

Química del dolor: les morfines del cervell

¿Disposa l'organisme humà de mecanismes reguladors del dolor?

La resposta a aquesta pregunta ha obert en la investigació mèdica i bioquímica una nova frontera en el coneixement profund d'aquest gran

desconegut: El cervell. Aquestes són les qüestions que van merèixer el primer premi Divulga del 1982, convocat pel Museu de la Ciència de Barcelona.

16 (152/Volum 3/marc 1983)

ciència 25

El plaer i el dolor s'associen indistintament a totes les percepcions físiques que pot sentir l'home. La sensació dolorosa ha estat objecte de constant preocupació i estudi al llarg de la història. Ja a la Grècia clàssica, s'emprava l'opi com a droga capaç d'alleujar el dolor, a causa del poder analgèsic i euforitzant que posseeix, i l'obtenien de les càpsules seminals verdes de la *Papaver somniferum*.

A l'època d'Hipòcrates trobem les primeres aplicacions metòdiques de l'opi. Als seus nombrosos escrits, l'opi hi figura com a component de formulacions emprades per guarir diverses malalties, com ara les uterines, els fluxus intestinals, etc., tot i que no hi indica l'ús de l'opi com a hipnòtic o analgèsic, malgrat que coneixia perfectament els efectes d'aquesta droga. Més endavant, Diàgores, Galè, Alexandre de Trulles i Aetius van fer un ampli ús de l'opi en el guariment de diverses malalties.

Va ser tan gran l'entusiasme que en el transcurs del temps va anar despertant l'ús de l'opi en medicina, que no és gens estrany que, el 1680, el metge anglès Sydenham escrivís: "D'entre els remeis que al Déu Totpoderós li ha complagut de donar a l'home per tal d'alleujar els seus sofriments, no n'hi ha cap que sigui tan universal i eficaç com l'opi".

El 1803, l'apotecari Sertürner aïlla un dels principis actius de l'opi, la morfina (en honor de Morfeu, déu del somni). La morfina va substituir l'opi en les aplicacions d'aquest, i l'ús generalitzat en medicina que se'n va fer durant el segle XIX va posar de manifest els seus efectes de toxicitat i la seva capacitat per ocasionar toxicomania o drogaaddicció. El fenomen de l'addicció es manifesta sota els aspectes, íntimament relacionats, de la *tolerància* (quantitats successivament superiors de la droga per produir el mateix nivell d'efecte) i la *dependència o habituació* (necessitat de continuar prenent la droga). La interrupció

de l'administració de la droga en una persona habituada provoca el quadre que és conegut com a "síndrome d'abstinència", que es manifesta en forma d'ansietat per la droga, febre, diarrees, sudoració, etc., i que en casos extrems arriba a produir la mort i tot.

El gran problema social i humà que actualment planteja l'ús d'agents opiacis ha motivat que les investigacions que en aquest camp s'han fet durant els darrers anys s'hagin orientat cap a l'obtenció de nous derivats dels alcaloides susceptibles de ser extrems de l'opi que, tot i mantenir les bones qualitats analgèsiques de la morfina, redueixin a un mínim les de toxicitat i addicció.

Descobrimet de les encefalines

Fins a la dècada dels setanta, l'acció de la morfina i els seus derivats naturals i sintètics en l'ésser humà era un fenomen sense explicació. Hom sabia que l'acció d'un fàrmac sobre un organisme viu es produeix per interacció físico-química entre el fàrmac i una o diverses molècules (receptors) de l'ésser viu, desencadenant així un efecte determinat i particular.

El *receptor* és la molècula o el grup de molècules de l'ésser viu amb les quals el fàrmac interacciona de manera específica per produir un efecte biològic característic. L'existència dels receptors és evident per moltes raons, d'entre les quals destaquem el fet que el fàrmac actua amb una gran selectivitat sobre el receptor, i que un canvi mínim en l'estructura del fàrmac provoca un canvi decisiu en el seu efecte. El receptor és, per tant, un element clau en l'explicació del mecanisme d'acció d'un fàrmac i és el responsable de l'inici de la cadena de processos bioquímics que donen lloc al seu efecte biològic.

La pregunta clau que es plantejaven els

investigadors era per què una substància com la morfina, que pertany al regne vegetal, pot interaccionar amb uns receptors existents en els organismes animals, sens dubte no concebuts per a tal molècula. Tanmateix, la presència d'aquests *receptors opiacis* (receptors dels derivats de l'opi) en l'organisme humà va fer pensar en l'existència, a l'organisme mateix, d'alguna substància susceptible d'actuar com la morfina. Així, doncs, es tractava de trobar la substància capaç de fer la mateixa funció que la morfina en els animals i que, alhora, fos sintetitzada per aquests.

Les dificultats per dur a la pràctica aquesta recerca van ser considerables, a causa de la complexitat del sistema nerviós i de la petita concentració en què aquest tipus de substàncies actuen en l'organisme. Només molt recentment, quan ha estat possible de disposar de tècniques analítiques prou sensibles, tal com són l'espectrometria de masses i la cromatografia líquid/líquid d'alta eficàcia, els resultats no es van fer esperar. El 1975, Hugues i Kosterlitz, a Escòcia, aïllaren d'extractes de cervell de porc dues substàncies que van identificar i van denominar "encefalines" (del grec *enkefalos*, "al cap"). Aquestes substàncies van resultar ser dos pentapeptids i es va comprovar que produïen analgèsia comparable a la de la morfina, tot i que els seus efectes no eren tan duradors, a causa de l'acció que sobre aquestes molècules exerceixen els enzims cerebrals (trencament i inactivació).

Estructura de les encefalines

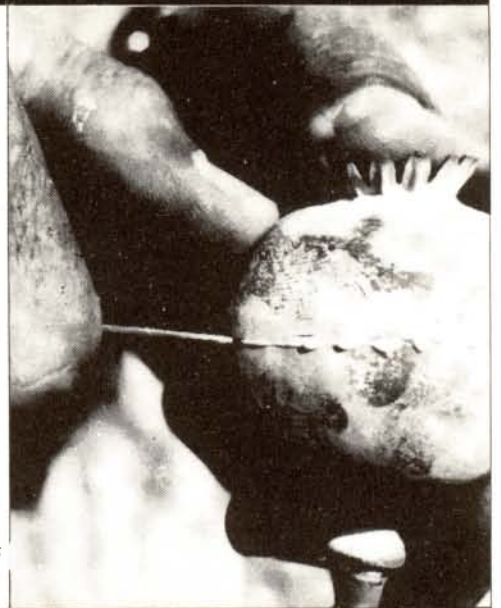
Per tal de fer més fàcil la comprensió de la naturalesa química d'aquestes molècules, ens sembla que cal introduir unes consideracions prèvies: El tant per cent total en pes dels components moleculars en els éssers vius es

per Maria Francesca Reig Isart

M. Francesca Reig i Isart (Barcelona, 1947) és doctora en ciències químiques per la Universitat de Barcelona. Exerceix com a col·laboradora científica del CSIC. És cap del grup de síntesi de peptids de l'Institut de Tecnologia Química i Textil. Actualment treballa en el camp de les substàncies morfínomimètiques.

Figura 1.

Obtenció de l'opi: L'opi regalima de les incisions fetes a les capsules seminals de la *Papaver somniferum*. Foto: M. Kaylan-Camera Press-London Zardoya.



(ciència 25

març 1983/Volum 3/153) 17

distribueix segons els intervals de la taula I:

Taula 1

Components	Interval %
Aigua	70-80
Proteïnes	7-15
Àcids nucleics	5-10
Hidrats de carboni	1- 1,5
Lípids	1- 3
Sals inorgàniques	1- 1,5

Allò que diferencia cadascun dels components des del punt de vista químic són les unitats elementals o estructurals que els constitueixen, tal com es mostra a la taula II.

Taula 2

Components	Unitats
Proteïnes	aminoàcids
Àcids nucleics	mononucleòtics
Hidrats de carboni	sucres senzills
Lípids	àcids grassos

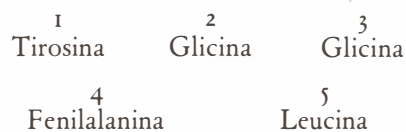
Per tant, les proteïnes són construïdes per unitats bàsiques anomenades *aminoàcids* units els uns amb els altres per enllaços químics anomenats *enllaços peptídics*.

En les proteïnes apareixen normalment 21 aminoàcids diferents; l'ordre en què aquests es presenten dins d'una proteïna. Per tant, proteïnes diferents tindran **seqüències diferents**. Les dimensions de les proteïnes són molt variades i són funció del nombre d'unitats elementals que les constitueixen.

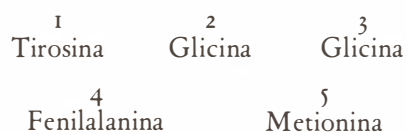
Amb aquestes premisses, definim un *peptid* com "una proteïna de petites dimensions" en el sentit que el nombre d'elements que el formen (dimensions) és petit, però la constitució (seqüència) és a imatge i semblança de les proteïnes. Així, es parla de dipèptids formats per dos elements, tripèptids per tres, tetrapèptids per quatre, etc.

Les encefalines són pentapèptids, per tant tenen cinc elements d'aminoàcids en la seva constitució. La seva seqüència, és a dir, l'ordre dels aminoàcids en les molècules, és:

LEU-ENCEFALINA:



MET-ENCEFALINA:



Com es veu, totes dues seqüències són idèntiques, llevat de l'aminoàcid que ocupa la cinquena posició. Aquests aminoàcids diferenciats (leucina, metionina) són els que donen el nom específic a les dues encefalines.

A la figura III podem comparar la gran diferència d'estructura química existent entre les encefalines i la morfina.

El contrast és sorprenent, i tanmateix, tal com hem dit, produeixen el mateix efecte i s'ancoren en els mateixos receptors.

A mesura que les investigacions en aquest camp han anat avançant, s'han aïllat i caracteritzat moltes altres estructures peptídiques diferents de les encefalines que també posseeixen propietats analgèsiques. Al mateix temps, per síntesi química s'han obtingut molècules noves, no trobades en l'organisme ani-

mal, que produeixen efectes anàlegs. Tot aquest conjunt de substàncies, incloent-hi les encefalines, el denominarem genèricament d'ací endavant *endorfines* (encefalines, β -endorfina, β -neoendorfina, dinorfina, substància P, kiotorfina, etc.).

On es troben localitzades les encefalines?

La distribució de les encefalines al cervell no és uniforme; així, estan concentrades en aquelles àrees relacionades amb l'activitat motora, la transmissió sensorial, el control de les glàndules, la respiració i el comportament. Un altre teixit que també conté encefalines és l'intestí prim, i també se n'han detectat a cèl·lules secretores de l'estómac i les glàndules suprarenals.

La funció de les encefalines en d'altres òrgans distints del cervell encara és poc clara; tanmateix, la transcendència més gran del descobriment de les encefalines està en el fet que hagin estat localitzades en el cervell, ja que aquest és el principal òrgan de control.

Com actuen les encefalines?

Hem vist que la morfina produeix un efecte biològic característic que és l'analgèsia (absència de dolor) per mitjà de la interacció amb un receptor. El receptor de la morfina i de les endorfines, l'anomenarem d'ací endavant *receptor opiaci*. Aquesta interacció dels opiàcids amb el receptor és consistent en la mesura que la distribució de receptors és coincident amb la de les endorfines, és a dir, en llocs precisos del cervell i al llarg de l'intestí prim principalment.

La interacció de les endorfines amb el seu receptor es podria visualitzar molt simplificadament amb un model de clau

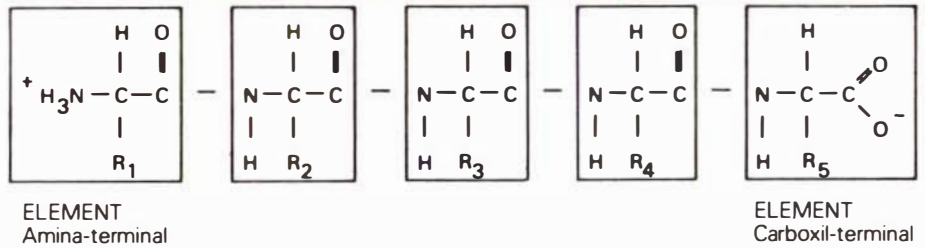


Figura 2a.

Estructura d'un pentapeptid: Es mostren els cinc elements (aminoacids) de la seva constitució.

Figura 2b.

Estructura química a l'espai d'un peptid.

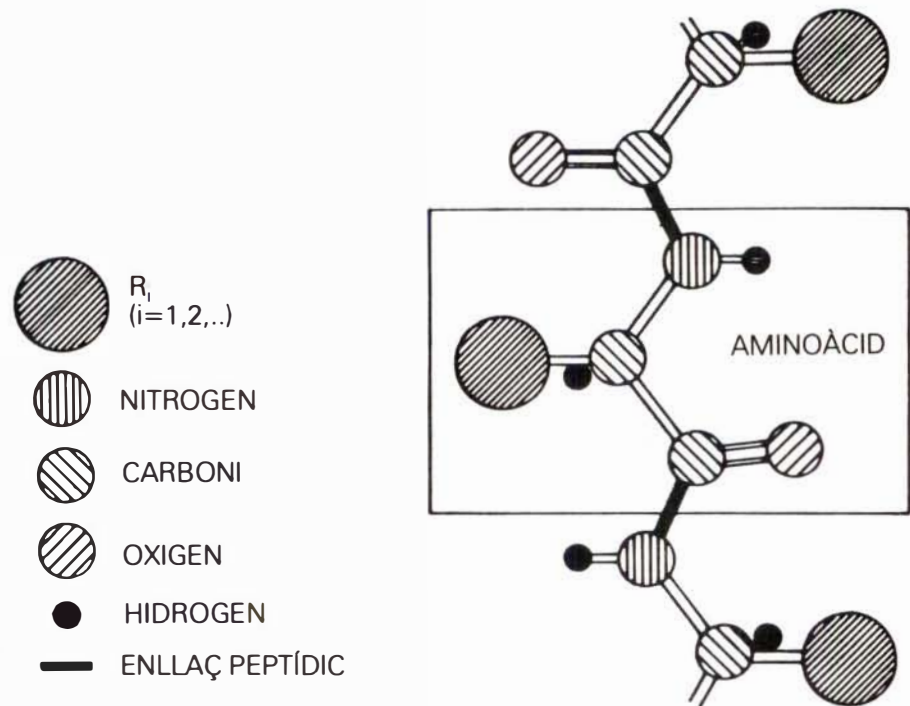
18 (154/Volum 3/març 1983)

i pany en el qual la clau seria l'endorfina i el pany el seu receptor, tal com es pretén de demostrar a la figura 4. El canvi produït per l'endorfina (clau) sobre el receptor opiàci (pany) desencadenarà l'efecte analgèsic. Una propietat d'aquest model és que la interacció és completament reversible.

Si continuem aprofundint en l'estudi dels efectes de la interacció endorfina-receptor en la cèl·lula, trobem moltes evidències que ens permeten postular que les endorfines actuen com a *neuromoduladors*. Dit d'una altra manera, les endorfines, mitjançant la unió amb el seu receptor, serien capaces de modular (excitar o inhibir) la transmissió nerviosa. Aquesta transmissió nerviosa no seria res més que la tramesa d'una sensació (en aquest cas dolorosa), des de qualsevol part de l'organisme fins al cervell. La transmissió de l'impuls nerviós d'una cèl·lula nerviosa a una altra es produeix en l'indret precís de la seva unió, les "sinapsis", i és en aquest nivell que actuen les endorfines.

L'efecte de neuromodulació pot explicar-se mitjançant el següent esquema: En estat de repòs, la cèl·lula nerviosa (neurona) està polaritzada, i actua com una petita pila elèctrica; quan hi arriba un impuls nerviós, la membrana cel·lular s'altera (es despolaritza) i allibera una substància química coneguda per "neuromodulador", la qual s'ancora en uns receptors adequats existents a la cèl·lula nerviosa contigua i produeix al seu torn una modificació en la polaritat de la membrana; d'aquesta manera es transmet l'impuls nerviós d'una cèl·lula a una altra fins al cervell.

La quantitat de neuromodulador alliberat depèn de la intensitat de l'impuls nerviós transmès, és a dir, del grau de despolarització que hagi sofert la membrana. Si, per l'acció d'alguna altra molècula present en el medi, la membrana de la cèl·lula nerviosa no està en l'estat de repòs quan rep un impuls nerviós, la



despolarització neta serà distinta (superior o inferior) i en conseqüència la quantitat de neurotransmissor alliberat també ho serà, amb la qual cosa l'impuls nerviós que rebrà i transmetrà la neurona continguda ja no serà igual al que la primera havia rebut, i s'haurà produït, doncs, una modulació de l'impuls nerviós.

A la figura 5 hi ha reflectit gràficament tot això que acabem de descriure. Aquest seria el mecanisme d'acció de les endorfines en la cèl·lula. Ara considerarem les repercussions que aquest procés té en el funcionament general de l'organisme humà.

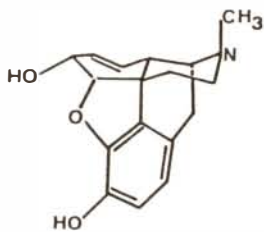
Aspectes funcionals de les endorfines

Les investigacions fetes fins ara permeten de postular, de manera molt esquemàtica (i acceptant-ne de bon principi la inexactitud), el següent model:

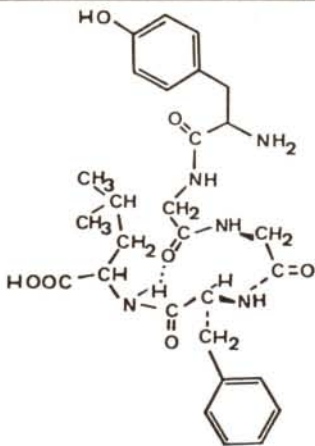
L'organisme humà sintetitza de manera natural una sèrie de molècules de naturalesa peptídica (endorfines) que el mantenen en un determinat nivell de benestar i l'ajuden a contrarestar, si més no en part, petites molèsties físiques i contra-

rietats de tipus emocional. La producció d'aquestes molècules és acompanyada per un procés paral·lel de destrucció, la qual cosa fa que es mantingui sempre un nivell determinat d'endorfines a la sang dels individus normals. Aquest equilibri, l'organisme humà l'aconsegueix per mitjà d'un sistema enzimàtic que hidrolitza les endorfines quan, a conseqüència d'una determinada situació, s'ha produït una acumulació d'aquestes. Aquest és el gran recurs de que disposa l'ésser humà per tal de no arribar a la situació de ser drogaaddicte de les seves pròpies molècules.

Aquest equilibri pot alterar-se per diverses causes, algunes de les quals són passatgeres, com és el cas d'estudiants en vigílies d'examen, d'atletes sotmesos a esforç físic i, en general, d'individus sotmesos a situacions de *stress*. En aquests casos, s'ha observat que existeix un nivell més elevat d'endorfines a la sang, com si l'organisme es preparés, per tal de vèncer les dificultats, fent còpia d'aquest material. Però si aquesta situació de tensió es perllonga excessivament, s'altera de tal manera aquest procés que es poden produir difusions de caràcter permanent en l'organisme que derivin en malalties mentals. En un extrem tindriem l'esquizofrènia, en la qual el nivell



MORFINA

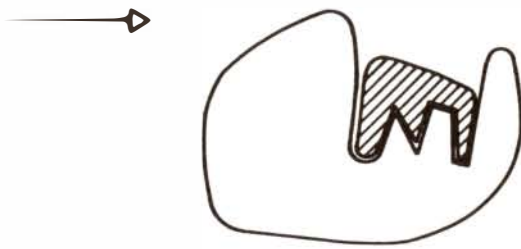


LEU-ENCEFALINA

ENDORFINA



RECEPTOR OPIACI



RECEPTORS DEL NEUROTRANSMISSOR

NEUROTRANSMISSORS

NEURONA

RECEPTORS OPIACIS

ENDORFINES

NEURONA

NEURONA

d'endorfines en la sang és molt elevat, i a l'altre extrem hi hauria els estats d'alta depressió, amb un contingut d'endorfines molt per sota del normal.

Evidentment, aquesta descriptiva no pretén de ser més que un esquema molt simplificat de la manera en què les endorfines, aquestes morfines cerebrals, influeixen en les malalties mentals i en els estats anímics de l'organisme. Resta per elucidar els mecanismes bioquímics que intervenen en aquestes variacions de nivell d'endorfines, sigui per una modificació en la velocitat de síntesi o sigui en el procés de destrucció, els quals donaran la clau per actuar en el terreny terapèutic eliminant aquestes disfuncions.

Transcendència científica i humana d'aquestes "morfines del cervell"

El descobriment d'aquestes molècules ha suposat, sens dubte, un gran avenç en el coneixement dels mecanismes del dolor, i ha obligat a fer un replantejament global dels processos associats amb la toxicomania, al mateix temps que ha obert unes noves perspectives de solució de malalties mentals com la depressió i l'esquizofrènia. Quant a l'addicció, sembla evident que la ingestió de drogues exògenes, tipus morfina o d'altres, ha de provocar en l'organisme un bloqueig dels receptors opiàcics, i, per tant, el mecanisme regulador del contingut d'encefalines actuarà inhibint-ne la síntesi i en rebaixarà la concentra-

Figura 3.

Estructura química de la morfina i la Leu-encefalina.

Figura 4.

Model de pany i clau de la interacció d'una droga amb el seu receptor.

Figura 5.

Efecte de modulació de l'impuls nerviós per les endorfines.

ció a l'organisme. Una interrupció en la ingestió de drogues exògenes provocarà un desbloqueig dels receptors amb els corresponents desarranjaments psíquics i físics, típics de la síndrome d'abstinència, fins que s'activi novament el mecanisme de síntesi d'endorfines.

Igualment, aquest descobriment ha prestat suport científic a pràctiques tan antigues com l'acupuntura, perquè s'ha demostrat que aquesta induïx l'alliberament d'endorfines, que serien les responsables directes de l'eliminació del dolor.

Tanmateix, cal assenyalar que, tot i el gran esforç de síntesi d'endorfines fet, no ha estat possible de trobar cap molècula que no presenti també les desagradables seqüeles de la morfina. A manera de consideració, s'ha de dir que el "camí de síntesi" d'anàlegs potser no és l'idoni per resoldre aquest desequilibri funcional, sinó que caldria abordar el problema des de la perspectiva d'estimulació a l'organisme perquè recuperi l'estat d'equilibri inicial, pel que fa al grau de contingut en encefalines, induïnt la síntesi o degradació d'endorfines en el mateix organisme.

M. Francesca Reig i Isart

Materials de lectura

1. *Dictionaire Enciclop. des Sci. Med.* 155-159 (1850)
2. Hugues, J., Smith, T., Kosterlitz, H.W., Fothergill, L.A., Morgan, B.A., Morris, H.R. "Nature", 258, 577-579 (1975)
3. Miller, R.J., Chang, K.J., Cuatrecasas, P., Wilkinson, C., Lowe, L., Beddell, C., Follenfaut, R., *Centrallyacting peptides*, Ed. J. Hugues, Mac Millan Press, 195-213 (1978)
4. Snyder, S.H., "Investigación y Ciencia", 8, 26 (1977)
5. Teschemacher, H.J., *Adv. Pharmacol. Res. Pract.* 115-119 (1980)
6. Wen, H.L., Ho, W.K., *Ann. J. Chin. Med.* 8, 154-159 (1980)

Versió original escrita en castellà. Traducció al català de Jordi Joan Teixidor.