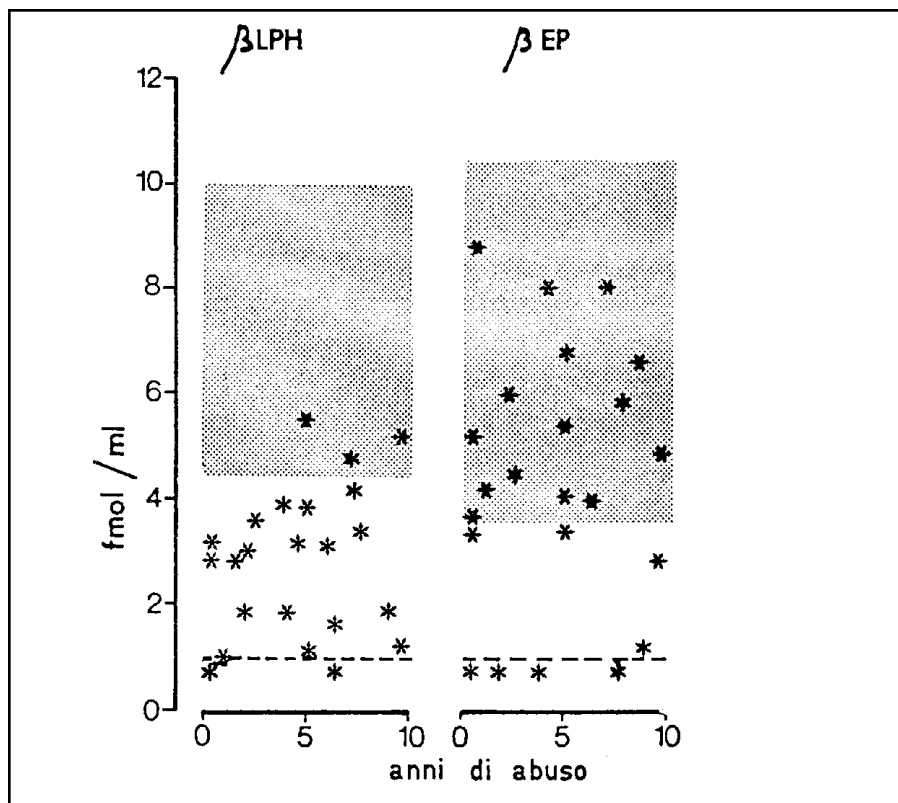
La cefalea cronica è il modello più studiato ed è caratterizzato da livelli plasmatici di B-EP (Fig. 16) nettamente inferiori a quelli di soggetti di controllo (16), ciò può derivare da un probabile effetto di esaurimento delle capacità di sintesi dell'ormone o da una predisposizione ad avere meno B-EP. La B-EP plasmatica aumenta a seguito di tecniche antalgiche (agopuntura, elettrostimolazione transcutanea) (43) o di stimolazioni farmacologiche (analgesici non steroidei).



**Figura 16.** Tassi plasmatici basali di B-EP e di B-lipotropina in pazienti affetti da dolore cefalico. Valori più bassi e significativamente diversi dai controlli (istogramma aperto) sono stati ricostruiti in undici pazienti affette da cefalea cronica quotidiana (DCH), mentre i dodici sofferenti di emicrania cronica (CM), i sette affetti da cefalea post-traumatica (PTM) ed i cinque affetti da nevralgia del trigemino (TM), non hanno mostrato variazioni significative.

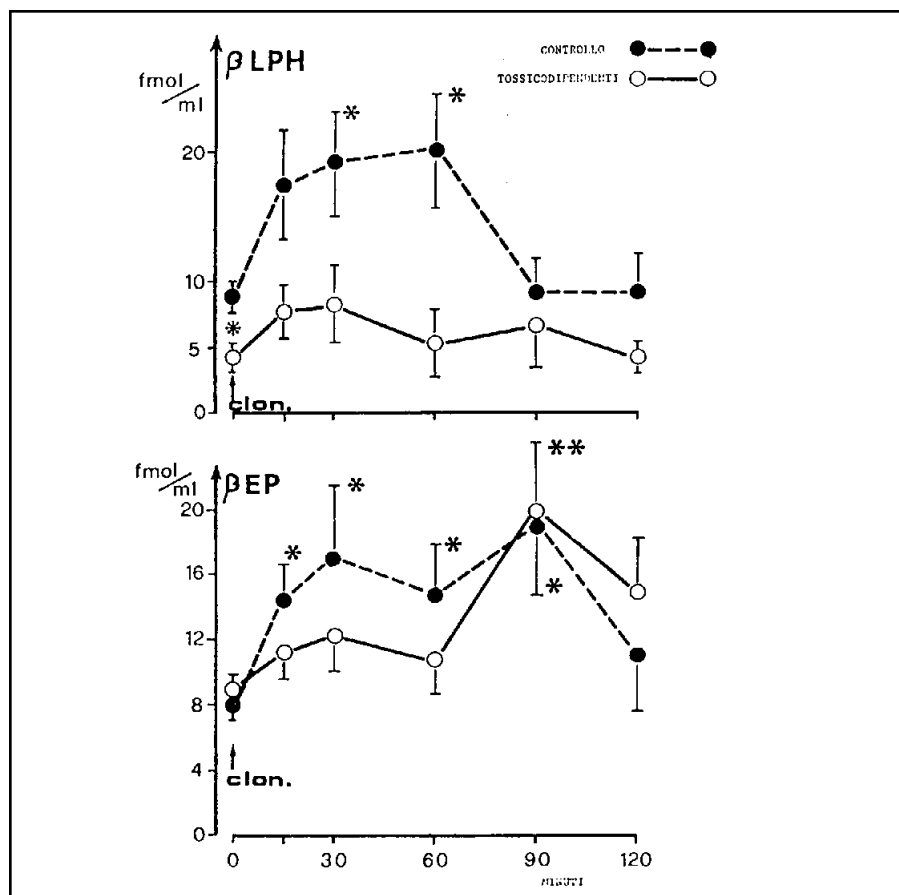
Il sistema di regolazione della B-EP circolante appare nettamente alterato nella sua funzione, nel paziente affetto da dolore cronico mentre è sempre attivo nei casi di dolore da trauma o episodico, mostrando delle significative riduzioni sino al momento della crisi algica. Anche in questo caso è ancora in discussione quanto tali valutazioni siano indice di un'alterazione patogenetica, e non quanto invece rappresentativo un indice di ciò che avviene nel sistema nervoso centrale al sistema endorfinico.

Alcuni Autori hanno suggerito un paragone tra la patogenesi del dolore ed i meccanismi biologici che stanno alla base della crisi di astinenza nel soggetto dipendente da oppiacei. In realtà i livelli circolanti di B-EP in tali soggetti sembrano essere diminuiti, così come quelli di ACTH e B-LPH indicando la presenza di un effetto inibitorio degli oppiacei esogeni sulla biosintesi e secrezione della POMC (12, 15) (Fig. 17).



**Figura 17.** Valori basali di B-EP e di B-lipotropina valutati in tossicodipendenti da oppiacei in funzione degli anni di abuso. L'area rappresenta il range dei valori normali e la linea tratteggiata i limiti di sensibilità del metodo.

Nella sindrome di astinenza, al contrario, si osserva un netto incremento dei livelli di B-EP, un fenomeno che si osserva anche dopo somministrazione di clonidina (Fig. 18) e nel corso della crisi da etilismo acuto.

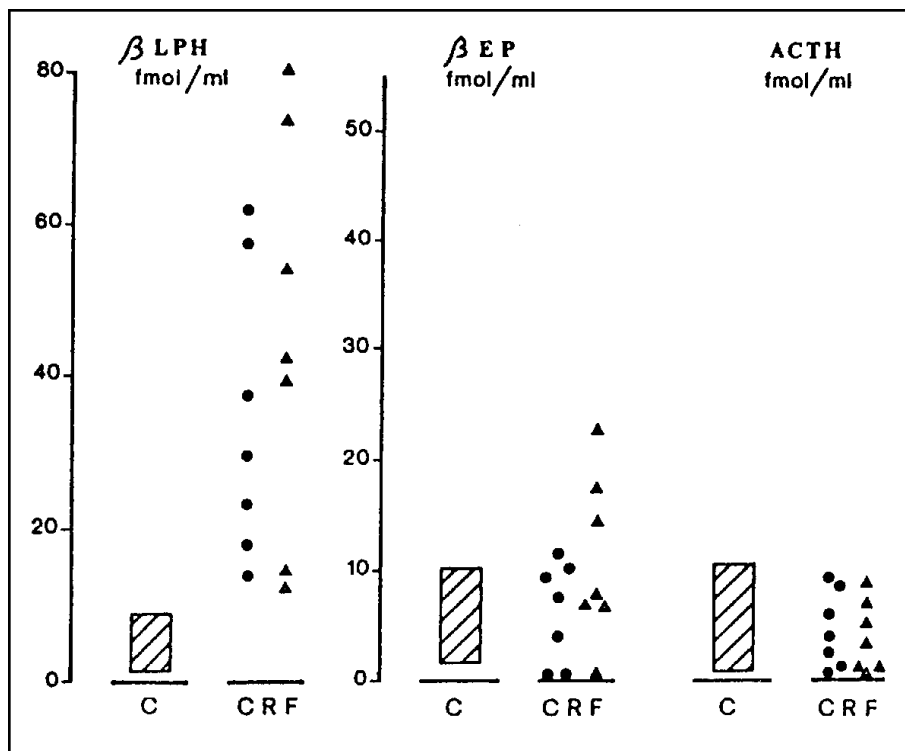


**Figura 18.** Riporta le variazioni dei tassi plasmatici della B-endorfina e della b-lipotropina alla stimolazione endovena di 0,075 mg. di clonidina in sei controlli ed in dieci tossicodipendenti da oppiacei.

Tutto ciò ancora una volta collega un fenotipo comportamentale, regolato nel SNC con delle modificazioni della B-EP a livello plasmatico. Molte evidenze sperimentali indicano, in tal senso, la presenza di un sistema di microcircolazione ipotalamo-ipofisi con direzione di flusso invertita dalla periferia verso il centro, tale per cui si ipotizzano degli effetti centrali degli ormoni ipofisari (44).

### PATOLOGIE SISTEMICHE

I livelli plasmatici di B-EP risultano alterati in varie patologie di organo, secondo meccanismi differenti che alterano la sintesi o la metabolizzazione dell'ormone. I pazienti affetti da cirrosi epatica, infatti, mostrano dei livelli molto ridotti di B-EP circolante, probabilmente da riferire alle alterazioni del sistema dopominergico o GABAergico tipiche di queste pazienti (55).



**Figura 19.** Valori plasmatici della B-lipotropina e della B-endorfina ed ACTH in sette maschi (pallino pieno) ed in sette femmine (triangoli) affette da insufficienza renale cronica confrontati con i controlli sani (istogrammi).

Al contrario nei pazienti affetti da nefropatia cronica, i livelli di base della B-LPH si ritrovano molto elevati, a suffragare un'alterazione dei meccanismi di metabolismo renale dell'ormone (2) (Fig. 19).

Il diabete è una patologia che ha chiamato in causa un'alterazione dei livelli di oppioidi endogeni, sulla base di diverse evidenze sperimentali. Il fatto che

la B-EP sia capace di aumentare i livelli circolanti di insulina dell'uomo (50), e che il naloxone blocchi le vampate di calore indotte da clopramide ed alcool, ha indotto a suggerire una patogenesi oppioide del diabete. I livelli di B-EP non sono risultati, comunque, alterati in una popolazione di diabetici ben compensati, ma ciò non esclude che un qualche ruolo essa possa giocare.

Un settore che molto interessa, infine, è quello del ruolo degli oppioidi sulla risposta immunitaria. La presenza dei recettori oppiacei e di B-EP nei linfociti, l'effetto che essa ha sulla proliferazione di linfociti T, nella maturazione delle cellule killer e sulla crescita dei tumori, sembrano suggerire un coinvolgimento importante della B-EP sulla omeostasi immunitaria (35).

## LA $\beta$ -ENDORFINA NEL LIQUIDO CEFALORACHIDIANO

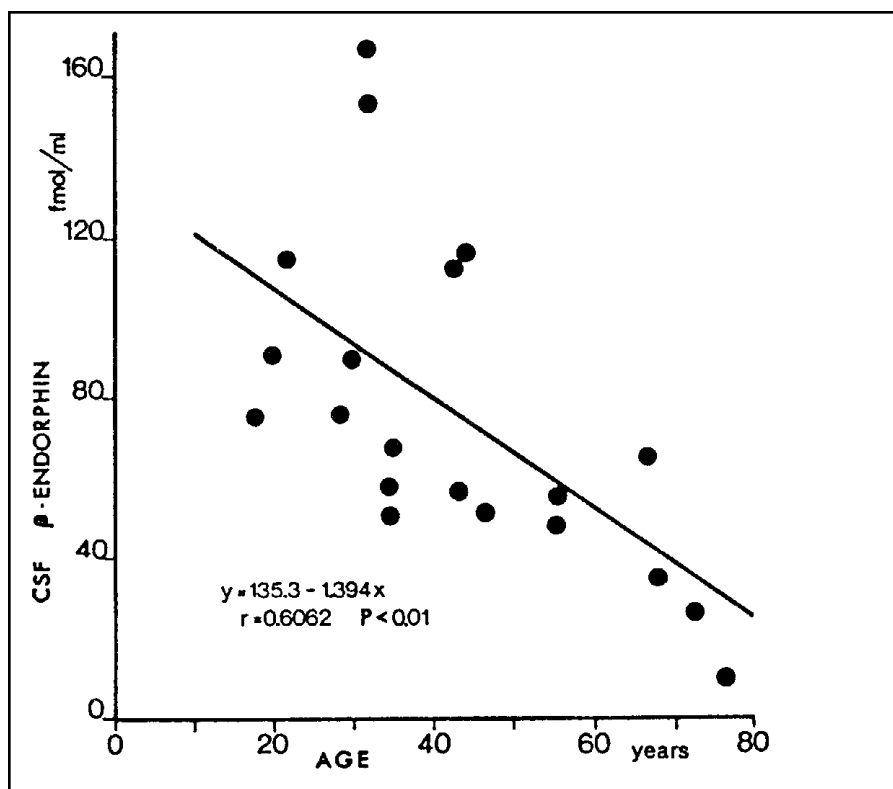
Il compartimento liquorale è molto meno conosciuto di quello plasmatico benché possa rappresentare una notevole fonte di informazioni "in vivo" circa il contenuto "centrale" dei neuropeptidi. Nelle aree del Sistema Nervoso Centrale fin qui studiate (ipotalamo, sistema limbico, etc..) la B-EP sembra essere il peptide oppioide maggiormente presente, mentre sono state trovate solo scarse quantità di B-LPH. Oltre alla B-EP 1-31, le membrane sinaptosomiali possiedono attività enzimatiche capaci di frazionare la B-EP in  $\beta$ -EP (I-I6EP),  $\beta$ -EP (I-I7EP) e nei loro derivati privi di Tyrosina in posizione 1 (2-16 des Tyr  $\beta$ -EP e 2-17 des-Tyr  $\beta$ -EP) (6).

I livelli liquorali di B-EP riportati dai vari gruppi di ricerca, mostrano delle notevoli variazioni in funzione della metodologia impiegata (13,40). Tutti, però, concordano nel ritenere che le concentrazioni di B-EP sono più elevate di quelle della B-LPH, oltre ad osservare che entrambi i peptidi hanno tassi più elevati rispetto a quelli del compartimento plasmatico. Le possibilità di scambio fra i due compartimenti, ferma restando l'integrità della barriera ematoencefalica, sembrano piuttosto ridotte.

Infatti, l'ipofisectomia (56) ed il trattamento cronico con glucocorticoidi (40) che riducono i tassi plasmatici di B-EP per oltre il 90% non hanno nessuna influenza sui livelli liquorali dell'ormone. D'altro canto l'infusione endovenosa di B-EP ha modificato in modo rilevante le concentrazioni liquorali del peptide (28). I meccanismi che regolano i livelli di B-EP a livello liquorale sono ancora del tutto sconosciuti, ma l'incremento osservato dopo stimolazione elettrica del grigio periacqueduttale (54) e la concomitante riduzione dei contenuti tissutali del peptide nel talamo e nell'ipotalamo, suggerisce la depletazione di questi organi nello spazio extracellulare, mettendo in stretto rapporto le concentrazioni liquorali con i contenuti cerebrali dell'oppioide.

### VARIAZIONI FISILOGICHE DELLA B-EP LIQUORALE

Nei soggetti normali di entrambi i sessi, le concentrazioni di B-EP nel liquor mostrano delle significative variazioni in rapporto all'età: i valori più elevati si riscontrano fra i 18 ed i 44 anni, mentre oltre i 45 esiste una progressiva riduzione dei livelli di B-EP che mostrano una correlazione lineare inversa con l'età (Fig 2 U) (13). Al contrario di quanto avviene nel plasma, non sono state documentate variazioni dei tassi liquorali di B-EP; l'incremento della sensibilità agli stimoli nocicettivi presente nelle ore serali non è quindi legata agli oppioidi, ma può venir messa in correlazione al parallelo aumento del tono serotoninergico.



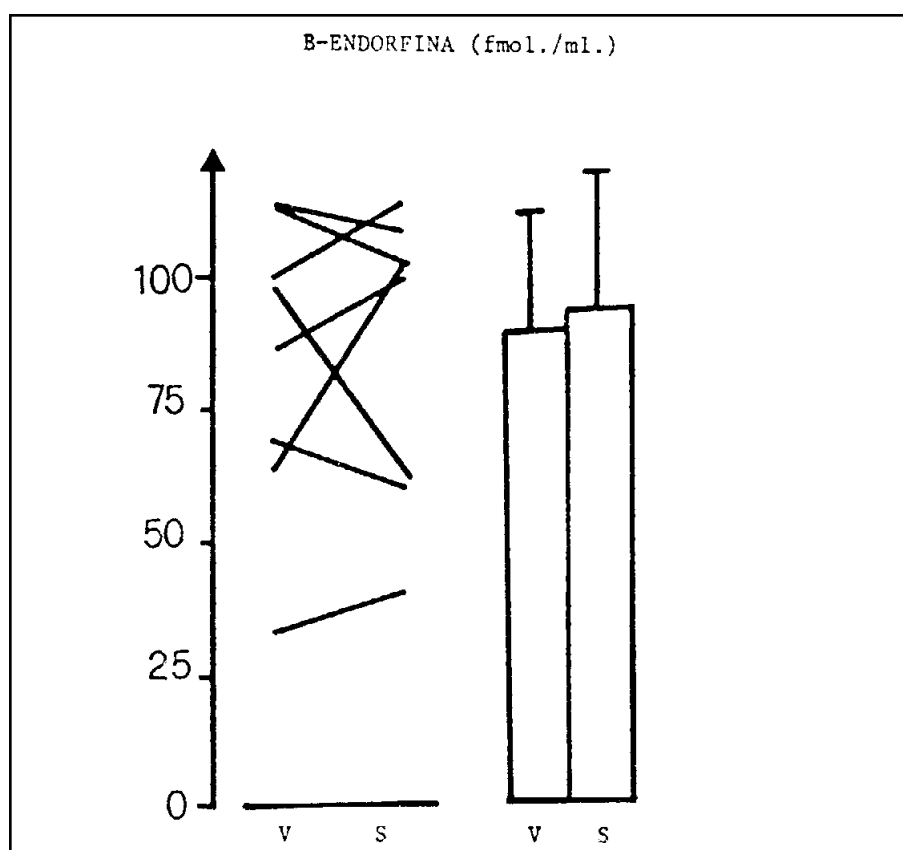
**Figura 20.** Correlazione inversa tra i livelli liquorali di B-endorfine e l'età dei pazienti. La retta rappresenta la regressione lineare tra i due parametri.

L'emivita liquorale della B-EP è decisamente superiore a quella plasmatica e quindi la velocità di scomparsa del peptide è rallentata: ciò è dovuto a fattori metabolici ed in parte anche alle caratteristiche dinamiche della circolazione

liquorale. Per ogni sostanza si possono quindi venire a formare dei gradienti di concentrazione che variano ai differenti livelli del rachide (lombare, cervicale, cisterna magna, ventricoli).

Se così fosse le concentrazioni misurate a livello del liquor lombare potrebbero essere diverse da quelle presenti nel liquor ventricolare e quindi invalidare l'ipotesi di lavoro per cui le concentrazioni liquorali di B-EP sono correlate ai contenuti "centrali" dell'ormone.

Pertanto in pazienti sottoposti a trapanazione cranica abbiamo prelevato dei campioni di liquor simultaneamente dai ventricoli e, mediante puntura spinale, nel secondo spazio lombare.



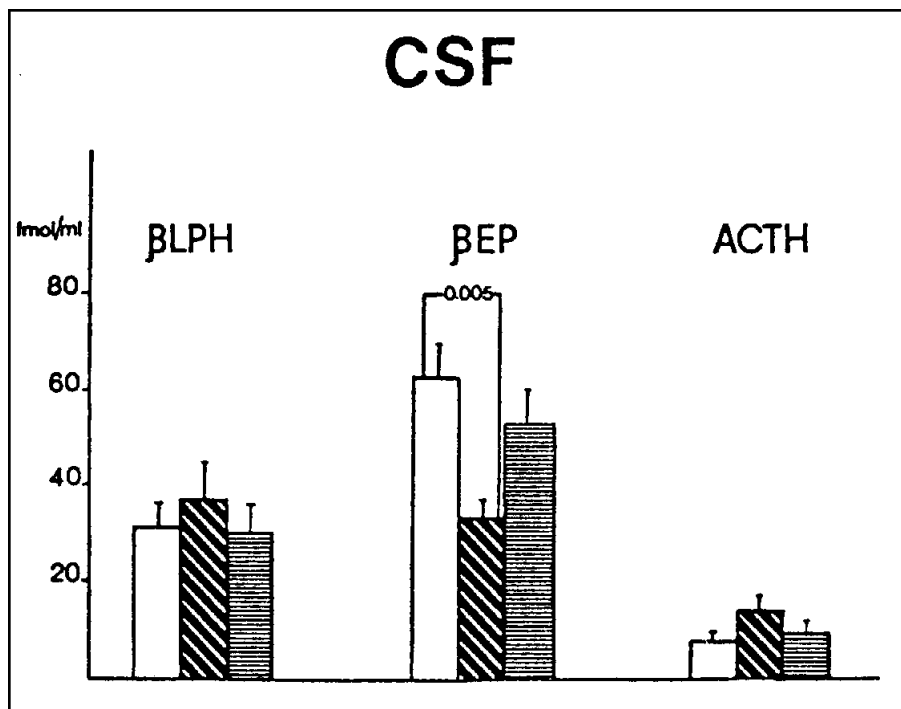
**Figura 21.** Concentrazioni liquorali di B-endorfina in campioni raccolti simultaneamente a livello ventricolare (V) e del secondo spazio lombare (S). Gli istogrammi rappresentano la media più o meno la deviazione standard (DS)



I risultati (Fig. 21) indicano che le concentrazioni medie di B-FP sono simili nei due distretti e che non esiste un gradiente, come invece precedentemente dimostrato per l'albumina e le Ig G.

#### MALATTIE DEGENERATIVE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

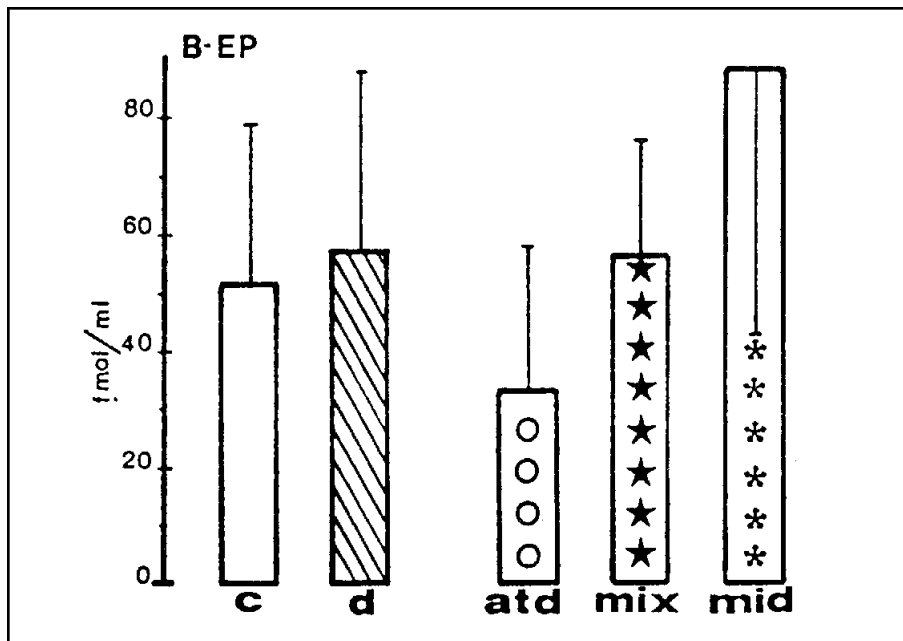
Per comprendere i significati fisiologici e la regolazione degli oppioidi a livello del SNC, sono state studiate le concentrazioni liquorali di B-EP in quelle patologie caratterizzate da deficit selettivi e molto ben conosciuti di neurotrasmettitori. Nel morbo di Parkinson (Fig. 22), caratterizzato da una drammatica riduzione della dopamina a livello nigro-striatale, la B-EP liquorale è risultata significativamente ridotta (42) rispetto ai soggetti di controllo sani.



**Figura 22.** Concentrazioni liquorali di B-lipotropina, B-endorfina ed ACTH in pazienti affetti da morbo di parkinson fuori terapia (istogramma a righe oblique) ed in terapia con levodopa (istogrammi a righe orizzontali) confrontati con i controlli sani.

Il legame fra sistema dopaminergico e B-FP viene ulteriormente rinforzato dall'osservazione che nei pazienti trattati con L-DOPA le concentrazioni del peptide nostrano valori più elevati rientranti nel range della normalità.

Nel caso della malattia di Parkinson, inoltre, il deficit endorfinergico sembra un dato specifico, poiché non coinvolge gli altri due peptidi originali dal comune precursore, ACFH e B-LPH



**Figura 23.** Concentrazioni dliquorali di B-endorfina in sedici controlli (C) ed in dodici pazienti affetti da demenza senile (D). Nella parte destra della figura sono riportate le concentrazioni in funzione dell'etiopatogenesi della demenza tipo "Alzheimer" (ATD) mostrano livelli significativamente ridotti rispetto ai controlli, mentre quelli con demenza multifattoriale (Mid) e quelli ad etiopatogenesi mista vascolare e degenerativa (mix) presentano valori simili ai controlli.

Nella demenza presenile (malattia di Alzheimer) (Fig. 23). invece tutti e tre i peptidi mostrano una riduzione molto significativa delle concentrazioni liquorali con particolare rilevanza a carico dell'ACTH, i cui livelli sono risultati patologicamente diminuiti anche nei casi di deficit cognitivi dovuti a disturbi vascolari quale la demenza multiinfartuale. In questi pazienti i tassi liquorali di B-EP (18) sono risultati nella norma dimostrando una volta di più lo stretto rapporto esistente fra neurotrasmettitori classici (nel caso della malattia di Alzheimer, il deficit è a carico del sistema colinergico) e neuropeptidi.

## NOCIPATIE

Varie aree del SNC soprattutto quelle coinvolte sul trasporto e, nell'integrazione degli stimoli nocicettivi, contengono recettori per i peptidi oppioidi ed è quindi logico pensare che il contenuto endogeno di agonisti per i suddetti recettori possa mediare le sensazioni di "stimolo algogeno" condizionando la risposta comportamentale.

Questa ipotesi ha trovato riscontro in un gruppo di pazienti affetti da emicrania comune (dolore accessuale, ricorrente, intervallato da stato di benessere) e da cefalea cronica quotidiana (dolore continuo, cronico, con picchi di esacerbazione) i cui tassi di B-EP liquorale sono risultati tanto più ridotti quanto più la sintomatologia algica era accentuata (26) (Fig. 24).

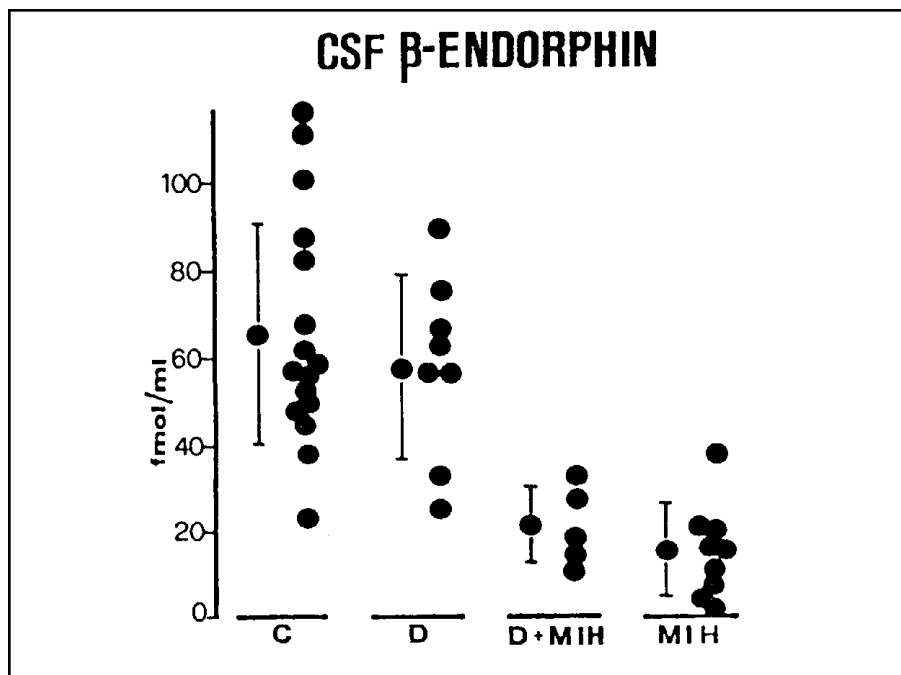


Figura 24. Tassi liquorali di B-EP in un gruppo di controlli in nove depressi endogeni (D), in c cinque affetti da cefalea cronica (D-MIH) ed in nove cefalici (MIH).

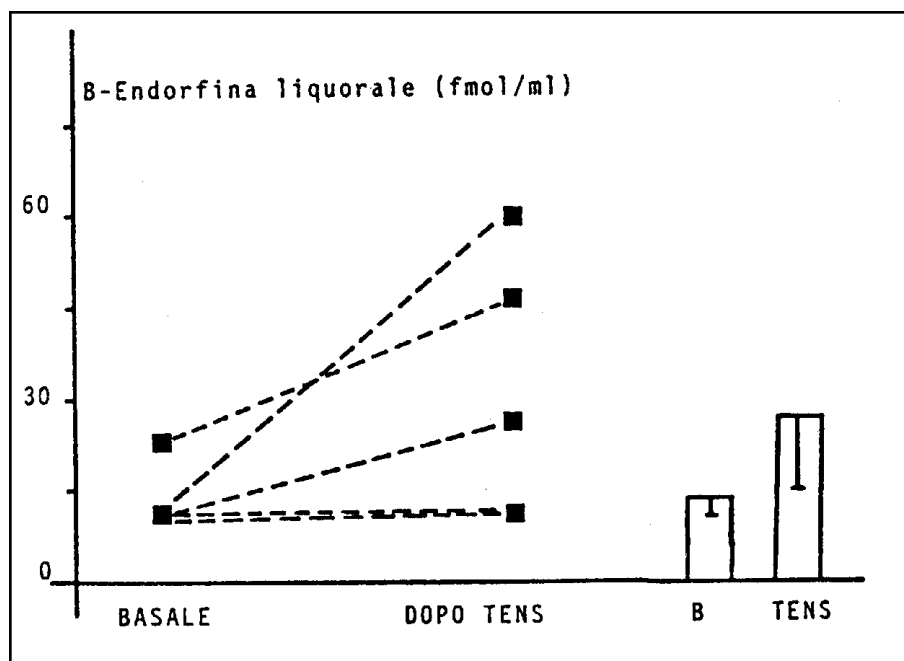
Se per la cefalea il ruolo degli oppioidi può essere interpretato in termini patogenici (cioè concausa della insorgenza emicranica potrebbe essere la riduzione degli oppioidi la quale indurrebbe una risposta di tipo nocicettivo anche a stimoli sublimali) la riduzione della B-EP liquorale in sofferenti di ernia del disco (9) o di dolori cronici, quali: l'aracnoidite, l'arto fantasma,

etc., suggerisce che in queste condizioni, la caduta dei livelli di oppiacei sia conseguente ad una deplezione del sistema antinocicettivo, sovrastimolato. In tali circostanze sono state sempre maggiormente applicate tecniche di stimolazione antalgica, non farmacologiche, quali l'agopuntura, la stimolazione spinale profonda, l'elettro agopuntura, etc...

La neurostimolazione rappresenta l'applicazione clinica della ormai ventennale "teoria del cancello" proposta da Melzack e Wall.

L'attivazione segmentaria di fibre è infatti in grado di inibire il passaggio di afferenze nocicettive originanti da altri terminali, ma utilizzando la via spino-talamica al medesimo livello spinale.

L'applicazione transcutanea di treni di stimoli ad alta frequenza (50-100hz) e bassa intensità porta ad una liberazione di B-EP sia nel compartimento (51) liquorale (Fig. 25) che in quello plasmatico (17) così come avviene per l'elettroagopuntura. (43).



**Figura 25.** Incremento dei tassi liquorali di B-EP dopo trattamento con stimolazione elettrica transcutanea per venti minuti in cinque pazienti affetti da dolore cronico (aracnoide, arto fantasma, etc). oltre ai casi singoli riportati i valori medi  $\pm$  o meno DS prima e dopo il trattamento.

## CONCLUSIONI

Dai dati che sono stati sommariamente presentati in questa monografia, emerge chiaramente come le nostre conoscenze riguardo alle funzioni dei neuropeptidi, stano ancora lungi dall'essere definitive. Gli oppioidi endogeni, e la Beta-Endorfina in particolare, sono coinvolti ubiquitariamente in numerose funzioni di tipo non solo endocrino, ma anche neurocrino e paracrino, e solo alcune tra queste sono ben conosciute.

Il coinvolgimento della Beta-Endorfina nelle turbe del comportamento e dell'affettività è sicuramente accertato, ma non è chiaro se il ruolo svolto dall'oppioide sia del tipo specificatamente neurogeno e/o coinvolga strutture a diversi livelli. Certamente, molti dei comportamenti che vedono coinvolti dei meccanismi di edonismo sono caratterizzati da peculiari modificazioni dell'ormone come nel caso della tossicodipendenza da alcool od oppiacei e dell'obesità iperfagica. Oltre a meccanismi di tipo centrale, in quest'ultima condizione è possibile che la B-EP partecipi anche nel metabolismo intermedio dei carboidrati.

Anche nel settore della fisiopatologia della riproduzione gli oppioidi svolgono un ruolo chiave, ai differenti livelli degli assi ipotalamo-ipofisi-gonadi. A livello ipotalamico il tono oppioide condiziona la dismissione di LH-RH, e dati recentissimi, indicano la presenza della B-EP e della Met-Enkefalina nel follicolo ovarico, con modificazioni in rapporto al ciclo mestruale. Peraltro è già stato descritto anche un ritmo circamensile delle concentrazioni periferiche dell'ormone, con massimi in fase periovulatoria, e minimi in periodo premenstruale.

Infine, il settore in cui lo studio degli oppioidi endogeni trova un immediato riscontro nella pratica clinica, è quello del dolore. Infatti numerosi sottotipi di pazienti affetti dal "dolore malattia" quali i cefalgici, sono caratterizzati da ridotti livelli di B-EP, sia a livello centrale che periferico. Peraltro, numerose tra le stimolazioni antalgiche oggi in uso (agopuntura, stimolazioni elettriche trans- e percutanee, superficiali e profonde), sono supposte agire attraverso un meccanismo mediato dagli oppioidi, per cui risulta particolarmente utile lo studio della tecnica che più di tutte induca una liberazione di B-EP.

Questo nostro lavoro pertanto, attraverso la descrizione sommaria del comportamento dei tassi plasmatici e liquorali della B-EP in alcune casistiche cliniche, è lungi dal poter soddisfare esaurientemente tutte le curiosità in questo settore, ma si propone piuttosto di stimolare ulteriori ricerche.

## **Ringraziamenti**

I risultati relativi alle ricerche del nostro gruppo sono stati resi possibili grazie al fruttuoso spirito collaborativo dei gruppi di ricerca facenti capo al Prof. Giuseppe Nappi: Istituto Neurologico "C. Mondino", Università degli Studi di Pavia e alla Prof.ssa Francesca Branibilla: Servizio di Psiconeuroendocrinologia, Ospedale "P. Pini" Milano.

Le nostre ricerche sono state effettuate nell'ambito dei progetti finalizzati dal CNR "Biologia della riproduzione" e "Medicina Preventiva e Riabilitativa".

Inoltre, siamo grati alla Sig.na Monica Bretta per il suo prezioso lavoro di dattilografia.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1) Agnati LT., K., Locatelli V., Benfanti F., Zini I., Panerai AE., El Etreby M.F., Hökfelt T. (1982): Neuroanatomical methods for the quantitative evaluation of coexistence of transmitters in nerve cells. Analysis of the ACTH and B-Endorphin immunoreactive nerve cell bodies of the mediobasal hypothalamus of the rat. *i. Neurosci Methods* 5:203-214
- 2) Aronin N., Liutta A.S., Shickmanter B., Schussler G.C., Krieger D.T. (1981): Impaired clearance of B-Lipotropin in uremia. *J. Clin. Endocrinol.* 53:797-801.
- 3) Bagnoli F., Facchinetti F., Buonocore G., Petraglia E., Parrini D., Genazzani AR. (1982): Comportamento dei livelli plasmatici di ACTH, B-EP e cortisolo in relazione allo stress della nascita *Riv. Ital. Ped.* 8:47-51.
- 4) Bloom F., Battenberg E., Kossier J., Ling N., Gulleman R. (1978): Neurons containing B-Endorphin in rat brain exist separately from those containing enkephalin: immunocytochemical studies. *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 75:1591-1595.
- 5) Brambilla E., Genazzani AR., Facchinetti F., Parrini D., Petraglia E., Sacchetti E. Scarone S., Guastalla A., D'Antona N. (1981): B-Endorphin and B-Lipotropin plasma levels in chronic schizophrenia. primary affective disorders and secondary affective disorders. *Psychoneuroendocrinology* 6:321-330.
- 6) Burbach J.P.H., De Kloet FR., Loeber J.G., Verhoef i., Wiegant V.M., De Wied D. (1980): Selective conversion of B-Endorphin 1010 peptides related to gamma and alpha-endorphin. *Nature (Lond.)* 238:96-97.
- 7) Cavagnini F., Facchinetti F., Invitti C., Danesi L., Petraglia F., Parrini D., Fracchia S., Genazzani AR. (1983): Basal and Metirapone-stimulated ACTH, B-Lipotropin and B-Endorphin secretion in obese patients. in "Neuropeptides and Psychomatic processes" (Endroczi et al. ed) Akadémiai Kiado, Budapest, pp 561-567
- 8) Chaukin C., James LE., Goldstein A. (1982): Dynorphin is a specific endogenous ligand of the opioid receptor. *Science* 215:413-415.
- 9) Cleeland CS., Shacham S., Dahl J.L., Orrison W. (1984) B-Endorphin and the severity of pain. *Neurology* 34:378-380
- 10) Clement-Jones V., Lowry PL., Riss L.H., Besser CM. (1980): Development of a specific extracted radioimmunoassay for methiodine enkephalin in human plasma and cerebrospinal fluid. *J. Endocrinol.* 86:231-243.
- 11) Comb M., Seeburg P.H., Adelman J., Eiden J., Herbert E. (1982): Primary structure of the human Met- and Leu-Enkephalin precursor and its mRNA. *Nature* 295:663-666.
- 12) Facchinetti E., Volpe A., Nappi G., Petraglia F., Genazzani A.R. (1985): Impairment of adrenergic induced proopiomelanocortin-related peptide release in heroin addict. *Acta Endocrinologica* 108:1-5.
- 13) Facchinetti F., Petraglia F., Nappi G., Martignoni E., Antoni G., Partini D., Genazzani A.R. (1983): Different patterns of central and peripheral B-EP, B-LPH and ACTH throughout life. *Peptides* 6:469-474.
- 14) Facchinetti F., Centini G., Parrini D., Petraglia F., D'Antona N., Cosmi E.V., Genazzani A.R. (1982): Opioid plasma levels during labor. *Gynecol. Obstet. Invest.* 13:155-163.

- 15) Facchinetti F., Gasso A., Perraglia F., Parrini D., Volpe A., Genazzani A.R. (1984): Impaired circadian rhythmicity of B-Lipotrophin, B-Endorphin and ACTH in heroin addicts. *Acta Endocrinologica* 105:149-155.
- 16) Facchinetti F., Nappi G., Savoldi E., Genazzani A.R. (1981): Primary headaches: reduced circulating B-Lipotropin and B-Endorphin levels with impaired reactivity to acupuncture. *Cephalgia* I: 195-201.
- 17) Facchinetti F., Perraglia F., Sandrini G., Alfonsi E., Nappi G., Genazzani A.R. (1984): Concomitant increase in nociceptive flexion reflex threshold and plasma opioids following transcutaneous nerve stimulation. *Pain* 19:295-313.
- 18) Facchinetti E., Nappi G., Petraglia E., Marrignoni E., Sintoriani E., Genazzani A.R. (1984): Central ACTH deficit in degenerative and vascular dementia. *Life Sci.* 35 1691-1627.
- 19) Facchinetti E., Bagnoli E., Perraglia F., Parrini D., Sardelli S., Genazzani A.R. (1983): Fetomaternal opioid levels and parturition. *Obstet. Gynecol.* 62:764-768.
- 19a) Facchinetti E., Bagnoli F., Bracci R. and Genazzani A.R. (1982): Plasma Opioids in the first hours of life. *Red. Res.* 16: 95-97
- 20) Gautray J.P., Jolivet A., Vielh J.P. (1977): Presence of immunoassayable B-Endorphin in human amniotic fluid: elevation in cases of fetal distress. *Am. J. Obstet Gynecol.* 126:211-213.
- 21) Genazzani A.R., Petraglia F., Facchinetti E., Volpe A., Giarrè G., Santi M., Baraldi M.: Opioids and pregnancy in "Opioid modulation of endocrine function". Ed. by G. Delitala et al., Raven Press.: 237-246 (1984).
- 22) Genazzani A.R., Facchinetti E., Ricci-Danero M. G., Parrini D., Petraglia F., La Rosa R., D'Antona N. (1981b): Beta-Lipotropin and Beta-Endorphin in physiological and surgical menopause. *J. Endocrinol. Invest.* 4:375-378.
- 23) Genazzani A.R., Perraglia F., Facchinetti F., Storchi R., Campanini D. De Leo V., La Marca S., Volpe A. (1984): Opioids and menstrual cyclicity. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam: 87-92.
- 24) Genazzani A.R., Petraglia E., Facchinetti E., Facchini V., Volpe A., Alessandrini C.: (1984): Increase of proopiomelanocortin-related peptides during subjective menopausal flushes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 149:775-779.
- 25) Genazzani A.R., Facchinetti E., Parrini D. (1981 a): Beta-Lipotropin and Beta-Endorphin plasma levels during pregnancy. *Clin. Endocrinol.* 14:409-416.
- 26) Genazzani A.R., Nappi G., Facchinetti F., Micieli G., Petraglia E., Bono G., Monittola C., Savoldi F. (1984): Progressive impairment of CSF B-EP levels in migraine sufferers. *Pain* 18: 127-133
- 27) Genazzani A. R., Facchinetti E., Pintor C., Puggioni R., Parrini D., Petraglia E., Bagnoli E., Corda R. (1983): Proopiomelanocortin-related peptides plasma levels throughout prepuberty and puberty. *I. Clin. Endocrinol. Metab.* 57:56-61
- 27a) Genazzani A. R., Petraglia E., Nappi G., Martignoni E., De Leo M., Volpe A., Facchinetti E. (1984): Lack of correlation between amniotic fluid and maternal plasma contents of B-Lipotropin and ACTH in normal and pathological pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 148: 198-203.
- 28) Gerner R.H., Sharp B. and Catlin G.H. (1982): Peripherally administered B-Endorphin increases cerebrospinal fluid endorphin immunoreactivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 55:358-360.
- 29) Ginzler A.R. (1981>): Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy. *Nature* 210:193-195.



- 30) Givens J. R., Wiederman E., Andersen R. N., Kitabchi AL. (1983): B-Endorphin and B-Lipotropin plasma levels in hirsute women: correlation with weight. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51:957-976.
- 31) Goldstein A., Tachibana S., Lowney L.L., Hunkapiller M., Hood L. (1979): Dynorphin (1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76: 6666-6677.
- 32) Gramsch C., Holt V., Meharaein P., Herz A. (1978): Regional distribution of methionine-enkephalin and beta-endorphin-like immunoreactivity in human brain and pituitary. *Brain Res.* 171:261-271.
- 33) Hughes J., Smith T.W., Kosterlitz H.W., Fothergill I. A., Morgan B. A. and Morris H.R. (1975) Identification of two related pentapeptides from brain potent opiate agonist activity. *Nature* 258:577-579
- 34) Li C.H., Barnafi L., Chrelien M., Chung C. (1966): Isolation and amino acid sequence of beta-LPH from sheep pituitary glands. *Nature* 208:1039-1194.
- 35) Mathews IM., Foelich C.J., Sibbit W.L., Bantkhurst A.D. (1983): Enhancement of natural cytotoxicity by B-Endorphin. *J. of Immunology* 130:1658-1662.
- 36) Mains R.B., Fipper B., Ling N. (1977): Common precursor to corticotropin and endorphin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74:314-318.
- 37) Morley J.E. (1981): The endocrinology of the opiates peptides. *Metabolism* 30:195-196.
- 38) Nakai Y., Nakao K., Oki S., Imura H. (1978): Presence of immunoreactive B-EP in plasma of patients with Nelson's and Addison's disease. *Life Sci.* 23:2239-2298.
- 39) Nakai Y., Nakao K., Oki S., Imura H. (1978): Presence of immunoreactive LPH and EP in human placenta. *Life Sci* 23:2013-2018.
- 40) Nakao K., Nakai Y., Oki S., Matsubara S., Honishi T., Nishitani H. and Imura H. (1980): Immunoreactive B-endorphin in human cerebrospinal fluid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50:230-235.
- 41) Nakao K., Nakai Y., Oki S., Horii K., Imura H. (1978): Presence of immunoreactive B-Endorphin in normal human plasma. A concomitant release of B-Endorphin with adrenocorticotropin after metyrapone administration. *J. Clin. Invest.* 62:1395-1402.
- 42) Nappi G., Petraglia F., Murtignoni E., Facchinetti F., Bono G., Genazzani AR. (1985) B-EP cerebrospinal fluid decrease in untreated parkinsonian patients *Neurology*, in stampa.
- 43) Nappi G., Facchinetti F., Legante G., Parrini D., Petraglia E., Savoldi F., Genazzani AR. (1982): Different releasing effects of traditional manual acupuncture and electro-acupuncture on proopiomelanocortin-related peptides. *Acupunct. Elec. Therap. Res. Int. J.* 7:93-103.
- 44) Uliver C., Mical R.S. and Porter J.C. (1977): Hypothalamic-pituitary vasculature: evidence for retrograde blood flow pituitary. *Endocrinology* 101:598-604.
- 45) Panerai A.E., Martini A., Di Giulio A.M., Fraioli F., Vegni C., Pardi G., Marini A. and Mantegazza P. (1983): Plasma B-Endorphin, B-Lipotropin and Met-Enkephalin concentrations during pregnancy in normal and drug-addicted women and their newborn. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57:537-543.
- 46) Petraglia F., Facchinetti F., Parrini D., Micieli G., De Luca S., Genazzani AR. (1983): Simultaneous circadian variations of plasma ACTH, B-LPH and Cortisol. *Horm. Res.* 17:147-152.
- 47) Petraglia F., Facchinetti E., Murtignoni E., Nappi G., Volpe A., Genazzani AR. (1984): Serotonergic agonist increase plasma levels of B-Endorphin and B-Lipotropin in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59:1138-1142.

- 48) Petraglia F., Penalva A., Genazzani AR., Muller FE. (1982): Stimulation of B-EP and B-LPH release from anterior but not the neurointermediate pituitary lobe in the rat after administration of serotonin acting drugs. *Life Sci.* 31:2809-2817.
- 49) Petraglia E., Baraldi M., Giarrè G., Facchinetti F., Santi M., Volpe A., Genazzani AR. (1985): Opioid peptides of the pituitary and hypothalamus: changes in pregnant and lactating rats. *J. Endocrinol.* 105: 239-245.
- 49a) Petraglia F., Penalva A., Locatelli V., Cocchi D., Panerai A.F., Genazzani AR. and Muller E.E. (1982): Effects of gonadectomy and gonadal steroid replacement on pituitary and plasma endorphin levels in the rat. *Endocrinology* 11:1224-1229.
- 50) Reid R.L., Yen S.S.C. (1981): B-Endorphin stimulates the secretion of insulin and glucagon in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52:594-599.
- 51) Rider S.W., Eng J. (1981): Radioimmunoassay of leucine-enkephalin like substance in human and canine plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52:367-369.
- 52) Risch S.C., Cohen R.M., Janowsky D.S., Kalin N.H., Murphy D.L. (1980): Mood and behavioral effect of physostigmine on human are accompanied by elevation in plasma B-Endorphin and Cortisol. *Science* 207:1545-1546.
- 53) Rossier J. (1982): Opioid peptides have found their roots. *Nature* 298:221-222.
- 54) Salar G., Mingrino S., Bosio A., Trabucchi M. (1981): Effects of transcutaneous electrotherapy on CSF B-Endorphin content in patients without pain problems. *Pain* 10: 169-172.
- 55) Salerno E., Martini A., Bruno S., Santambrogio R., Mantegazza I., Panerai AE. (1984): Endorphins in liver disease. *Central and Peripheral endorphins*. Ed. LE. Muller and AR. Genazzani: 259-264.
- 56) Schlachter L.B., Wardlaw S.L., Tindall G.T. and Frantz A.G. (1983): Persistence of B-endorphin in human cerebrospinal fluid after hypophysectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57; 221-224
- 57) Wingstrand KG. (1966): Microscopic anatomy, nerve supply and blood supply of the pars intermedia. In: *The pituitary gland* Harris and Donovan (ED) pp. 1-27 Butterworths, London.
- 58) Worstman J., Wehrenberg W., Gavin III J.R., Allen J.P. (1984): Elevated levels of plasma B-Endorphin and gamma-3-melanocyte stimulating hormone in the polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynecol.* 630-634.

## **ARTICOLI IN RASSEGNA CONSIGLIATI**

ODonohue T.L. and Dorsa D.M. (1982): The opiomelanotropinergic Neuronal and Endocrine effects. *Peptides*: 3.353-395.

Eipper BA. and Mains RE.: Structure and Biosynthesis of Pro-Adrenocorticotropin Endorphin and Related Peptides. *Endocr. Rew* 1.1-27.

De Kloet L.R., Palkowits M. and Mezey E.: Opiocortin Peptides: Localization Source and Avenues of Transport. (1981) *Pharmacol. Ther.*: 12.321-351.

Krieger D.T., Martin J.B. (1981): Brain Peptides. *The New England Journal of Medicine*: 876-885.

Pickar D., Cohen R.M., Naber D., Cohen M.R. (1982) Clinical studies of the endogenous opioid system. *Biological Psychiatry*: 17. I '43-1 '76

Zakarian S. and Smyth D.G. (1982): Distribution of  $\beta$ -endorphin-related peptides in rat pituitary and brain. *Biochem. J.*, 202:561-571.

## INDICE

I Sistemi Oppioidi Endogeni	pag. 7
a - Preproenkefalina A	” 8
b - Proopiomelanocortina	” 9
c - Preproenkefalina A	” 10
La beta-endorfina plasmatica	” 11
a - fisiologia	” 11
b - patologie Endocrinol-metaboliche	” 24
c - patologie neuro-psichiatriche	” 25
d - patologie sistemiche	” 30
La beta-endorfina nel liquido cefalorachidiano	” 31
a - variazioni fisiologiche della B-EP liquorale	” 32
b - malattie degenerative del sistema nervoso centrale	” 34
c - nocipatie	” 36
Conclusioni	” 38
Bibliografia	” 40
Indice	” 45

# Caleidoscopio

*Italiano*

1. **Rassu S.:** *Principi generali di endocrinologia.* Gennaio '83
2. **Rassu S.:** *L'ipotalamo endocrino.* Giugno '83
3. **Rassu S.:** *L'ipofisi.* Dicembre '83
4. **Alagna., Masala A.:** *La prolattina.* Aprile '84
5. **Rassu S.:** *Il pancreas endocrino.* Giugno '84
6. **Fiorini I., Nardini A.:** *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).* Luglio '84.
7. **Rassu S.:** *L'obesita'.* Settembre '84
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:** *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.* Novembre '84.
9. **Kubasik N.P.:** *Il dosaggio radioimmunologico (1).* Dicembre '84.
10. **Kubasik N.P.:** *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.* Gennaio '85.
11. **Kubasik N.P.:** *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.* Febbraio '85.
12. **Kubasik N.P.:** *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.* Aprile '85.
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** *Il TSH.* Giugno '85.
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** *La  $\beta$ -endorfina plasmatica e liquorale.* Agosto '85.

**Caleidoscopio**  
**Rivista mensile di Medicina**  
anno 3, numero 14

**Direttore Responsabile**

Sergio Rasso  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari  
Tel.-Fax 079 270464  
Tel. mobile 0338 2202502  
E-mail: rasso@ssnet.it

**Responsabile Commerciale**

Alessandra Pater

**EDITORE**

**Consulenti di Redazione**

Giancarlo Mazzocchi ed  
Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione**

Giovanna Nieddu

**Servizio Abbonamenti**

Fina Grandeppieno  
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40  
16165 Genova (Italy)

Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);  
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL:<http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>  
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,  
Guida Pratica Immulite<sup>®</sup>, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,  
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

**Stampa**

Tipolitografia ATA  
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.  
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/1984  
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Agosto 1985  
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:  
"L'ECO DELLA STAMPA"  
Via Compagnoni, 28 - Milano