

ACTUALIZACION POR TEMAS

Consideraciones sobre las teorías moleculares de la adicción a la morfina

Francisco Pellicer²

Martha León-Olea¹

Marcela Sánchez-Alvarez¹

Summary

The present paper reviews the historical background related to morphine, the discovery and classification of the different opiate receptors and the discovery of endorphines. The main hypotheses related to physiological processes involved in tolerance and dependence to morphine are examined. The role of the complex ligand-receptor after the chronic administration of morphine is discussed, as well as the participation of second messengers in the neuronal metabolic regulation during the process of addiction. The mismatch between ligand and receptor is considered as a possible explanation in the phenomenon of anatomical regionalization in the processes of tolerance and dependence. Finally, the phenomenon of addiction is reviewed in invertebrate, postulating them as suitable but restricted models that allow the accomplishment of linear and less complex experiments.

Resumen

El presente trabajo revisa los antecedentes históricos relacionados con la morfina, el descubrimiento y tipificación de los distintos receptores a opiáceos y las endorfinas. Se examinan las principales hipótesis relacionadas con los procesos fisiológicos que subyacen a la tolerancia y la dependencia a la morfina. Se analiza el papel del complejo ligando-receptor como consecuencia de la administración crónica de morfina, así como el sistema de segundos mensajeros en la regulación metabólica neuronal durante el proceso de adicción. Se aborda el problema de la disparidad ligando-receptor como una posible explicación al fenómeno de regionalización anatómica en el proceso de tolerancia y dependencia. Por último se revisa el fenómeno de adicción en invertebrados, como modelos adecuados y restringidos que permiten abordajes experimentales finos y menos complejos.

Antecedentes

Con la obtención hecha por Derosne (1803) de una sal de opio llamada narcotina, y dos años más tarde

de la sustancia que Sertürner denominó *morphium* (23) se abrió uno de los capítulos de mayor importancia en la farmacología y la fisiopatología del dolor. Los otros dos saltos en el conocimiento en esta línea han sido la propuesta de Goldstein y col. (7) acerca de la existencia de sitios estereoespecíficos de unión para los opiáceos –confirmada simultáneamente en 1973 por Terenius (33) en Suiza y por Pert y Snyder (22) en Baltimore – y la existencia de compuestos endógenos parecidos a la morfina, propuesta por Martin (15) e identificados posteriormente por Hughes y col. (10) como oligopéptidos, a los que llamaron encefalinas.

Además del dolor, otro aspecto importante y concomitante a los efectos y mecanismos de acción de estas sustancias, es el de la adicción que producen.

La adicción es un estado de intoxicación producido por la administración repetida de una droga, que induce a la disminución progresiva de sus efectos, manifestándose como una necesidad de su consumo en dosis crecientes (tolerancia), y que desencadena un estado de dependencia "física" o "psíquica".

Se ha establecido una controversia con respecto a como operan las neuronas durante la adicción; un proceso que se manifiesta en cuatro formas: 1) tolerancia, la necesidad de incrementar la dosis para obtener los mismos efectos iniciales, 2) la dependencia, constituida por los cambios fisiológicos que se producen con la administración repetida y que son los responsables del 3) síndrome de abstinencia, es decir, el malestar que aparece cuando se suspende la administración y 4) el hábito al consumo o dependencia "psíquica" relacionado con el estado de euforia que producen.

Teorías e hipótesis de la adicción a la morfina

La hipótesis de Collier (3) propone que la administración crónica de morfina altera el número de receptores, con base en los conceptos de Ehrlich, en los que señala que una sustancia química interactúa con los sistemas vivos por medio de moléculas que se ligan a sitios particulares, los receptores. Collier particulariza tres conceptos en su hipótesis: 1) Receptores silencio-

¹ Laboratorio de Histología, División de Neurociencias, IMP.

² Laboratorio de Neurofisiología, División de Neurociencias, Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calzada México Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D.F.

sos, que actuarían como amortiguadores de la actividad de las drogas; II) La interacción con sustancias endógenas que pudieran producir un exceso del agonista endógeno o la inhibición de su destrucción; III) Introducción de receptores, es decir, el exceso de agonista produciría una disminución en el número de receptores, mientras que la escasez induciría lo opuesto.

Investigaciones posteriores han aportado evidencias en el sentido de que la administración crónica de morfina no altera la densidad de los receptores opiáceos en el SNC. Way (35), reportó que en la precipitación del síndrome de abstinencia mediante la administración de naloxona, un antagonista opiáceo, desplaza a la morfina de su sitio de unión, lo que sugiere una alteración en la sensibilidad del receptor. Robson y col. (25) también han aportado argumentos en este sentido. Hay que hacer notar que estos estudios se llevaron a cabo antes del descubrimiento de los diversos receptores opiáceos.

En estudios posteriores, realizados con perros espinales crónicos no dependientes y utilizando varios agonistas y antagonistas opiáceos, el grupo de Martin y col. (6, 16) postuló tres tipos de receptores: μ , κ y σ . El prototipo de agonista μ es la morfina, la etilketocyclazocina (EKC) para el κ y el N-allylnorcyclazocina para el σ . Con base en los efectos diferenciales entre los péptidos opioides y los narcóticos, en bioensayos con el ileo de cobayo y en el conducto deferente de la rata, Kosterlitz y col. (11, 12, 14), sugirieron otro tipo de receptor opiáceo; el delta. Los agonistas típicos del receptor delta son los análogos estables de la encefalina, D-Ala², D-Leu⁵ encefalina (DADLE), o la Leu-encefalina.

Una molécula que ha sido de gran utilidad, tanto en el uso clínico como en la investigación básica relacionada con los opioides y la adicción a los mismos, es la naloxona y sucedáneos: naltrexona y nalorfina. Su configuración molecular es muy parecida a la de la morfina, de hecho sólo difiere de ella en la sustitución del grupo metilo (CH₃) del nitrógeno de la morfina por un grupo alilo (CH₂-CH=CH₂) y esto produce un antagonismo de los efectos analgésicos y euforizantes de la morfina, mismos que no tienen dichos antagonistas.

El complejo ligando receptor en el fenómeno de tolerancia y dependencia

Después de la caracterización de los receptores se han sintetizado y probado familias de agonistas con alta afinidad para cada uno de los receptores, e inclusive con ligandos irreversibles, así como los antagonistas, con lo que se han tipificado uniones específicas. Esto ha dado lugar a una serie de trabajos relacionados con la cinética de los receptores opioides durante el proceso de tolerancia y dependencia (26, 27). Holaday y col. (9) reportaron que la administración crónica de morfina en ratas aumenta la B max de los receptores opioides marcados con [3H] [D-Ala², D-leu⁵] encefalina. Estos trabajos junto con los de Paden y col. (20) introducen el concepto de la regulación de los receptores "a la baja o a la alza" y que reflejan los mecanismos celulares

que inducen un aumento o disminución del número de receptores (B max). Se ha reportado una regulación a la alza en los receptores opiáceos después de la administración crónica de antagonistas, como naltrexona, y que ésta varía según la región del cerebro y el subtipo de receptor (2, 31, 32, 36).

Rothman y col. (28) parecen estar de acuerdo en que la administración crónica de morfina produce una regulación a la alza del complejo receptor opiáceo y que existe una relación directa entre el aumento de la B max y el incremento de tolerancia y dependencia, pues la administración de Beta-funaltrexamina (Beta-FNA), un agonista muy alquilado, que es altamente selectivo, previene el desarrollo de dependencia y atenúa la regulación a la alza del receptor opiáceo inducida por morfina. Los autores concluyen que en el SNC hay unos péptidos que atenúan los efectos agudos de la morfina, algunos de estos péptidos son la Met-enkefalina, dinorfina (1-13) y beta-endorfina. Estos "antiopiáceos" probablemente antagonizan los efectos de la morfina mediante una interacción directa con el receptor, lo que ocasiona el desarrollo de tolerancia y dependencia como parte de un mecanismo homeostático.

El sistema de segundos mensajeros durante el proceso de tolerancia y dependencia

Está generalmente aceptado que las alteraciones en los receptores a opiáceos, *per se*, no explican todos los aspectos de la adicción, por lo tanto, esta situación ha involucrado a mecanismos celulares postreceptor, es decir, a los sucesos intracelulares que se desencadenan cuando un ligando alcanza a su receptor, por ejemplo la activación de canales iónicos y la regulación metabólica intracelular inducida por segundos mensajeros durante la administración crónica de morfina y el síndrome de supresión.

Se ha reportado por varios grupos (5, 17, 18) que la administración crónica de morfina aumenta los niveles de proteína-G, adenilato ciclasa, AMP-cíclico dependiente de proteína cinasa, como consecuencia de la activación continua de los receptores opiáceos. Esta respuesta es bloqueada por naltrexona y no se produce por la administración aguda de morfina. En este sentido Terwilliger y col. (34) han reportado que la administración crónica de morfina no produce alteraciones en los mensajeros intracelulares antes mencionados en la mayoría de las regiones del cerebro y sólo detectan cambios característicos en el núcleo *accumbens*, la amígdala del lóbulo temporal y el tálamo. También encuentran un aumento en los niveles de AMP-cíclico dependiente de proteína cinasa en neuronas de ganglio de la raíz dorsal en la médula espinal. Los autores hacen énfasis en que hay regiones cerebrales en las que no se modifican los segundos mensajeros, como la sustancia gris periacueductal, el área tegmental ventral, la sustancia negra, el hipocampo y el cerebelo, a pesar de que en muchas de ellas existen gran cantidad de neuronas endorfinérgicas. Otro trabajo importante al respecto es el de Rasmussen y col. (24), los

cuales encuentran una alta correlación entre el curso temporal de las manifestaciones conductuales de ratas durante el síndrome de abstinencia, con la actividad unitaria registrada en neuronas del *locus coeruleus* y la actividad de las proteínas-G, adenilato ciclasa y AMP-cíclico dependiente de proteína cinasa. Estas últimas enzimas se encuentran activadas antes de la precipitación del síndrome de abstinencia. Al parecer este hecho está también relacionado con mecanismos celulares homeostáticos como respuesta a la inhibición persistente que producen los opiáceos en estas células.

Ligado a los cambios en el complejo de los segundos mensajeros, proteínas-G/AMP-cíclico, se encuentran los cambios en la regulación iónica mediante canales. En experimentos realizados con registros intracelulares *in vitro* en células del *locus coeruleus* y la administración aguda de morfina, revelan una inhibición de la actividad de estas neuronas producida por la activación del canal de potasio y una inhibición del canal de sodio de despolarización lenta (1, 19). Este efecto tendería a la disminución de la excitabilidad como otro mecanismo homeostático de corto plazo.

Implicaciones de la disparidad ligando-receptor

Otro hecho relevante que puede explicar algunos de los procesos relacionados con la tolerancia y la dependencia es la "disparidad" entre la localización de neurotransmisores y sus receptores. En efecto, se ha reportado por métodos inmunohistoquímicos la existencia de terminales encefalinérgicas en sitios en los que no se han documentado receptores por medio de radioligandos y viceversa. Se ha detectado esta disparidad en dos grandes familias de neurotransmisores y sus receptores: los neuropéptidos y las monoaminas, y no se descarta que en otros sistemas mediadores ocurra lo mismo. En un extenso comentario, Herkenham (8), puntualiza que las siguientes áreas cerebrales tienen un alto índice de fibras y terminales encefalinérgicas pero baja densidad en receptores: el *globus pallidus*, el área preóptica, el hipotálamo, la eminencia media, el núcleo central de la amígdala, la formación reticular pontina y medular, el núcleo del hipogloso y el núcleo coclear ventral. La falta de correspondencia entre neurotransmisor y receptor puede deberse a factores englobados en cuatro categorías: I) Falla técnica a causa del conocimiento insuficiente en las familias que constituyen a los neurotransmisores o a los receptores, II) El transmisor y el receptor se encuentran en diferentes neuronas, que expresan a su transmisor o a su receptor en sitios de contacto a lo largo de las neuronas, y que no siempre corresponde con el de la sinapsis clásicamente entendida, III) Con respecto a los receptores se presentan cinco posibilidades: los receptores pueden no estar disponibles para los radioligandos por estar ya ocupados por su ligando endógeno, los receptores pueden ser escasos; de baja afinidad; receptores no funcionales; y receptores a drogas o sustancias exógenas que no se unen a ligandos endógenos, IV) Se han sugerido también métodos no convencionales de comunicación neuronal, receptores de

alta afinidad que se encuentran distantes de las terminales que emiten sus ligandos.

Es claro que buena parte de la controversia en la explicación de los mecanismos fisiológicos durante el proceso de tolerancia y dependencia está dada por la complejidad de las interacciones del sistema opioide, particularmente en los vertebrados. Sin embargo, los sistemas opioides en organismos invertebrados llevan a replantear el enfoque experimental con el que deberemos incidir en problemas complejos, como es el caso de las adicciones. Es así que Stefano y Catapane (29) observaron un fenómeno de desensibilización en el ganglio del bivalvo *Mytilus edulis*, inducido por dosis repetidas de metionina encefalina, que produjo una falta de respuesta del tejido nervioso al pentapéptido. La desensibilización fue interpretada por los autores como tolerancia. Stefano y col. (30) reportaron los efectos conductuales de la administración crónica de morfina y la demostración de tolerancia en *Helix pomatia*.

Comentarios

El estudio de los mecanismos fisiológicos relacionados con la tolerancia y dependencia a los opiáceos, nos presenta un mosaico complejo en el que confluyen diversas aproximaciones metodológicas con incipientes interpretaciones a los resultados experimentales, en muchas ocasiones contradictorios y en todos los casos influenciados por las corrientes experimentales en boga. Hoy en día contamos con métodos que nos permiten estudiar los mecanismos de regulación del metabolismo interno de las células, mecanismos muy finos y lábiles; sin embargo, la respuesta no está sólo ahí. En la medida en que podamos integrar los diversos niveles o aproximaciones metodológicas en el estudio de la adicción, estaremos más cerca del entendimiento global del problema.

A continuación discutiremos algunas de las hipótesis y los resultados obtenidos con respecto a la tolerancia y dependencia de los opioides. Un punto importante son los postulados de Collier (3) entre los que se pueden rescatar varios conceptos: que la interacción de sustancias endógenas pudiera producir un exceso de agonista endógeno o la inhibición de su destrucción. En este sentido está bien documentada (34) la regulación metabólica que juegan el AMP-cíclico y la adenilato ciclasa con respecto a la regulación de los receptores a opioides. Por otro lado, existen diferencias en las respuestas de los organismos dependiendo del esquema de administración de la morfina, es decir, el sistema de segundos mensajeros responde en forma diferente a la administración aguda, en la que la respuesta de los receptores se da en minutos y es de corta duración, que en la crónica en donde los fenómenos de tolerancia y dependencia dan respuestas más tardadas y duraderas (4). En el tercer postulado se habla de la inducción de receptores. Si bien existe evidencia experimental en la que no hay modificación en la densidad de los receptores, sí se ha documentado el aumento en la afinidad de algunos receptores a opiáceos con la administración crónica de morfina (28),

con este postulado, de alguna manera, Collier hace explícito el concepto de avidez por un ligando.

Otro punto importante a discutir son los resultados de Terwilliger y col. (34) en los que se detectan alteraciones en los segundos mensajeros en pocas estructuras cerebrales y no se encuentran en estructuras donde también existe una alta densidad de neuronas endorfinérgicas. Esto puede sugerir cierta especificidad anatómica para producir tolerancia y dependencia. Un mecanismo posible para la explicación de la regionalización anatómica puede ser el de la falta de correspondencia entre las terminales endorfinérgicas y sus receptores, esto explicaría que regiones como la sustancia gris periacueductal, el área tegmental ventral o el hipocampo que son altamente inmunorreactivas a endorfinas, no presenten un aumento en el sistema de segundos mensajeros durante la administración crónica de morfina, lo cual también sugiere que dicho proceso de regulación se lleva a cabo en células que tienen receptores a opiáceos sean o no endorfinérgicas. Otra expresión de la falta de correspondencia ligando receptor son las neuronas que vierten su neurosecreción en recintos o conductos. Este hecho común en las neuronas con función neuroendócrina, es cada vez más frecuente encontrarlo en células sin estas atribuciones. Parece válido suponer que los receptores a estas neurosecreciones están a distancia. Un buen ejemplo de este hecho son las imágenes obtenidas recientemente por León-Oléa y col. (13) en las neuronas inmunorreactivas a met-enkefalina, leu-enkefalina y dinorfina en hipotálamo del *Ambystoma mexicanum*, las cuales vierten su neurosecreción en el espacio infundibular; un ejemplo de eso se puede observar en la figura 1.

Otro aspecto de importancia es el estudio de las adicciones en sistemas nerviosos menos complejos. Los trabajos con moluscos (29, 30) han mostrado que aunque son especies filogenéticamente menos evolucionadas, también presentan y desencadenan los fenómenos de tolerancia, dependencia y abstinencia. Sería pues necesario ahondar en estas preparaciones con técnicas bioquímicas, inmunohistoquímicas y electrofisiológicas que faciliten la obtención de respuestas a este fenómeno complejo de la adicción a la morfina.

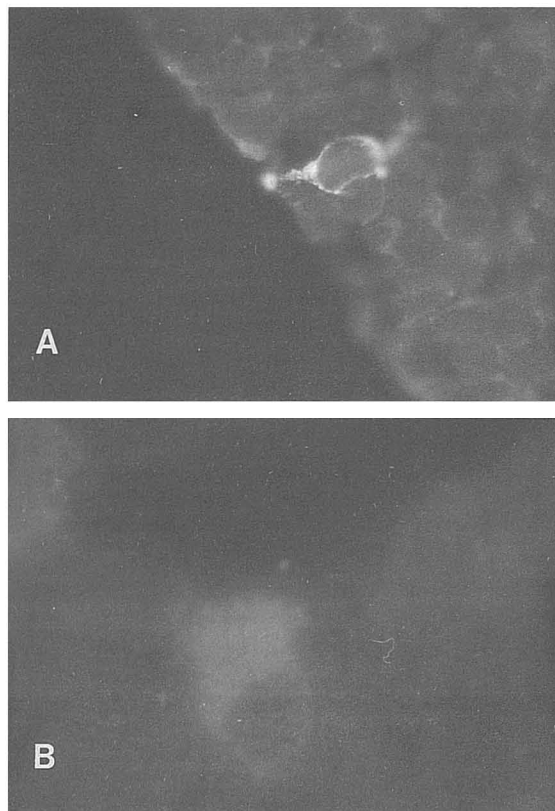


FIGURA 1 A. Muestra un ejemplo de neurona que parece liberar su neurotransmisor al espacio infundibular. Esta neurona es inmunorreactiva a met-enkefalina y está localizada en el hipotálamo de axolotl, *Ambystoma Mexicanum*. Esta imagen hace patente la posibilidad de la comunicación neuronal sin el concepto clásico de sinapsis, es decir, con un espacio sináptico y un receptor postsináptico inmediato. Aumento 400X.

B. Muestra una célula adenohipofisiaria de *Ambystoma mexicanum*, inmunorreactiva a beta-endorfina adyacente al espacio sinusoidal. Ejemplo de un neuropéptido que tiene una probable acción a distancia. Aumento 1000X.

Agradecemos al Dr. José Luis Díaz sus comentarios al artículo.

Este trabajo fue parcialmente financiado por el proyecto de CONACYT, P228CCOX891549.

REFERENCIAS

1. AGHAJANIAN G K, WANG Y-Y: Pertussis toxin blocks the outward currents evoked by opiate and alpha-2-agonist in locus coeruleus neurons. *Brain Res* 731:390-394, 1986.
2. BARDO M T, BHATANGER R K, GEBHART G F: Chronic naltrexone increases opiate binding in brain and produces supersensitivity to morphine in the locus coeruleus of the rat. *Brain Res*, 289:223-234, 1983.
3. COLLIER H O J: General theory of the genesis of drug dependence by induction of receptors. *Nature*, 205:181-183, 1965.
4. COLLIER H O J: Cellular site of opiate dependence. *Nature* 283:625-629, 1988.
5. DUMAN R S, TALLMAN J F, NESTLER E J: Acute and chronic opiate-regulation of adenylate cyclase in brain. Specific effects in locus coeruleus. *J Pharmacol Exp Ther*, 246:1033-1039, 1988.
6. GILBERT P E, MARTIN W R: The effects of morphine - and nalorphine - like drugs in the non-dependent, and cyclazocine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 198:66.82, 1976.
7. GOLDSTEIN A, LOWNEY I, PAL K: Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener, levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 68:1742-1747, 1971.

8. HERKENHAM M: Mismatches between neurotransmitter and receptor localizations in brain: Observations and implications. *Neuroscience*, 23:1-38, 1987.
9. HOLADAY J W, HITZEMMAN R J, CURELL J, TORTELLA F C, BALENKY G L: Repeated electroconvulsive shock or chronic morphine increases the number of 3H-D-ala-2-D-leu5-enkephalin binding sites in rat brain. *Life Sci*, 31:2359-2362, 1982.
10. HUGHES J, SIMITH T, KOSTERLITZ H, FOTHERGILL L, MORGAN B, MORRIS H: Identification of two related peptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 255:577-579, 1975.
11. HUTCHINSON M, KOSTERLITS H, LESLIE F M, WATERFIELD A A, TERENIUS L: Assessment of the guinea-pig ileum and mouse *vas deferens* of benzomorphans which have strong antinociceptive activity but do not substitute for morphine in the dependent monkey. *Br J Pharmacol*, 55:541-546, 1976.
12. KOSTERLITZ H: Possible physiological significance of multiple endogenous opioid agonists. En: R F BEERS, E G BASSET (eds). *Mechanism of Pain and Analgesic Compounds*. Raven Press, Nueva York, 207-214, 1979.
13. LEON-OLEA M, SANCHEZ-ALVAREZ M, PINA A L, BAJON A: Evidence for enkephalin - and endorphin - immunoreactive cells in the anterior pituitary of the axolotl *Ambystoma mexicanum*. *J Comp Neurol* 305:2-10, 1991.
14. LORD J A H, WATERFIELD A A, HUGHES J, KOSTERLITZ H: Endogenous opioid peptides: Multiple agonists and receptors. *Nature* 267:495-499, 1976.
15. MARTIN W R: Opioid antagonist. *Pharmacol Rev* 19: 463-521, 1967.
16. MARTIN W R, EADES C G, THOMPSON J A, HUPPLER R E, GILBER P E: The effects of morphine - and nalorphine - like drugs in the non-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 197:517-532, 1976.
17. NESTLER E J, ERDOS J J, TERWILLIGER R, DUMAN R S, TALLMAN J F: Regulation of G-proteins by chronic morphine in the rat locus coeruleus. *Brain Res*, 476:230,239, 1989.
18. NESTLER E J, TALLMAN J F: Chronic morphine treatment increases cyclic AMP-dependent protein kinase activity in the rat locus coeruleus. *Mol Pharmacol*, 33:127-132, 1988.
19. NORTH R A, WILLIAMS J T, SUPRENANT A, CHRISTIE M J: Mu and delta receptors belong to a family of receptors that are coupled to potassium channels. *Proc Natl Acad Sci USA*. 84:5487,5491, 1987.
20. PADEN C M, KRALL S, LINCH W C: Heterogenous distribution and upregulation of mu, delta and kappa opioid receptors in the amygdala. *Brain Res*, 418:349,355, 1987.
21. PATERSON S J, ROBSON L E, KOSTERLITZ H: Classification of opioid receptors. *Br Med Bull* 39:31-36, 1983.
22. PERT C, SNYDER S: Opiate receptor demonstration in nervous tissue. *Nature* 179:1011-1014, 1973.
23. PESET J L. Terapéutica y farmacología en el romanticismo. En: P Lain-Entralgo (ed). *Historia Universal de la Medicina*. Salvat, Editores, Barcelona, págs. 331-332, 1973.
24. RASMUSSEN K, BEITNER-JOHNSON D B, KRISTAL J H, AGHAJANIAN G K, NESTLER E J: Opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: Behavioral, electrophysiological and biochemical correlates. *J Neurosci*, 10:2308-2317, 1990.
25. ROBSON L E, PATERSON S J, KOSTERLITZ H W: Opiate receptors. *Handbook of Psychopharmacology*, 17:13-80, 1983.
26. ROTHMAN R B. Binding surface analysis: An intuitive yet quantitative method for the design and analysis of ligand binding studies. *Alcohol Drug Res*, 6:309,325, 1986.
27. ROTHMAN R B, BARRETT R W, VAUGHT J L: Multi-dimensional analysis of ligand binding data: Application of opioid receptors. *Neuropeptides*, 3:367-377, 1983.
28. ROTHMAN R B, LONG J B, BYKOV V, XU H, JACOBSON A E, RICE K C, HOLADAY J W: Upregulation of the opioid receptor complex by the chronic administration of morphine: A biochemical marker related to the development of tolerance and dependence. *Peptides*, 12:151-160, 1991.
29. STEFANO G B, CATAPANE E J: Enkephalin increases in dopamine levels in the CNS of marine mollusc. *Life Sci*, 24:1617-1622, 1979.
30. STEFANO G B, HIRIPI L, ROZSA K S, SALANKI J: Behavioural effects of morphine on the ligand snail *Helix pomatia*. Demonstration of tolerance. En: J salanki (ed), *Neurobiology of Invertebrates-Mechanisms and Integration*. Pergamon, Nueva Yor, págs. 285-295. 1988.
31. TEMPLE A, GARDNER E L, ZUKIN R S: Neurochemical and functional correlates of naltrexone-induced opiate receptor upregulation. *J Pharmacol*, 23:439-444, 1985.
32. TEMPEL A, ZUKIN R S, GARDNER E L: Supersensitivity of brain opiate receptor subtypes after chronic naltrexone treatment. *Life Sci*, 31:1401-1404, 1982.
33. TERENIUS L: Stereospecific interactions between narcotic analgesic and synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacol Toxicol*, 32:317-320, 1973.
34. TERWILLIGER R Z, BEITNER-JOHNSON D, SEVARINO K A, CRAIN S M, NESTLER E J: A general role for adaptations in G-Proteins and the cyclic AMP system in mediating the chronic actions of morphine and cocaine on neuronal function. *Brain Res*, 548:100-110, 1991.
35. WAY L E: Review and overview of four decades of opiate research. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 20:1-27, 1979.
36. ZUKIN R S, SUGARMAN J R, FITZ-SYAGE M L, GARDNER E L, ZUKIN S R, GINTZLER A R: Naltrexone-induced opiate receptor supersensitivity. *Brain Res* 245:285-292, 1982.