

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO  
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

## **LIBERACIÓN CÍCLICA HORMONAL:**

## **NUEVAS APORTACIONES**

**Discurso para la Recepción Pública**

**del**

**EXCMO. SR. PROF. DR. LUIS CASIS SÁENZ**

**y contestación por el:**

**EXCMO. SR. PROF. DR. JUAN MANUEL DE GANDARIAS Y BAJÓN**  
PRESIDENTE DE ESTA REAL CORPORACIÓN

**JULIO/2001**



**BILBAO**

**MMI**

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO  
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

## **LIBERACIÓN CÍCLICA HORMONAL:**

### **NUEVAS APORTACIONES**

**Discurso para la Recepción Pública**

**del**

**EXCMO. SR. PROF. DR. LUIS CASIS SÁENZ**

**y contestación por el:**

**EXCMO. SR. PROF. DR. JUAN MANUEL DE GANDARIAS Y BAJÓN**  
**PRESIDENTE DE ESTA REAL CORPORACIÓN**

**JULIO/2001**



**BILBAO**

**MMI**

**LIBERACIÓN CÍCLICA HORMONAL:  
NUEVAS APORTACIONES**

**Discurso para la Recepción Pública**

**del**

**EXCMO. SR. PROF. DR. LUIS CASIS SÁENZ**

**JULIO/2001**

**BILBAO**

**MMI**

Excmo. Sr. Presidente,  
Excmas. e Ilmas. Autoridades,  
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,  
Profesores, Doctores y amigos,  
Señoras y Señores:

Decía D. Francisco de Quevedo que las palabras son como las monedas: a veces, una vale tanto como muchas y, en ocasiones, muchas sumadas no alcanzan lo que una sola. Mi profunda gratitud a la Real Academia de Medicina del País Vasco, por el gran honor que me hace al llamarme a colaborar en sus tareas, no se expresaría mejor sumando muchas palabras que empleando una sola, tan gastada por el uso y la costumbre como llena de valor y sentimiento: Gracias. Gracias por haber valorado el entusiasmo que siempre he puesto en mi trabajo como si fuera un mérito; por haber interpretado tan generosamente mis deseos de aprender, como si los intentos fueran logros y la ilusión fuera fruto. Junto con mi agradecimiento, manifiesto mi disposición a contribuir en lo que pueda a los proyectos de la Academia para los que se me pida mi colaboración.

Soy sincero al declarar que no sólo agradezco mi nombramiento por el honor mismo que supone. Mi agradecimiento a la Academia es si cabe mayor porque no hay mejor escuela que aquella en la que los maestros son los compañeros. Y, en este contexto, quiero hacer manifiesto mi agradecimiento, de una manera especial, a los Profesores Doctores D. Javier y D. Juan José Goiriena de Gandarias y al Profesor Doctor D. Luis Fernando Ainz, antecesor mío en el cargo de Decano de la Facultad de Medicina y Odontología y todos ellos Académicos de esta Real Corporación. Fernando y Juan José son además mis compañeros de Cátedra en el Departamento de Fisiología de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.

Mi sentimiento de gratitud quiero personalizarlo en su Presidente, el Profesor Doctor D. Juan Manuel de Gandarias, Catedrático Emérito de la Universidad del País Vasco, cuya dedicación a la Universidad (de la que es Medalla de Oro) y a la investigación ha sido un ejemplo constante para mí y para cuantos le conocemos. Fue, además, director de nuestra Tesis doctoral y, en ella, se citaba ampliamente el discurso de ingreso del Prof. de Gandarias en la entonces Real Academia de Medicina del Distrito de Bilbao, titulado **REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL: NUEVAS APORTACIONES**. Como primer homenaje a él, nuestro discurso lleva un título similar, si bien la especialidad es lógicamente distinta, habida cuenta del tiempo transcurrido desde entonces: treinta años.

Antes de entrar en el desarrollo del discurso, quisiera comentar que los resultados y conclusiones presentados en el mismo son el fruto de más de tres lustros de investigación en el campo de la liberación cíclica hormonal de gonadotropinas, habiendo llegado a la conclusión de que este ciclo no es el circuito cerrado descrito hasta principios de los años noventa, sino que por el contrario es un eje enormemente complicado

en el que intervienen, en mayor o menor grado, gran cantidad de factores neuroquímicos y que, perfectamente integrados, regulan el ciclo menstrual de la mujer. Quisiera recordar aquí los primeros trabajos que concluimos allá por 1985; y que nos resultaron, tan arduos de interpretar como tan difíciles de aceptar por las primeras revistas internacionales a las que los enviamos. A todo esto habría que añadir la zozobra, más que la expectativa, con que nos atenazaban los distintos proyectos de investigación solicitados y que nunca nos fueran concedidos.

### EL CICLO REPRODUCTOR

El aparato reproductor femenino, a diferencia del masculino, presenta cambios cíclicos regulares que teológicamente se pueden considerar como preparación periódica para la fecundación y el embarazo.

El ciclo reproductor en las hembras es una secuencia compleja de acontecimientos que están en relación con otra serie de fenómenos esenciales que se suceden entre sí de forma cíclica y en estrecha interrelación con los niveles neuroendocrinos que lo integran, fundamentalmente: hipotálamo, hipófisis, ovario. Su fenómeno central, la **ovulación**, comienza en la pubertad y se mantiene durante toda la etapa reproductora de la hembra. Fisiológicamente, sólo se interrumpe por embarazo y lactación. Su correlación funcional tiene lugar por una secuencia específica, en la que el **hipotálamo**, mediante la **gonadoliberina (GnRH)** u hormona liberadora de las gonadotropinas ("gonadotropin releasing hormone"), estimula la adenohipófisis que, a su vez, emite las gonadotropinas u hormonas gonadotropas, las cuales, con un ritmo adecuado de secreción, actúan sobre el ovario, estimulando su desarrollo y maduración hasta convertirse en apto para la fecundación.

En los primates y humanos (de Asia y Africa) destaca el llamado *ciclo menstrual*, siendo su rasgo más conspicuo el sangrado periódico vaginal (*menstruación*) que acaece por la muda de la mucosa uterina. Los demás mamíferos diferentes a los primates, aunque no menstrúan cuentan con el *ciclo estral*, cuya diferencia esencial respecto al *ciclo menstrual* es la prolongación de la fase luteínica de éste último.

El título de *ciclo estral* o *ciclo del estro (calor)* deriva del notorio plazo de aumento de la temperatura que surge tras la ovulación, único espacio durante el cual la hembra es sexualmente receptiva al macho. En especies que como la rata ovulan espontáneamente, los factores endocrinos subyacentes son, esencialmente, los mismos que en el ciclo menstrual.

En la rata, el *ciclo estral* dura 4-5 días; y se subdivide en 3 (a veces, 4) fases bien diferenciadas: *diestro*, *proestro* y *estro* (más el llamado *metaestro*, a menudo considerado como una parte del estro). Sobre el ciclo estral influyen: la gonadoliberina (**GnRH**), las gonadotropinas (**FSH** y **LH**), melatonina (luz/oscuridad), el olfato, la temperatura y otros varios factores o agentes.

### CAMBIOS MORFOLÓGICOS DURANTE EL CICLO ESTRAL

Los estudios morfológicos e histológicos del útero a lo largo del *ciclo estral* ponen de manifiesto que ni el tamaño ni la estructura del órgano permanecen constantes. Los cambios más patentes ocurren en el endometrio y sus glándulas. Durante la *fase folicular (proestro)*, las glándulas uterinas son más bien sencillas y rectas, con pocas ramificaciones; este aspecto es la respuesta típica a un estímulo estrogénico. Durante la *fase luteínica (diestro)*, cuando el efecto de la progesterona predomina sobre el útero, el endometrio aumenta de grosor, las glándulas agrandan prontamente en longitud-diámetro y se ramifican en una trama muy compleja.

El ovario, estimulado por hormonas adenohipofisarias, reacciona con cambios significativos durante el *ciclo reproductivo*. Y aunque estos cambios son cualitativamente parecidos en los diferentes mamíferos; se denotan variaciones cuantitativas debido a la duración variable de los ciclos reproductivos. Como exponemos más adelante, en la rata, al final del diestro, los folículos inician su maduración que se completará en la tarde del proestro gracias a la acción sinérgica de dos hormonas prehipofisarias (**FSH** y **LH**). En tal momento surge la ovulación, por lo general múltiple, formándose, a veces, lo que se llama el *corpo hemorrágico*; y éste es sustituido por células amarillas repletas de lípidos que configuran el *corpo lúteo* (aunque no en

todas las especies).  
iniciándose un nue

El epitelio vagi  
de los estrógenos,  
vaginales. En la fa  
ción epitelial junto  
cos en el frotis vag

bios, aunque simi  
Como muestra  
renciados:

- Polinucleares
- Células epitel
- Células corni

Durante  
estadio distante de  
cornificadas (*diest*  
cocitos y se multi  
este tipo celular re  
recen las células co

### CAMBIOS ENDOCRINOS CAMBIOS ANATÓMICOS

El ovario, órg  
endocrina, esto es  
naturaleza reprod  
des (gametos mas

El ovario  
forma cíclica. De



HIPOTÁLAMO → PREHIPÓFISIS → OVARIO

En la actividad ovárica endocrina destaca la secreción de *estradiol*, concretamente el *17-beta-estradiol*, la hormona estrogénica más activa; otra hormona estrogénica mencionable es la *estrona* o *foliculina*, aunque su actividad biológica es mucho menor.

La secreción de *estradiol* es continua durante todo el ciclo, pero con altibajos: en la fase folicular, por la teca interna, es poco cuantiosa; y después, en mayor proporción por células tecales, durante la fase luteínica. En cambio, la secreción de progestágenos, concretamente de progesterona, que está a cargo de células de la granulosa luteinizada, sólo es netamente manifiesta en la denominada *fase luteínica*.

En la etapa prepuberal, la concentración seroplasmática de estradiol es escasa y no presenta oscilaciones cíclicas, mientras que en el animal adulto su ritmo secretor varía en relación con la fase del ciclo.

En la rata, los niveles seroplasmáticos de esta hormona son bajos al principio del *diestro*, aumentando a lo largo de este estado del ciclo, para alcanzar un máximo hacia el mediodía del *proestro* (horas antes de la ovulación). Esta concentración hormonal se mantiene alta durante unas horas, comenzando a descender, progresivamente, en la tarde del *proestro*, hasta retornar a los niveles basales del *estro* (fig. 2). Otros animales como la oveja, presentan variaciones similares a las citadas, aunque el ciclo es de mayor duración.

En los primates, en cambio, se presenta una elevación postovulatoria debido a la actividad celular de la capa granulosa luteinizada.

La progesterona y demás progestágenos, producidos por el cuerpo lúteo del ovario (también segregados aunque en menores proporciones, por la corteza adrenal y por la placenta), preparan al útero para la implantación; y a la mama, para la lactación. La concentración seroplasmática de progesterona también muestra variaciones a lo largo del *ciclo estral*, presentando dos picos (o máximos): uno de ellos, más alto y pronunciado durante la tarde del *proestro*; y otro menor, pero más sostenido entre *metaestro* y *diestro*. Debe reseñarse, sin embargo, que otros autores no han detectado este último pico.

Interesa destacar que otras hormonas parecen poseer un ritmo de secreción acorde con el ciclo de hormonas ováricas; así, el andrógeno *dihidrotestosterona* muestra niveles bajos durante el *estro*, que aumentan progresivamente durante el *diestro*, hasta alcanzar un máximo en el *proestro*.

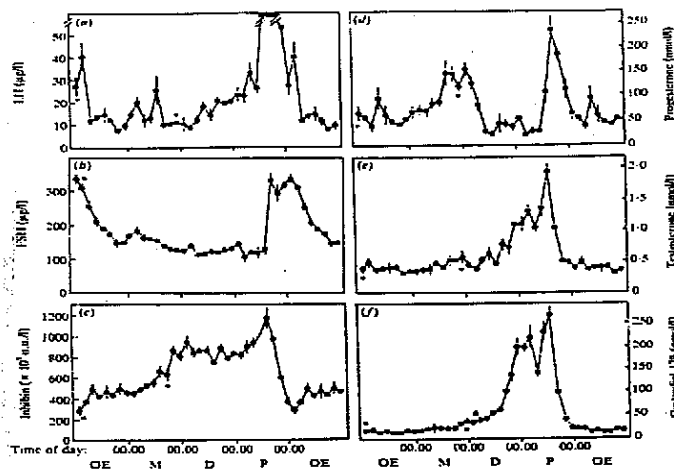


Fig. 2.- Cambios en la concentración seroplasmática de diversas hormonas ováricas e hipofisarias durante el ciclo estral de la rata.

CAMBIOS A NIVEL  
La hipófisis, glándula  
pituitaria o tallo hipofisario

1) Prehipófisis o adenohipófisis. En sus células nucleares se elaboran las hormonas que componen el eje hipotálamo-hipofisario. Las células de la prehipófisis producen las "hormonas" o "factores de liberación de varias hormonas". Las hormonas adenohipofisarias actúan sobre la corteza adrenal: tirotrópica y adrenocorticotropa (ACTH).

Fig. 3.- Sistema hipotálamo-hipofisario. 1.- Fascículo hipotálamo-hipofisario, núcleo arcuato. 2.- F. Adenohipófisis. Vasopresina o CRH.

### CAMBIOS A NIVEL HIPOFISARIO.

La hipófisis, glándula endocrina alojada en la silla turca del esfenoides, unida al *hipotálamo* por el *tallo pituitario* o *tallo hipofisario*, consta de dos partes:

1) Prehipófisis o adenohipófisis, con la que conecta el *área hipofisotropa del hipotálamo* (v. fig. 3), en cuyos núcleos se elaboran neurohormonas reguladoras, las denominadas *neuronas parvocelulares* de las que surgen fibras que componen el *fascículo tuberoinfundibular* que descarga dicha neurosecreción hormonal en la sangre del sistema porta de Popa-Fielding: una trama capilar entre la *eminencia media* del hipotálamo y el *tallo pituitario*. Las citadas *neurohormonas reguladoras* son de dos clases: *liberadoras* o *inhibidoras* ("releasing hormones" o "inhibiting hormones") que estimulan o inhiben, respectivamente, la secreción-producción de varias hormonas prehipofisarias o adenohipofisarias, cuyos nombres se transcriben en la tabla 1. Las hormonas adenohipofisarias o prehipofisarias son, en su mayoría, hormonas organotropas, así denominadas por actuar sobre un determinado blanco u órgano diana; los siguientes ejemplos aclaran esta nomenclatura: tirotropina u hormona tirotrópica (TSH), por su actuación sobre el tiroides; corticotropina u hormona adrenocórticotropa (ACTH), etc.

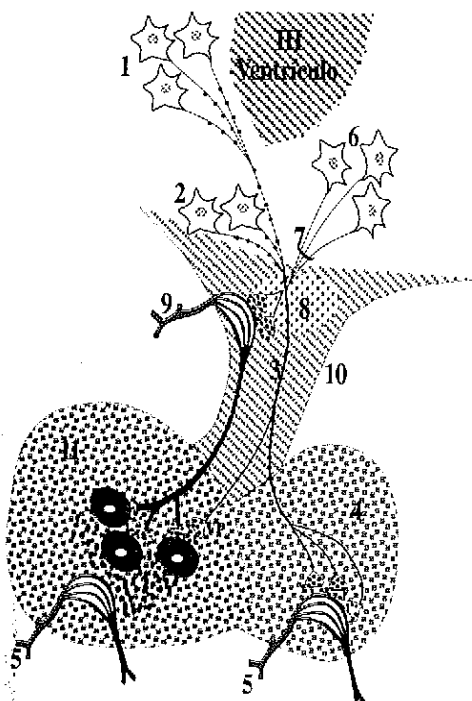


Fig. 3.- Sistema hipotálamo-hipofisario: 1.- Neuronas del núcleo paraventricular (PV), 2.- Neuronas del núcleo supraóptico (SO), 3.- Fascículo hipotálamo-hipofisario, 4.- Neurohipófisis, 5.- Arteria hipofisaria inferior y venas hipofisarias (en color azul), 6.- Neuronas del núcleo arcuato, 7.- Fascículo túbero-infundibular, 8.- Eminencia media, 9.- Arteria hipofisaria superior, 10.- Tallo hipofisario, 11.- Adenohipófisis. *Vasopresina* (VP), desviada hacia la prehipófisis desde el fascículo hipotálamo-hipofisario, que ejerce un efecto *similcorticoliberina* o CRH.



TABLA 1

Tipos de células		Hormonas prehipofisarias	Kda	Hormonas hipotalámicas reguladoras	
				Liberadoras	Inhibidoras
Gonadotrofas	Basófilas	Foliotropina (FSH) Luteotropina (LH, ICSH)	32,6 29,4	Gonadoliberina (GnRH) o LH-RH	—
Lactotrofas	Acidófilas	Prolactina (PRL)	30,5	Profolactoliberina (PRF) TRH, VIP	PIF ( dopamina)
Corticotrofas	Basófilas	Corticotropina (ACTH)	22,5	Corticoliberina (CRH)	—
Tirotrofas	Basófilas	Tirotropina (TSH)	4,5	Tiroliberina (TRH)	—
Somatotrofas	Acidófilas	Hormona del crecimiento (GH)	22,0	Somatoliberina (GRH, TRH)	Somatostatina (SS)
Melanotrofas	Basófilas	Melanotropina (MSH):	39,5	—	Melanostatina(MIF)
		- α-MSH y β-MSH			
		Lipotropina (β-LPH)	4,5	Precursoras de β-MSH y	
		Lipotropina (γ-LPH)	5,8	endorfinas	

### Hormonas gonadotropas adenohipofisarias

Tradicionalmente, se consideran como *hormonas gonadotropas adenohipofisarias*, ciertas glicoproteínas con dos cadenas polipeptídicas, α, y β: la **foliotropina** u **hormona estimulante del folículo** ("Follicle stimulating hormone"), o **FSH** y la **luteotropina** u **hormona luteinizante** ("Luteinising hormone") o **LH**, también denominada *hormona estimulante de las células intersticiales* ("Interstitial cell stimulating hormone") o **ICSH**. No obstante, debería incluirse como otra *hormona gonadotropa a la prolactina (PRL)* o *mamotropina* (v. ap. correspondiente), ya que su influencia en la esfera reproductora justificaría sobradamente su adscripción bajo este título.

Su pertenencia al grupo de la *hormona del crecimiento (GH)*, venía basándose, principalmente, en dos criterios: uno, en que la estructura química primaria entre ellas se asemeja un tanto, aunque no mucho, pues el porcentaje de iguales secuencias mono-peptídicas, apenas si pasa del 15%; y otro, en que descendieran de un mismo ancestro, lo que ha sido descartado recientemente. Por todo ello, describiremos en orden sucesivo y coordinado a la **FSH**, **LH** y **PRL** o prolactina.

A las antecitadas hormonas gonadotropas prehipofisarias hay que sumar la *coriogonadotropina (CG)*, otra hormona gonadotropa glicoproteica análoga, segregada por la *placenta*, cuya estructura consta, también, de dos cadenas polipeptídicas, α, y β; la cadena α es idéntica en las tres.

### Ciclo menstrual

Desde la *menarquia hasta el climaterio*, la mujer y las hembras de primates muestran cada 28 días, aproximadamente, la regla o el período. El transcurso de esta fenomenología corresponde a un ciclo menstrual, así adjetivado por su duración cercana a un mes. El *ciclo menstrual* como el *ciclo estral*, mucho más corto y propio de las hembras de otras especies, resulta de operaciones coordinadas e interdependientes que llevan a cabo: el hipotálamo, mediante mecanismos neuroendocrinos; la adenohipofisis, por sus hormonas gonadotropas; el ovario, con sus secreciones de estrógenos (estradiol, estrona) y progestágenos (progesterona); y por el útero, que acusa la menstruación con el característico sangrado de 3-5 días que dura la regla. El ciclo menstrual consta de varias *fases*. Se inicia con el primer día de la regla y forma parte de la denominada *fase folicular* o proliferativa, en la que cunde la maduración del folículo de Graaf, con la multiplica-

ción celular  
minadas  
predomina  
continuaci  
en que el  
al denomi  
ovulación

Tras esto,  
cargándose  
mado cuer  
17OH-prog  
llo se atr  
pus albica  
ción, persis

ción celular de la capa granulosa carente de vasos y la organización del estroma ovárico en dos capas, denominadas *teca interna*, secretora de *estrógenos (estradiol)* y *teca externa*, a la vez que el plasma muestra un predominio de la **FSH** sobre la **LH**, así como un nivel creciente de estradiol y de **17OH-progesterona**; a continuación, sigue la denominada *fase ovulatoria* o "fase mitad ciclo", correspondiente a los días **13-14**, en que el plasma acusa dos picos sucesivos, de estradiol y de **17OH-progesterona**, que anteceden en **12-24 h** al denominado *pico ovulatorio* de **LH** y **FSH**, tras el cual a las **24 horas**, o sea en el día **15**, se produce la *ovulación* o estallido-ruptura del folículo con la expulsión del *ovocito*.

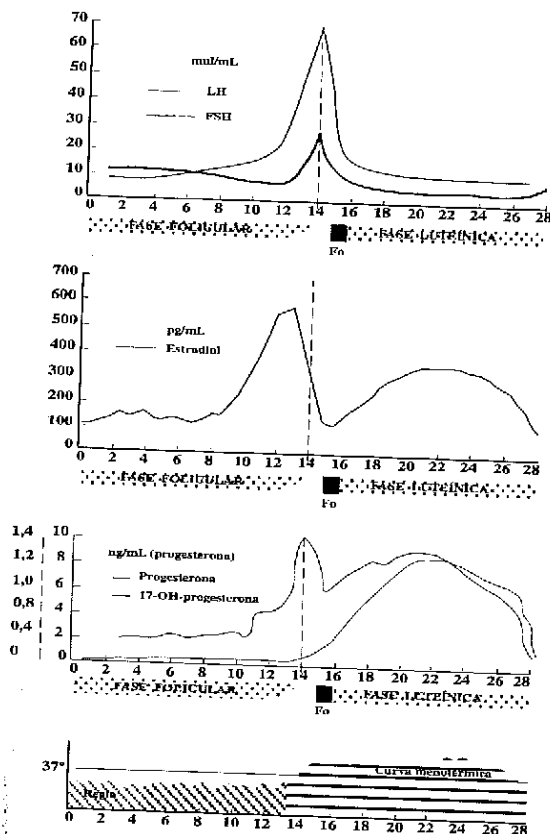


Fig. 4.- Ciclo menstrual, con su gráfica menotérmica en su parte inferior.

Tras esto, sigue la *fase luteínica*, entre los días **15-28**, en que la *capa granulosa* se vasculariza e hipertrofia, cargándose de lípidos como la *teca interna*, al tiempo que adquiere un tinte amarillento, configurando el llamado *corpo lúteo* o *corpo amarillo*, estructura secretora de abundantes proporciones de progesterona, **17OH-progesterona** y estradiol. Si el ovocito expulsado por la ovulación no es fecundado, el *corpo amarillo* se atrofia, progresivamente, a partir de los días **22-24**, convirtiéndose en un *corpo blanquizco* ("corpus albicans") con merma gradual de *progesterona*, **17OH-progesterona**, y *estradiol*. Si hubiera fecundación, persistiría el *corpo amarillo*, erigiéndose en un eficiente órgano nutritivo-protector del embrión-feto.

En la hembra, la **FSH** estimula el crecimiento de los **folículos ováricos** y la formación del **ovocito**, aunque no es capaz por sí sola de desencadenar la ovulación, sino que precisa para ello de la **LH** (v. fig. 4). Y en el macho la **ICSH** promueve la gametogénesis (multiplicación y crecimiento de las espermatogonias), al mismo tiempo que ejerce un efecto esencial sobre la esteroidogénesis.

Los niveles seroplasmáticos de **FSH** son bajos en el diestro; muestran un pico tres veces superior en el proestro, descendiendo gradualmente durante el estro hasta retornar a los niveles basales del diestro. Los niveles hipofisarios de esta hormona también son variables a lo largo del ciclo, con aumento en el proestro anterior al "pico sérico", una disminución lógica durante el pico y recuperación lenta de los niveles durante el resto del ciclo.

La **LH** complementa y completa la acción de la **FSH** para que se produzca la ovulación; en la rata y ratona coopera específicamente con la **PRL** en el proceso de luteinización de la granulosa, con la consiguiente formación del cuerpo lúteo. Su concentración en suero también presenta modificaciones a lo largo del ciclo, presentando un aumento drástico preovulatorio en la tarde del proestro (con niveles hasta 50 veces superiores a los basales). Durante el resto del ciclo estral no presenta modificación alguna (fig. 2). También la **LH** muestra un aumento de sus niveles hipofisarios, previamente al *pico preovulatorio*.

La **FSH** y **LH** son elaboradas por el mismo tipo de células gonadotrofas. Sin embargo, el control de su secreción es independiente. Prueba de ello es que los niveles de **mRNA** de las dos gonadotropinas presentan diferentes patrones de variación durante el ciclo.

Otras hormonas sintetizadas por la adenohipófisis (v. tabla 1) son: la hormona del crecimiento (**GH**), hormona adrenocorticotropa (**ACTH**), la tirotrópina u hormona estimulante del tiroides (**TSH**) la lipotropina (**LP**) y la melanotropina u hormona melanotropa o melanocitostimulante (**MSH**), de la que hay dos:  $\alpha$ -**MSH** y  $\beta$ -**MSH**.

## 2) Hipófisis posterior o neurohipófisis.

El hipotálamo conecta con la neurohipófisis mediante (fig. 3) el *fascículo hipotálamohipofisario*, que parte de *neuronas magnocelulares del núcleo paraventricular (PV)* y del *núcleo supraóptico (SO)*. Los axones de este haz muestran *gránulos neurosecretorios (GNS)* con aspecto arrosariado, de 150-170 nm de diámetro, que contienen neurohormonas que forman complejos con las *neurofisinas*, unas proteínas ricas en azufre por su alto contenido en mercaptoaminoácidos, tintorialmente detectables por la técnica de Gomori. Los **GNS** se almacenan en los botones axónicos que terminan en la neurohipófisis, desde donde las neurohormonas se incorporan a la sangre mediante un proceso de exocitosis  $Ca^{2+}$ -dependiente desencadenado por estímulos adecuados.

Así pues, la neurohipófisis no sintetiza las neurohormonas, sólo es su mero recinto de almacenamiento. Dichas neurohormonas son: la *vasopresina u hormona antidiurética (ADH)*, sintetizada, principalmente, en el *núcleo supraóptico (SO)*; y la *oxitocina*, sintetizada, principalmente, en el *núcleo paraventricular (PV)*.

Ambas neurohormonas, vasopresina y oxitocina, son nonapéptidos con p.m. de 1 Kda, aproximadamente, y un enlace disulfuro entre las posiciones 1-6 de dos restos cisteínicos, lo que les caracteriza más bien como verdaderos *ciclooctapéptidos*. La similitud química estructural entre ambas es dominante, diferenciándose solamente en que la *vasopresina* posee *arginina o lisina*, mientras que la *oxitocina* contiene *leucina*, solapándose, un tanto, sus propiedades biológicas.

Como señalábamos líneas atrás, ambas neurohormonas forman complejos con las *neurofisinas*, unas proteínas transportadoras de 9,5- 10 Kda. La actual nomenclatura diferencia la **Np-I** o neurofisina asociada a *oxitocina*; de la **Np-II** o neurofisina asociada a la *vasopresina*.

La vasopresina (LVP)

Vasopresina u

La función v  
res. Donde este r  
hormona sólo de  
motiva es su con

La finalidad  
grama, ADH, si  
cabo, fundamen  
bilidad al agua  
cional del riñón  
concentración  
volumen de ori  
ción del plasm  
ejemplo, una i  
dad plasmática  
nas, incrementa  
vez que emite  
osmolalidad d

Respuesta.

A la hiper  
la secreción (c  
hasta la neuro  
con receptori

Tras este  
distal (tcd) y  
gira, un seve  
adulto human  
pues la reabs  
cerca de un 2  
irrefrenablem  
rada situació  
demia, encef  
dratación ur  
complejo. E

Respuesta-  
incrementar  
neurofisina  
las siguientes  
activando li  
su densidad

La vasopresina humana es una *arginínavasopresina (AVP)*, mientras que la de otras especies es la *lisínvasopresina (LVP)*. El gen de la **AVP** asienta en el cromosoma **20**.

#### **Vasopresina u hormona antidiurética (ADH)**

La función vasoconstrictora de la vasopresina, apenas es significativa en humanos y mamíferos superiores. Donde este rol vasoconstrictor alcanza especial relevancia es en las aves y en la rata. En humanos, esta hormona sólo destaca su acción vasopresora a nivel arterial del antebrazo: por esta realidad, lo que más nos motiva es su condición de hormona antidiurética (**ADH**).

La finalidad de la vasopresina es mantener la osmolalidad del plasma sanguíneo; y como indica su anagrama, **ADH**, su acción se centra, fundamentalmente, en la indudable misión antidiurética, lo que lleva a cabo, fundamentalmente por mediación de los riñones. *Su efecto principal es el incremento de la permeabilidad al agua del túbulo contorneado distal (tcd) y el conducto colector (cc) de la nefrona o unidad funcional del riñón, a la que sin la presencia de ADH son poco o nada permeables.* Cualquier aumento en la concentración osmolar del plasma sanguíneo reclama una cierta dilución de este medio, restringiendo el volumen de orina excretado por los riñones. Como se sabe, la orina se forma por un doble proceso: de **filtración** del plasma sanguíneo a través de los **glomérulos** y subsiguiente **reabsorción tubular**. A título de ejemplo, una infusión endovenosa de suero salino (**NaCl**) hipertónico provoca un aumento de la osmolalidad plasmática estimulante de la secreción-liberación de **ADH**, que actúa sobre el **tcd** y el **cc** de las nefronas, incrementando la reabsorción de líquido; esto es, devolviendo mayor volumen líquido a la sangre, a la vez que emite una orina más concentrada. Por este mecanismo resulta el doble efecto de un descenso de la *osmolalidad del plasma y un incremento concomitante de la osmolalidad de la orina.*

#### **Respuesta.**

A la hiperosmolalidad plasmática, el sistema hipotálamo-neurohipófisis reacciona incrementando tanto la secreción de **ADH** por el núcleo supraóptico (**SO**) como su transporte en el seno de la *neurofina Np-II* hasta la neurohipófisis, que lo lanzará a la sangre para que contacte, como se explica en las siguientes líneas con *receptores* de membrana de las células epiteliales del **tcd** y el **cc** de las nefronas.

Tras este relato, repetimos- subrayamos que sin la presencia-actuación de **ADH**, el *túbulo contorneado distal (tcd)* y el *conducto colector (cc)* serían poco o nada permeables al agua; y, consecuentemente, surgiría, un **severo fallo renal**, propio de una *diabetes insípida*. Tal fracaso renal condenaría, por ejemplo, a un adulto humano: primero, a una *poliuria desorbitada*, con una emisión diaria de decenas de litros de orina, pues la reabsorción normal de líquido por el túbulo contorneado distal y el conducto colector representa cerca de un **20 %** del total de **180-200** litros que filtran los glomérulos renales en **24** horas; y coneciente e irrefrenablemente se vería compelido a beber litros y más litros de agua, tratando de compensar su desesperada situación clínica. Los riesgos en estos pacientes, especialmente en niños, son: *hipernatremia* o *hiperosmolemia*, *encefalopatía hipertónica* y *colapso circulatorio*, lo que para prevenirlos-controlarlos exige una rehidratación urgente por vía parenteral. En cualquier caso, el control terapéutico de esta patología es un tanto complejo. El gen del receptor **V2** humano radica en la zona cromosómica **Xq28**.

**Respuesta-remedio:** A la hiperosmolalidad plasmática, el sistema hipotálamo-neurohipófisis reacciona incrementando tanto la secreción de **ADH** por el núcleo supraóptico (**SO**) transportable en el seno de la *neurofina Np-II* hasta la neurohipófisis, que lo lanzará a la sangre para que contacte, como se explica en las siguientes líneas con *receptores* de membrana de las células epiteliales del **tcd** y el **cc** de las nefronas, activando la reabsorción de líquido a este nivel renal, junto con merma de la orina emitida y aumento de su densidad.

menor en el estro que en el resto de estados del ciclo reproductivo de la rata. También la respuesta vasopresora está influida por el nivel hormonal, siendo mayor en machos y hembras en estro que en ratas en el resto de los estados del ciclo.

La oxitocina ejerce una acción fundamental en la esfera reproductiva: influye en la contracción del músculo uterino, modula la irritabilidad del oviducto, estimula la contracción de las células mioepiteliales de las mamas; en el parto ejerce un papel facilitador y además parece participar, quizá junto con la vasopresina, en la luteolisis. Los niveles de oxitocina en el sistema *porta-hipofisario de Popa-Fielding* presentan variaciones similares a la prolactina sérica, con valores mayores en la tarde del proestro (4 ó 5 veces mayores que en el resto de los estados del ciclo. Las concentraciones de oxitocina en los **núcleos paraventricular y supraóptico** son mayores en las fases de metaestro y diestro (previas a la descarga del proestro), siendo menores en el estro (posterior a la descarga). En cambio, el contenido en **mRNA** es mayor en la fase de estro (fase anterior a los mayores niveles hipotalámicos del péptido).

El otro tipo de hormonas producidas y emitidas por el hipotálamo son las *hormonas liberadoras o inhibidoras de la secreción adenohipofisaria* (v. Tabla 1). La producción de éstas depende a su vez del estado del medio interno, o de la retroalimentación positiva-negativa que el hipotálamo recibe a partir de la sangre sobre el estado y cantidad de hormona hipofisaria y/o periférica.

La acción de las hormonas hipotalámicas es muy específica sobre la actividad de las células hipofisarias, en particular sobre la liberación de cada una de las hormonas adenohipofisarias. La mayoría de las neurohormonas hipotalámicas son **péptidos** y se tiene evidencia de los siguientes (v. tabla 1):

**GRH:** hormona liberadora de la hormona del crecimiento.

**GH-IH:** inhibidora de la hormona del crecimiento, también conocida como somatostatina. Se han descrito grandes descensos en la concentración de este péptido de la mañana a la tarde del proestro, siendo propuesto como liberador de la hormona liberadora de *gonadotropinas*.

**MSH-RH y MSH-IH:** liberadora e inhibidora de la hormona estimulante de los melanocitos.

**CRH:** liberadora de la corticotropina. El **mRNA** de este péptido alcanza mayores niveles durante el proestro en el núcleo paraventricular del hipotálamo, habiendo sido propuesto como modulador del *aumento preovulatorio de LH*.

**TRH:** tripéptido responsable de la secreción de **TSH** hipofisaria. También estimula la secreción de prolactina.

**LH-RH o Gn-RH:** hormona liberadora de gonadotropinas. Ejerce una acción liberadora de ambas gonadotropinas, pero su actuación más descolante se ejerce sobre la **LH**, de ahí su nombre.

Esta hormona es un *decapéptido*, cuya secreción hipotalámica es pulsátil. Esta pulsatilidad es crucial para la adecuada secreción de gonadotropinas, ya que la infusión continua de **LHRH** sólo produce elevaciones temporales de **FSH** y **LH**. El patrón pulsátil, está influenciado por las *hormonas ováricas*; y los niveles de secreción del péptido son diferentes durante el ciclo estral. Las variaciones parecen ser debidas fundamentalmente a la amplitud de los pulsos más que a la frecuencia de éstos, ya que no hay cambios en el intervalo entre dos pulsos (**1 pulso/50 min**) durante el ciclo estral. En cambio, la amplitud de los pulsos es mayor en el proestro y por ello los niveles portahipofisarios son mayores en este estado del ciclo reproductivo de la rata.

Los niveles de **Gn-RH mRNA** hipotalámicos también son mayores en el proestro, a la vez que el *pico preovulatorio* de **LH** con un descenso de la expresión del gen tras tratamiento con pentobarbital (inhibidor de la liberación de gonadotropinas). Tras estos resultados, se sugirió que la expresión del gen de la hormona liberadora aumenta por la hipersecreción de **Gn-RH**, quizá debido a un *mecanismo mediado por esteroides*.

A pesar de los aumentos en la secreción de **LHRH**, éstos no son suficientes para explicar el pico tan pronunciado de niveles gonadotrópicos en el proestro. Por ello, es imprescindible que la respuesta hipofisaria a las citadas hormonas hipotalámicas esté aumentada.

Los cambios en la sensibilidad no parecen ser debidos a modificaciones en la cantidad de receptores hipofisarios, mayor en el proestro, ya que se encuentran en exceso y por tanto su nivel no es limitante de res-

puesta. I  
sinérgica  
dos enz  
Los  
aunque p  
liberado  
puede es  
El P  
de que l  
la secrec  
nistració  
de la PI  
A p  
cia de la  
estrógen

COI  
COI  
Clás  
hipotál  
aceptad  
(GnRH  
torrente  
(estróge  
nivel de  
Los  
positivo  
hormon  
de los n  
fecto ne  
talámico  
El  
los este  
Esti  
pueden  
la ause  
otro ele  
La  
los dat  
numerc  
un cont  
Ent  
como r  
morfol

A)  
Se  
cambie  
de sina

puesta. Parece ser que el aumento de sensibilidad hipofisaria es debido a los estrógenos. Éstos actuarían sinérgicamente con la **LHRH** o potenciarían su acción, mediante un mecanismo en el que estarían implicados enzimas relacionados con segundos mensajeros tal como el calcio o la *cascada de fosfolípidos*.

Los factores activadores e inhibidores de prolactina, **PRF** y **PIF**, no han sido identificados claramente, aunque parece claro que ambos se corresponden con más de una sustancia. Se ha propuesto a la **TRH** como *liberador de prolactina*, aunque no parece ser esencial para el pico preovulatorio. La **serotonina** también puede estimular la liberación de prolactina (v. apartado anterior).

El **PIF** ha sido identificado a menudo con el neurotransmisor dopamina; hay muchas evidencias en pro de que lo sea: Los niveles de dopamina decaen a la mitad durante la liberación de prolactina en el proestro; la secreción de **PRL** disminuye tras un tratamiento con dopamina, aumentando, en cambio, tras la administración de haloperidol; y los agonistas de la dopamina (apomorfina) también reducen los niveles séricos de la **PRL**.

A pesar de tan numerosos datos, lo que sí parece claro es que la liberación de prolactina es consecuencia de la activación de los sistemas estimuladores, inhibición de los inhibidores y de la acción sumada de estrógeno y progesterona.

### **CONTROL CEREBRAL DE LA LIBERACIÓN DE HORMONAS SEXUALES. CONTROL DE LA LIBERACIÓN DE GONADOTROPINAS.**

Clásicamente se venía admitiendo que el ciclo reproductor era gobernado por una **interacción** entre *hipotálamo, hipófisis y ovario*, donde el primero presentaba un papel preponderante. Según el esquema aceptado, el hipotálamo libera un polipéptido, la *gonadoliberina* u *hormona liberadora de gonadotropinas* (**GnRH** o **LH-RH**), a la circulación portahipofisaria, estimulando la biosíntesis-liberación de **LH** y **FSH** al torrente sanguíneo por la adenohipófisis. Las dos hormonas citadas estimulan la secreción ovárica esteroidea (*estrógenos y progestágenos*), hormonas causantes de la mayoría de los cambios cíclicos que se producen a nivel del aparato reproductor.

Los estrógenos y los progestágenos, por un sistema "feedback" o de retroefecto (tanto negativo como positivo) informan a la hipófisis y al hipotálamo de los niveles esteroideos en la sangre. De esta manera, las hormonas sexuales ováricas establecen un control sobre los factores que estimulan su síntesis. Dependiendo de los niveles hormonales circundantes, el retrocontrol es activador (retroefecto positivo) o inhibidor (retroefecto negativo). Parece ser que estos dos tipos de control se efectúan por separado en distintos núcleos hipotalámicos en los roedores (no así en primates).

El retroefecto positivo parece establecerse en el área preóptica, mientras que el retroefecto inhibidor de los esteroides opera a nivel de la *eminencia media* y del *núcleo arcuato*.

Este esquema plantea dos interrogantes. Por un lado, no explica cómo los estrógenos y la progesterona pueden ejercer tanto retroefectos positivos como negativos sobre el hipotálamo y la hipófisis; y, por otro, la ausencia de receptores de estrógenos en las células productoras de la **GnRH** exige la presencia de algún otro elemento (o elementos) que complete el ciclo propuesto.

La solución a estos interrogantes no es, aún hoy en día, completamente conocida, debido en gran parte a los datos contradictorios obtenidos al realizar estudios con distintas especies. Sin embargo, se sabe que numerosos sistemas neurotransmisores y/o neuromoduladores, además de los esteroides sexuales, ejercen un control sobre el eje hipotalámico-hipofisario.

Entre las sustancias químicas que efectúan dicho control se encuentran tanto neurotransmisores clásicos como neuropéptidos. Además, las neuronas de los núcleos hipotalámicos también responden con cambios morfológicos a la acción de las hormonas sexuales.

#### **A) Aspectos morfológicos.**

Se han realizado numerosas investigaciones en las que se relaciona a las hormonas sexuales con los cambios en la densidad óptica de las neuronas. Por ejemplo, existen diferencias sexuales al contar el número de sinapsis en el *núcleo arcuato*, observándose mayor cantidad de ellas en las hembras. Estas diferencias se

atenuaban por tratamiento con estradiol, lo que se acompañaba de una pérdida del patrón cíclico de liberación de gonadotropinas. Durante el ciclo estral, la mayor densidad óptica se observa en la fase de proestro. El número de sinapsis en el *núcleo arcuato* desciende en más de un 30% desde el día del proestro al del estro. Por otro lado, se ha demostrado que la densidad espino-dendrítica variaba a lo largo del ciclo, notablemente mayor en el proestro que en el estro.

Los cambios a nivel neuronal se acompañan de cambios en la envuelta astrocitaria. Sin embargo, parece ser que el estradiol actúa primeramente sobre las células nerviosas, ya que en cultivos de astrocitos aislados no se han observado modificaciones en sus prolongaciones tras el tratamiento con el esteroide, hecho que ocurría en cultivos de neuronas y astrocitos.

### B) Control mediado por neurotransmisores.

Numerosos sistemas neurotransmisores han sido propuestos como controladores de la liberación hormonal. Sin embargo, existe gran controversia sobre su posible papel debido a que, por una parte, se han descrito efectos inhibidores y excitadores en la mayoría de ellos y, por otra, a que el posible acoplamiento entre los diferentes sistemas para dar lugar a la liberación hormonal no está nada claro.

Las evidencias más numerosas respecto a los sistemas implicados se obtienen con las catecolaminas. Los primeros estudios en este sentido datan de mediados de la década de los 50. En ellos se observaba una inhibición de la ovulación tras el tratamiento con un bloqueante adrenérgico.

Sin embargo, todavía no se ha conseguido clarificar el posible papel de las catecolaminas en la secreción gonadotrópica. A este respecto, se ha observado que el *neurotransmisor noradrenalina* es estimulador de la secreción de LH en ratas ovariectomizadas tratadas con estrógenos, en ratas al final del diestro y en ratas en el proestro. El efecto estimulador parece estar mediado por *receptores alfa-adrenérgicos*. El componente excitatorio, mediado por este tipo de receptores, aumenta por el tratamiento con estradiol en ratas ovariectomizadas.

Asimismo, se propuso que los agonistas beta-2 tenían efecto estimulador sobre la liberación de LH preovulatoria. También el turnover de noradrenalina está aumentado en el área preóptica y en amígdala en el momento de máxima liberación gonadotrópica. Aquí empezamos a vislumbrar que el mecanismo de control es más complejo de lo imaginado, ya que empieza a entreverse un *control extrahipotalámico* de la liberación.

Por otro lado, se ha evidenciado que la liberación endógena de noradrenalina podía inhibir la secreción de LH y la ovulación. Parece ser que la acción inhibitoria se da vía receptores beta-2. Estas fibras adrenérgicas efectúan sinapsis en el núcleo preamilar antes de que la información nerviosa sea transferida a las neuronas LHRH.

El papel inhibitorio o excitatorio de la noradrenalina no depende solamente del receptor, ya que el nivel circulante de hormonas ováricas parece tener un papel crucial.

De todas maneras, a pesar de las numerosas implicaciones existentes entre la noradrenalina y el control de las gonadotropinas, el efecto del sistema noradrenérgico parece ser únicamente modulador, debido a que en ratas deplecionadas de noradrenalina tiene lugar la ovulación y la secreción de gonadotropinas.

El posible papel de la *adrenalina* en la liberación de LH y FSH ha recibido menos atención por parte de los científicos. Sin embargo, existen evidencias de que esta catecolamina desempeña un papel importante en la liberación de LHRH durante el período crítico del *proestro*. Inhibiendo la síntesis de adrenalina en el *proestro*, se bloquea la liberación de LH, en la tarde de esa fase, y la ovulación. El recambio de adrenalina también está aumentado durante el proestro, asociado a la liberación de hormona luteinizante.

Las *hormonas ováricas* activan la liberación de *adrenalina* y *noradrenalina*, a nivel central. Este hecho, explicaría en parte retroefecto positivo de los estrógenos en la liberación de LH y LHRH. Por último, indicar que la influencia de los *péptidos opioides* sobre la secreción gonadotrópica parece mediada por *neuronas monoaminérgicas*. Este aspecto se discutirá más adelante.

La *dopamina* también ha sido implicada en la regulación de la liberación hormonal. El grupo más importante de neuronas dopaminérgicas son las *tuberoinfundibulares* (neuronas TIDA), cuyo cuerpos celulares asientan en los *núcleos arcuato* y *ventromedial*. Las neuronas TIDA mantienen interacciones axo-axonales con las neuronas productoras de LHRH. Hoy en día, se asume que la liberación de dopamina en los terminales TIDA puede inhibir la liberación de LHRH mediante una acción directa sobre los terminales de LHRH.

En este sentido  
estro, mientras

Tal como  
sobre la liberación  
de LH en ratas  
En la misma  
activador para  
mulación catecolaminas  
secreción de h

Como por  
monal, debido  
rotransmisores

También e  
hecho, hay au  
to ha sido disc

El ácido g  
liberación hor  
receptores GA

El bloquea  
ya que los niv  
da por GABA  
turnover de ne  
riectomizadas  
GABA son ali  
estimulan la li  
Estos estudios  
catecolaminér

El efecto e  
las neuronas a  
la liberación  
varias horas, p  
noradrenérgic  
liberación de L

Existen ev  
hormonal. En  
mo basal y q  
indican que la  
ser debidos ta  
serotoninérgic  
(excitatorio);  
niveles de ser  
gonadotropina  
ha sido encont

De todas  
conoce el rol  
embargo, se h  
durante el rest  
hormonal.

Aparte de  
influencia en

En este sentido, algunos estudios han demostrado que el turnover de *dopamina* es menor en la tarde del *proestro*, mientras que la *liberación de dopamina* en el sistema estriado es mayor en la mañana del *estro*.

Tal como ocurre con el resto de las catecolaminas, se ha descrito un efecto estimulador de la *dopamina* sobre la *liberación de LH*. Inyectando *dopamina* en el tercer ventrículo aumenta ocho veces la *liberación de LH* en ratas intactas en diestro y proestro, así como en ratas ovariectomizadas tratadas con estrógenos. En la misma línea, se demostró que el *bloqueo de la síntesis de dopamina* inhibía la ovulación. El efecto activador parece estar mediado por receptores **D1**. La **PGE2** parece ejercer un papel importante en la estimulación catecolaminérgica de la **LHRH**, ya que la inhibición de la producción de prostaglandinas inhibe la secreción de hormona liberadora inducida por noradrenalina o *dopamina*.

Como podemos observar, existen discrepancias sobre el papel de las catecolaminas en la liberación hormonal, debido fundamentalmente a la multiplicidad de sistemas neuronales en los que intervienen estos neurotransmisores.

También es bastante conocida la función inhibidora de la *dopamina* en la *secreción de prolactina*. De hecho, hay autores que la proponen como el factor hipotalámico inhibidor de la citada hormona. Este aspecto ha sido discutido anteriormente (ver cambios a nivel hipotalámico).

El *ácido gamma aminobutírico (GABA)* es otro de los neurotransmisores posiblemente implicados en la liberación hormonal. Su efecto puede ser tanto inhibitorio como excitatorio, dependiendo de que actúe sobre receptores **GABA-A** o **GABA-B**.

El bloqueo de la liberación gonadotrópica por esta vía, está mediado por una *inhibición noradrenérgica*, ya que los niveles de *noradrenalina* son bajos cuando se produce un descenso de la liberación de **LH** mediada por **GABA**, y además un tratamiento estrogénico reductor de los niveles plasmáticos de **LH** reduce el turnover de *noradrenalina* y aumenta el de **GABA**. Estos datos, han sido corroborados utilizando ratas ovariectomizadas en las que se observa que durante la retroalimentación negativa de estrógenos los niveles de **GABA** son altos y los de *adrenalina* y *noradrenalina* bajos. Sin embargo, a la tarde, cuando los estrógenos estimulan la liberación de **LH**, se produce lo contrario (niveles altos de catecolaminas y bajos de **GABA**). Estos estudios han llevado a proponer al *ácido gamma aminobutírico* como *modulador de la activación catecolaminérgica de la LHRH*.

El efecto excitador, sin embargo, parece que se produce al inhibir el **GABA** algún sistema inhibidor de las *neuronas de LHRH*. De hecho, se ha descrito que la estimulación de los receptores **GABA-A** disminuye la liberación de encefalinas (inhibidoras de la liberación de gonadotropinas) inmediatamente y durante varias horas, posibilitando de esta manera la *secreción de LHRH*. Este efecto es independiente del sistema noradrenérgico. El cambio de *prostaglandina E2*, mensajero intracelular con papel estimulador sobre la liberación de **LH**, parece tener un papel importante en dicha mediación.

Existen evidencias de que el sistema de la serotonina es importante en el control de la liberación cíclica hormonal. En este sentido, se sabe que las neuronas serotoninérgicas inervan el *área preóptica* y el *hipotálamo basal* y que sus terminaciones se distribuyen sobre pericariones de **LHRH**. Estudios farmacológicos indican que la *serotonina* puede ejercer efectos excitatorios e inhibitorios. Estos efectos diferentes pueden ser debidos tanto a factores hormonales o temporales como a la posible actuación de que sean dos sistemas serotoninérgicos independientes los que actúan sobre la secreción de **LH**: uno, situado en el *área preóptica* (excitatorio); y otro, en el *hipotálamo basal* (inhibitorio), posiblemente en la *eminencia media*, ya que los niveles de *serotonina* son menores en esta región cerebral, coincidiendo con el pico preovulatorio de las gonadotropinas (entre las 14 y las 16 horas del día del proestro). Es de reseñar que este paralelismo también ha sido encontrado a nivel amigdalino; y que, *nuevamente, aparece esta región implicada en la regulación*.

De todas maneras, a pesar de la probada relación entre este sistema y la liberación hormonal, no se conoce el rol exacto de la serotonina en la regulación de la secreción gonadotrópica. Recientemente, sin embargo, se ha descrito que los niveles de serotonina en hipotálamo son mayores durante el proestro que durante el resto del ciclo, lo que dificultó más aún el posible papel de este neurotransmisor en la liberación hormonal.

Aparte de las aminas, también existen evidencias de que el sistema colinérgico muscarínico ejerce influencia en la regulación de la función sexual en las hembras. Por ejemplo, el tratamiento con agentes



colinérgicos aumentan el nivel de conducta sexual; además, los antagonistas de este sistema inhiben la *lordosis*. Los **receptores muscarínicos** muestran variaciones a lo largo del ciclo *estral* de la rata, con mayores niveles durante el *proestro* en el *área preóptica*. El tratamiento con estrógenos también incrementa el número de receptores muscarínicos en el hipotálamo medio basal en ratas ovariectomizadas y lo descende en el *área preóptica medial*.

Sin embargo, y a pesar de los estudios realizados, no está claro si los cambios en este sistema neurotransmisor se deben al comportamiento sexual y/o a la liberación de **LH**.

Otras investigaciones sugieren que la **histamina** pueda estar implicada en el control de la secreción de gonadotropinas, aunque el lugar y el mecanismo de acción no parecen claros. Inyecciones de histamina producen un aumento de los niveles *plasmáticos de LH* sólo durante el *proestro*, así como una inducción de la ovulación en la coneja. Parece ser que los dos tipos de receptores histamínicos conocidos (**H1** y **H2**) están implicados en este proceso. Sin embargo, todavía no se conoce la naturaleza exacta de la interacción neurotransmisor-receptor, ya que se han observado efectos similares al tratar con agonistas y antagonistas. Antes de terminar con este neurotransmisor decir que su efecto principal es sobre la **LH** y no sobre la **FSH**.

Por último, hay que referirse al papel de los *aminoácidos excitadores*, tal como el **glutamato**. La administración de dosis subtóxicas de glutamato producen una *elevación rápida de LH* en suero. Utilizando análogos del neurotransmisor se producen efectos similares. La acción de éstos es bloqueada por **GABA**. No se conoce cual es el lugar de acción exacto de este neurotransmisor, aunque algunos estudios demuestran que se efectúa a nivel *suprahipofisario*. En cualquier caso, parece existir una alteración regional en los niveles tanto de **glutamato** como de **GABA** durante el ciclo *estral*.

### C) Control mediado por neuropéptidos.

Desde el descubrimiento del funcionalismo de los **péptidos** a nivel neural, se han realizado numerosos trabajos tratando de implicarlos en el control de la actividad reproductora, tanto a nivel de hipofisis como de hipotálamo. De hecho, la mayor parte de las *hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas*, de las que ya tratamos en su apartado correspondiente, son péptidos. En el presente apartado discutiremos la función de estos **neuropéptidos** a los que en su descubrimiento no se les atribuyó un papel en la esfera reproductora, pero sobre el que posteriormente se han presentado evidencias a favor de este cometido. Dentro de este grupo, los más estudiados son los **opioides endógenos**, pero también existen estudios para el caso de la **neurotensina**, **sustancia P**, **péptidos del sistema renina-angiotensina**, etc.

Previamente al descubrimiento de los *péptidos con acción opioide*, se había evidencia de que los **opiáceos exógenos** producían alteraciones a nivel de la secreción gonadotrópica. También se había observado **amenorrea** en mujeres adictas a los opiáceos, así como retrasos en la pubertad tras el tratamiento con estas drogas e inhibición de la ovulación. Posteriormente, el aislamiento e identificación de los *receptores de opiáceos, encefalinas y endorfinas*, hay numerosas evidencias que han demostrado un papel importante de estos péptidos a nivel reproductor.

Por ejemplo, inyecciones *icv* de *beta-endorfina*, *leu-encefalina* y *dinorfina* (*opioides endógenos*) inhiben la liberación de gonadotropinas. Este efecto puede evitarse por tratamiento previo con *naloxona* (*antagonista opioide*). La inyección de *met-encefalina* no modifica la secreción de **LH** debido a su rápida inactivación mediante peptidasas, ya que análogos resistentes a la degradación suprimen la liberación de gonadotropinas, presumiblemente, por activación de *receptores delta*. Éste no parece ser el único receptor opiáceo implicado, ya que también los *receptores kappa* y *mu* parecen estar relacionados con la liberación cíclica hormonal. En este sentido, existe controversia sobre el papel que desempeñan los *receptores mu* en el control de la secreción de **LH**; así, algunos los implican en el retroefecto positivo; y otros, en el negativo. *Esta aparente contradicción* podría deberse a las diferentes técnicas de experimentación. A su vez, se ha demostrado que los inhibidores delta están involucrados tanto en la influencia inhibitoria de los opioides endógenos sobre la liberación de **LH**, como en la influencia facilitadora sobre la liberación de **PRL**, si bien estos estudios son todavía muy preliminares.

En relación al tálamo y e menor en l cambios er do, se obti se obtiene ciclo no s cambios a alguna ma La utilizac la regulac provoca u tarde del j hormona l acuerdo c considerac latorio de Estos estu que provoc el pico pre las neuron ha observe el reloj ne tesis y/o l en la secre Los pépti parto y la dichos pr un máxim tración de Otro pépti en la méd leche. Sin La acción do la liber ronas pro a la libera noradrenc interacción las neuron La sustam cia P, en sexuales y tancia P, temprano Un aspect do provoc Por contr gonadotrc cia P end

En relación con la liberación *cíclica hormonal*, se ha observado que el número de *receptores mu* en el hipotálamo y en cerebro total, presenta variaciones a lo largo del ciclo, con mayor proporción en el *diestro* y menor en la tarde del *proestro*. En todo caso, no es conocido si estos cambios son primarios o debidos a los cambios en los niveles esteroideos que acaesen en el ciclo estral. Al estudiar regiones cerebrales por separado, se obtienen datos contradictorios en hipotálamo y amígdala, ya que dependiendo del ligando utilizado, se obtienen *modificaciones cíclicas* en uno u otro caso. Los cambios en los receptores opiáceos durante el ciclo no se circunscriben solamente a estas dos zonas cerebrales, ya que recientemente se han observado **cambios** a nivel de *sistema estriado, tálamo e hipocampo*. Parece ser que todos los receptores están, de alguna manera, implicados en la conducta reproductora.

La utilización de antagonistas de opioides ha contribuido mucho a esclarecer el posible papel de éstos en la regulación del ciclo reproductor. La administración de *naloxona* a ratas intactas u ovariectomizadas, provoca un incremento en la amplitud y frecuencia de los pulsos de **LH** en todos los casos, excepto en la tarde del *proestro*. En este caso, la administración del antagonista es ineficaz para aumentar el pico de hormona luteinizante, de lo que se deduce que el **tono opioide** es bajo durante esta fase del ciclo. De acuerdo con estos resultados, se ha observado que la concentración porta-hipofisaria de *beta-endorfina*, considerada como una *medida indirecta del tono opioide*, desciende bruscamente durante el pico preovulatorio de **LH**.

Estos estudios sugieren que la disminución del tono opioide es un evento esencial en el mecanismo neural que provoca la *secreción de LH*; de hecho, un descenso del tono opioide en la mañana del *proestro* adelanta el pico preovulatorio de **LH**. Además, parece ser que el sistema opioide se encuentra entre el reloj neural y las neuronas de **LH**; muy probablemente, el reloj neural pueda restringir el tono opioide. A este respecto, se ha observado cómo la administración de *naloxona* o de *progesterona* intensifica el descenso producido por el reloj neural en el tono opioide. Por otro lado, se ha propuesto que los estrógenos pueden modular la síntesis y/o la actividad de enzimas capacitados para degradar péptidos y monoaminas, pudiendo intervenir así en la secreción de gonadotropinas.

Los *péptidos opioides* también ejercen influencia en otros procesos del ámbito reproductor, como gestación, parto y lactancia. El contenido hipotalámico de *beta-endorfina* y *met-enkefalina* presenta variaciones en dichos procesos. La concentración de ambos péptidos crece drásticamente antes del parto, cuando alcanza un máximo; y desciende después de éste a niveles menores que los gestantes. Es de reseñar que la concentración de *beta-endorfina* en la *hipófisis* presenta una variación similar.

Otro péptido de esta familia, la *dinorfina*, parece mediar en la analgesia que ocurre al final de la gestación en la médula. También a nivel espinal, se encuentran receptores de opioides que inhiben la eyección de leche. Sin embargo, son muchos menos los estudios realizados durante la gestación que durante el ciclo.

La acción opioide sobre la secreción hormonal parece mediada por un *sistema catecolaminérgico*, inhibiendo la liberación de **LHRH** a causa de un menor influjo del tono adrenérgico en las proximidades de las neuronas productoras de este decapeptido. De acuerdo con ésta teoría, se ha observado que concomitantemente a la liberación de **LHRH**, mediada por *naloxona*, se produce un aumento de la liberación de *adrenalina* y *noradrenalina* en el *hipocampo*. La topografía de las neuronas adrenérgicas y opioidérgicas sugiere que la interacción entre los sistemas neurales es axo-axónica y que se produce en la vía preóptica tuberal, cerca de las neuronas productoras de la gonadoliberina.

La *sustancia P* es otro de los péptidos implicados en la liberación *cíclica hormonal*. El contenido de *sustancia P*, en el hipotálamo y en la hipófisis anterior, resulta afectado por la concentración de las hormonas sexuales y tiroideas. En este sentido, recientemente, se han descrito variaciones en la concentración de *sustancia P*, en el hipotálamo de hamsters, a lo largo del ciclo estral, siendo las más bajas durante el *diestro* temprano y el *proestro*.

Un aspecto conflictivo es el efecto ejercido sobre la liberación gonadotrópica. Así, inyecciones *icv* del péptido provocan un incremento significativo de la concentración plasmática de **LH** en ratas ovariectomizadas. Por contra, la inyección sistemática de *sustancia P* induce un descenso de los niveles plasmáticos de la gonadotropina. De acuerdo con estos experimentos, se ha observado que la inmunoneutralización de *sustancia P* endógena, en ratas cíclicas, estimula la secreción de gonadotropinas. Estos resultados, contradictorios,

parecen indicar que el péptido ejerce un rol tanto inhibitorio como excitatorio, según que actúe sobre hipófisis o hipotálamo, respectivamente.

El tridecapéptido neurotensina también ha sido implicado en el control de la secreción hipofisaria. La administración de este péptido, vía *icv*, disminuye las concentraciones plasmáticas de **LH** y **prolactina**. Sin embargo, las inyecciones intravenosas o la incubación de hemihipófisis no modifican la liberación de **LH** y aumentan la de **prolactina**. Por otro lado, la *inyección estereotáxica de neurotensina* en el área preóptica medial del hipotálamo, induce un incremento de la concentración de hormona luteinizante en suero de ratas ovariectomizadas e intactas durante la mañana del *proestro*. Si el péptido es inyectado 0.4 mm más rostral o caudal, no se produce modificación alguna. Se ha propuesto que la activación de la secreción hormonal se debe a que las neuronas de *neurotensina* son las que median en los efectos estimulatorios de los esteroides ováricos sobre la **LH**.

Estos resultados, aparentemente contradictorios, son un buen indicador de la complejidad de la regulación de la liberación de gonadotropinas.

Otros estudios implican al *neuropéptido Y* en la liberación de hormonas hipofisarias. De hecho, la inyección *icv* del péptido en ratas ovariectomizadas, induce un descenso dosis-dependiente de los niveles plasmáticos de **LH**. Sin embargo, este neuropéptido estimula la secreción gonadotrópica en hipófisis aisladas, potenciando la acción de la **LHRH**. Estudios paralelos han demostrado que en ratas ovariectomizadas tratadas con estrógenos, la administración *icv* del *neuropéptido Y* induce liberación de **LH**.

El lugar de acción inhibitorio del *neuropéptido Y* parece asentar en las neuronas de **Gn-RH**, cerca del tercer ventrículo. La acción estimuladora parece ser que se efectúa tras la liberación del *neuropéptido Y* a la circulación portahipofisaria, potenciando la liberación de **LH**. Se ha propuesto que este *neuropéptido Y* podría actuar potenciando la sensibilidad de la hipófisis a las hormonas liberadoras de gonadotropinas. En todo caso, la contribución de los dos componentes opuestos es hasta el momento desconocida.

Otros estudios implican a la *colecistokinina (CCK)* como posible modulador de la actividad reproductora, obteniéndose resultados dispares también en este caso. Dependiendo del lugar de inyección y de la dosis, se obtienen descensos o incrementos en los niveles plasmáticos de **LH** tras el tratamiento con el octapéptido. También en este caso se han descrito cambios en diversos núcleos hipotalámicos durante el ciclo estral, con menores niveles durante el *estro*.

La *angiotensina II* también parece ejercer alguna función en la esfera reproductora. Inyectando el péptido vía *icv*, se produce un incremento de la concentración plasmática de **LH**; y un descenso en la de prolactina en ratas ovariectomizadas tratadas con estrógenos, mientras que el antagonista saralasin causa efectos opuestos. Insistimos en que la *dopamina* parece ser el factor inhibitorio de la prolactina, su **PIF** (v. tablas 1 y 2). También parece ser que una acción conjunta de la *angiotensina II* y el sistema colinérgico puede controlar la liberación de vasopresina.

También en este caso se ha encontrado un efecto estimulador sobre la secreción hipofisaria. Concretamente, se ha observado que el tratamiento de fragmentos de hipófisis con *angiotensina II* estimula la liberación de prolactina.

Otros péptidos como, motilina, galanina, vasopresina, péptido inhibitorio gástrico (**GIP**), etc., ejercen efectos sobre la liberación hormonal; sin embargo, en este campo, hay pocos resultados experimentales concretos sobre las gonadotropinas. En este sentido, se ha descrito incluso el papel regulador del *óxido nítrico* sobre la liberación de **LHRH**, *encefalinas* y *sustancia P*.

Para terminar este apartado, resaltar que la práctica totalidad de los resultados e hipótesis descritas hasta ahora, se han venido realizando de manera paralela en el tiempo a los que presentaremos en este discurso, y que fueron realizados por nuestro propio equipo de investigación.

## GESTACIÓN

Otra situación *mico-hipofisaria* es el control de la liberación de **LH** y **prolactina** durante el embarazo. El control de la liberación de **LH** y **prolactina** durante el embarazo se repasa a los capítulos 10 y 11.

La gestación es un tiempo vital para el desarrollo de la vida embrionaria y fetal. Durante este período, la placenta y la vida hormonal materna y fetal están estrechamente relacionadas. La liberación de **LH** y **prolactina** durante el embarazo se repasa a los capítulos 10 y 11.

En la placenta y la vida hormonal materna y fetal están estrechamente relacionadas. La liberación de **LH** y **prolactina** durante el embarazo se repasa a los capítulos 10 y 11.

De forma similar, la liberación de **LH** y **prolactina** durante el embarazo se repasa a los capítulos 10 y 11.

## PRODUCCIÓN

Desde el momento de la fertilización hasta el nacimiento, la vida embrionaria y fetal están estrechamente relacionadas. La liberación de **LH** y **prolactina** durante el embarazo se repasa a los capítulos 10 y 11.

En la ratona preñada, el control de la liberación de **LH** y **prolactina** durante el embarazo se repasa a los capítulos 10 y 11.

## GESTACIÓN

Otra situación a lo largo de la cual se producen claras alteraciones en la liberación hormonal hipotálamo-hipofisaria es la **gestación**. Sin embargo, en este caso existen muchos **menos estudios** en relación con el control de la misma que los realizados durante la liberación cíclica. A pesar de ello, presentamos un breve repaso a los conocimientos existentes al respecto.

La gestación es una época transitoria en la vida de las hembras de los mamíferos, en la que a lo largo de un *tiempo variable* (según la especie), 22 días en el caso de la rata, va a ser modificada su **homeostasis endocrina** por la puesta en marcha de unos órganos (*la placenta y sus anejos*) y unos sistemas completamente nuevos. Estos órganos y sistemas van a ser productores de un elevado número de sustancias con actividad hormonal, que invadirán el organismo materno, desplazando el *equilibrio endocrino* hacia el punto en que éste pueda subvenir a las necesidades de crecimiento y desarrollo de la descendencia.

En la producción de algunas de estas sustancias hormonales, se efectúa el trabajo en equipo del feto, la placenta y la madre. Ello se debe a que a diferencia de lo que sucede en el ovario, que es capaz de sintetizar sus hormonas específicas, en la placenta hay ausencia de alguno de los pasos enzimáticos, que ha de ser suplido por la madre o por el propio feto. Dependiendo de la especie, la capacidad de síntesis hormonal de la placenta es variable, y por ejemplo en la rata, se hace necesaria al presencia de los folículos para llevar a buen fin el proceso gestacional, por ello la luteolisis no ocurre hasta el final de la gestación, entre los días 18 y 21.

De forma simplificada, podríamos resumir que la situación endocrina de la **gestación** está caracterizada por la *aparición* de unas hormonas nuevas, la *sobreproducción* de otras ya preexistentes y la *modificación* del metabolismo encaminada a asegurar el nacimiento de la camada. En este esquema general, la placenta es el protagonista principal.

## PRODUCCIÓN HORMONAL PLACENTARIA.

Desde el comienzo de la diferenciación del **trofoblasto** en el embrión, este tejido es capaz de sintetizar numerosas hormonas, tanto proteicas como esteroideas. Tanto es así, que se ha referido a la placenta como el *más pluripotente de los órganos endocrinos*. El lugar específico de esta síntesis hormonal parece localizado en el *sincitioblasto*. Se sabe que esta zona es capaz de producir, al menos, *hormona coriogonadotropa, lactógeno placentario, estrógenos y progesterona*, aunque dependiendo de la especie, requiere más o menos ayuda de otras estructuras. Se han descrito también muchas otras sustancias hormonales, aunque existen dudas sobre si están producidas aquí o se trata sólo de un lugar de almacenamiento. Las hormonas placentarias hasta ahora descritas quedan resumidas en la tabla 3. En ella, se puede observar, entre otras sustancias, a los factores liberadores. Su presencia en el tejido placentario es motivo de ardua discusión y, desde luego, no aceptado por todos los investigadores. Será necesario esperar nuevos hallazgos antes de darlos por definitivos.

TABLA 3.- Hormonas placentarias.

<b>A. Proteicas</b>	<b>B. Esteroideas.</b>
-Gonadotropina Corionica ( <b>hCG</b> ).	-Estrona, estradiol.
-Somatomamotropina ( <b>hCS</b> ).	-Estriol.
-Tirotropina coriónica ( <b>hCT</b> ).	-Progesterona.
Corticotropina coriónica ( <b>hCC</b> ).	-Corticoides.
-Péptidos derivados de <b>POMC</b> .	
-Neuropéptidos:	
-Factor liberador de <b>FSH-LH</b> .	<b>C. Proteínas placentarias.</b>
-Factor liberador de tirotropina.	-De función desconocida.
-Factor liberador de <b>ACTH</b>	
-Somatostatina.	

En la rata, la placenta juega un papel decisivo, debido a que su presencia evita la luteolisis a partir del décimo día.

La coriogonadotropina, tal como la LH y la FSH, es una glicoproteína con dos subunidades y peso molecular aproximado de 50 Kd. Su producción comienza desde el mismo momento de la implantación y los valores máximos, en la especie humana, los alcanza entre el segundo y el tercer mes de gestación. Durante el resto del embarazo, los niveles son muy bajos o indetectables.

### PRODUCCIÓN HORMONAL OVÁRICA DURANTE LA GESTACIÓN.

A pesar de la gran producción hormonal a nivel placentario, en la mayoría de las especies, la actividad ovárica es esencial durante gran parte de la gestación, tal como ocurre en la rata, ya que al castrar a una hembra cinco días antes del parto, aborta. Este hecho hace pensar, en la citada especie, que el cuerpo lúteo sea la fuente principal de **progesterona**.

Los niveles séricos de los esteroides ováricos sufren variaciones a lo largo de la gestación. En el caso del **17OH-estradiol**, la concentración en suero de rata es baja durante la primera semana de la gestación, aumenta considerablemente a partir de los días 6-8 hasta el día 20 (cuando alcanza una concentración 10 veces mayor que los primeros días de la gestación) y desciende ligeramente antes del parto. Los niveles pregestantes se recuperan el segundo día postparto. Otros autores no encuentran variaciones en la concentración sérica hasta el día 20, en el que los niveles de la hormona aumentan. Sin embargo, a pesar de los aumentos detectados durante la gestación, en ninguna de los casos la concentración de estradiol alcanza los niveles del proestro.

El citado esteroide es de gran importancia en los momentos preparto, ya que induce la síntesis de **receptores de oxitocina** en la pared uterina.

El andrógeno **testosterona** presenta un patrón similar de variación, con un descenso más acusado al final de la gestación.

La variación de los **progestágenos** es diferente a los dos esteroides citados. Por ejemplo, los niveles de **progesterona** en suero aumentan desde el inicio de la gestación, manteniéndose elevados (10 veces mayores que en el estro) hasta dos días antes del parto, cuando la concentración hormonal crece abruptamente. Los niveles de progesterona vuelven a crecer (hasta valores similares a los de la época gestante) durante la lactación.

Otro progestágeno, la **dehidroprogesterona**, sufre un descenso de su liberación al torrente sanguíneo del día 8 al 19 de gestación. Sin embargo, a partir de este día su concentración en plasma es mayor, siendo el esteroide más abundante en el día postparto.

Por otra parte, se han descrito **variaciones enzimáticas** a este nivel motivadas por la gestación. Así, la actividad de un enzima parecido a la renina aumenta tras la concepción y presenta un pico el primer día de la gestación. A partir del tercer día, se alcanzan niveles similares a los del estro.

### PRODUCCIÓN HORMONAL HIPOFISARIA.

Durante la gestación, la hipófisis sufre un aumento de su tamaño, pudiendo duplicar su valor normal a expensas de un aumento de las células secretoras de **prolactina** y aumento de su vascularización.

Muchas **hormonas** hipofisarias presentan variaciones a lo largo de la gestación. Así, la producción de **corticotropina**, **tirotropina** y **prolactina** permanece aumentada durante el embarazo. Los niveles hipofisarios y séricos de la hormona estimuladora de la producción de leche son variables a lo largo de la gestación en diversas especies animales. En la rata, los mayores niveles séricos de prolactina se alcanzan al final de la gestación y los menores entre los días 5 y 12. Sin embargo, en la mujer los niveles son crecientes a lo largo del período grávido, aumentando aún más su concentración en el período lactante.

También las **gonadotropinas**, presentan *variaciones durante la gestación*, pero éstas no son tan claras como las observadas en el ciclo estral, ya que los distintos autores obtienen resultados contradictorios. Así, según trabajos realizados en la década de los 70, la concentración de **LH** en suero desciende desde la concepción al segundo día. A partir de entonces y hasta el décimo día, se mantienen relativamente constante. En ese momento, se produce otro descenso de los niveles, con un mínimo entre los días 16 y 18. El siguiente

día, el número de células preovulatorias alcanza el mismo (o) presenta variaciones ligeramente mayores.

El contenido de LH en suero sin embargo es un 60-80%

### PRODUCC

Las hormonas liberadas por el cuerpo lúteo en el caso de la gestación que la osmosis de la liberación es mayor en los días de la hipo

La oxitocina induce el parto. En el caso de especies de especies (expulsión) (o) alcanzar valores de oxitocina

Análisis de la concentración de oxitocina en el día 19 al día 20 produce un

Durante la variación de

El nivel de oxitocina es muy grande (gonadotropina) (concentración)

Los niveles posibles

### ENZIMA

Una vez que son rápidos (medio de) (tilcolineste) (caso de los) (de enzimas) (ser que el) (mas prote) (dolos con) (Lis-bradi) (angiotens)

día, el número 19 de gestación, comienza un ascenso paulatino de la liberación hipofisaria de LH alcanzando un máximo el día postparto. El pico de LH que se produce tras el parto es cualitativamente mayor que el preovulatorio. Otros autores, sin embargo, no encuentran variaciones significativas durante la gestación hasta el mismo día del parto, en el que los niveles séricos de LH son mayores. La otra gonadotropina no presenta variaciones durante la gestación. Sin embargo, los niveles hormonales del postparto, son significativamente mayores que los presentados en ratas cíclicas y gestantes.

El contenido hipofisario de ambas gonadotropinas se mantiene constante durante el período grávido. Sin embargo, en el postparto (debido a la gran liberación gonadotrópica) el contenido de ambas desciende en un 60-80%.

### PRODUCCIÓN HORMONAL HIPOTALÁMICA

Las hormonas **arg-vasopresina** y **oxitocina**, secretadas al torrente sanguíneo por la hipófisis, son producidas por el hipotálamo. Los dos nonapéptidos ven modificada su liberación durante el período grávido. En el caso de la rata, el sistema vasopresinérgico está activado en la gestación. En este sentido, se ha observado que la osmolaridad para que se produzca estimulación y el volumen sanguíneo al que se produce inhibición de la liberación de vasopresina son menores en ratas gestantes. La concentración plasmática de la hormona es mayor en la gestación tardía. También en este momento, se produce un descenso de los niveles almacenados en la hipófisis.

La **oxitocina**, sin embargo, no es secretada durante la gestación, pero es liberada selectivamente durante el parto. En este evento, la concentración de la hormona es el **doble** que durante la gestación. En la mayoría de especies animales, los niveles de oxitocina en plasma son mayores en la segunda fase del parto (fase de expulsión) que en la primera. Sus niveles hipofisarios aumentan en la última parte de la gestación, pudiendo alcanzar valores 30% mayores que lo normal. Esta acumulación es consecuencia de un aumento en la síntesis de oxitocina; probablemente, aunque no está demostrado, como resultado de los niveles altos de estrógenos.

Analizando la actividad espontánea de las neuronas de oxitocina, se ha observado que desciende del día 19 al día 20, manteniéndose reducida hasta el parto. Veinte segundos antes del nacimiento de cada feto, se produce una *descarga de la hormona*.

Durante la lactación se produce también un aumento de la liberación de oxitocina. En este caso, no hay variación de los niveles de vasopresina.

El nivel de respuesta a la **LHRH**, también sufre cambios durante la gestación. Al final de éste proceso es muy grande, posibilitando el pico postparto de LH. Es de reseñar que los mecanismos de los **dos picos de gonadotropinas** conocidos, preovulatorio y postparto, *no son iguales*, ya que durante toda la gestación la concentración hipofisaria de LH permanece constante, hecho que no se produce en el ciclo estral.

Los niveles bajos de respuesta a la **LHRH** al principio de la gestación y los altos que ocurren al final, posiblemente estén mediados por factores ováricos.

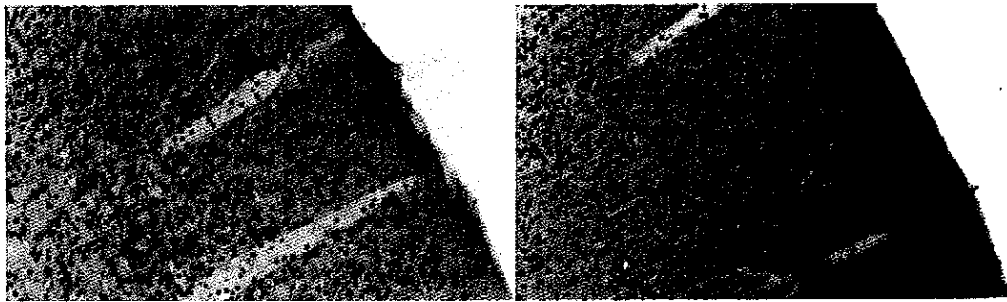
### ENZIMAS PROTEOLÍTICOS

Una vez que los sistemas de *neurotransmisión y/o neuromodulación* han realizado su función sináptica, son **rápidamente inactivados**. Esta inactivación puede producirse en los neurotransmisores clásicos por medio de su **degradación enzimática**, como puede ser el caso de la hidrólisis de la *acetilcolina por la acetilcolinesterasa*, o también por **recaptación**, como es el caso de las *catecolaminas*. Sin embargo, para el caso de los **neuropéptidos**, el principal mecanismo de inactivación propuesto es su **degradación** por acción de **enzimas proteolíticas**. Numerosas proteasas están presentes en el tejido cerebral. Sin embargo, parece ser que el principal papel en la degradación de péptidos neuroactivos lo ostentan las **aminopeptidasas**, *enzimas proteolíticas que catalizan la ruptura hidrolítica del aminoácido N-terminal de los péptidos, inactivando con ello. Así, parece hoy día claramente demostrado que la conversión de Met-Lis-bradikina y Lis-bradikina en bradikina, la hidrólisis de endorfinas y encefalinas (Fig. 5), o la degradación de angiotensinas I y II, Tiroliberina (TRH) y sustancia P es llevada a cabo por aminopeptidasas.*

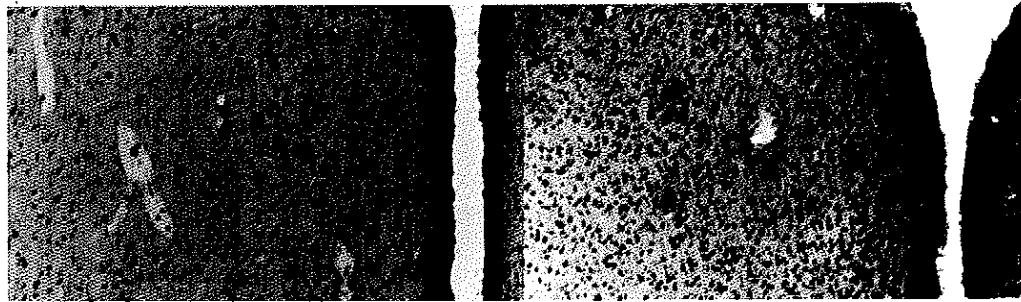
TABLA 6.- Cambios (cíclicos y gestación en la actividad aminopeptidásica en diversas regiones extrahipotalámicas de la rata.

REGIÓN CEREBRAL	CAMBIO CÍCLICO OBSERVADO	CAMBIO GESTACIONAL OBSERVADO
Corteza occipital	Aumento de proestro	Aumentos días 7 y 14
Hipocampo	Aumento de proestro	Sin cambios
Médula	Aumento de proestro	Aumento día 14
Estriado	Aumento de proestro	Aumentos día 7, 14 y postparto
Amígdala	Aumento de proestro	Aumentos días 14 y postparto

Presentamos también un grupo de microfotografías del *área preóptica medial del hipotálamo*, en las que se puede observar una fuerte tinción somática de receptores mu para opioides endógenos. A la derecha de las microfotografías se observan la densidad de receptores durante el estro y en la zona izquierda la densidad durante la última etapa de la fase de proestro. Se observa un *cambio porcentual* en torno al 30% entre ambas etapas del ciclo



Microfotografía 1



Microfotografía 2

Finalmente modificaciones mulo capaces fenobarbital, as

### CONTROL E CIÓN GONAI

A pesar de cual se produc portamiento de que existir una **tes neurotrans** se sabe que ni manera en el c

También es la secreción de les tales como rina (LHRH) e y hormona foli cas, interviene relacionaron ex parte de los tr que se implica (CCK) y a la s

Como ya s neuropéptidos, acción propue *peptidasas de* por ello, su act *lar los niveles*

Como her *peptidasa* es r si bien ésta fa tro, aparecen *potalámicas*, f mente amígd

Estos resu dotropinas du *liberación gor* sensibilidad a estro. En este estandar de ge la actividad ar

En los pri mente con Ci mediante la d coinciden con

Finalmente, señalar que en trabajos realizados también por *nuestro equipo investigador*, se han obtenido *modificaciones* en la **actividad aminopeptidásica** del eje hipotalámico-hipofisario tras la aplicación de estímulos capaces de alterar la *liberación hormonal*, tales como administración de sales de litio, imipramina y fenobarbital, así como la aplicación de estímulos estresantes agudos y crónicos.

### **CONTROL HIPOTALÁMICO (PERO TAMBIÉN EXTRAHIPOTALÁMICO) DE LA LIBERACIÓN GONADOTRÓPICA.**

A pesar de las numerosas investigaciones realizadas, no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual se produce la liberación cíclica hormonal. Debido a los cambios conductuales observados en el comportamiento de las mujeres durante el ciclo menstrual, desde hace mucho tiempo se ha pensado que tiene que existir una relación entre éste y el cerebro, pero hasta que Sawyer, en 1955, observó que diversos **agentes neurotransmisores** inhibían la ovulación, no se pudo comprobar experimentalmente. En la actualidad, se sabe que numerosos sistemas neurotransmisores, ya nombrados anteriormente, intervienen de alguna manera en el control del ciclo reproductivo.

También es hoy en día conocido el hecho de que numerosos **neuropéptidos** intervienen en el control de la secreción de hormonas sexuales, tanto a nivel *hipotalámico e hipofisario* como en otras regiones cerebrales tales como la *amígdala o las cortezas*. Así, la misma hormona liberadora de gonadotropinas gonadoliberina (LHRH) es un decapeptido que, como su nombre indica, estimula la liberación de hormona luteinizante y hormona folículo estimulante, ambas denominadas gonadotropinas. Estas dos hormonas, también proteicas, intervienen en el control de la actividad del ovario. A **otros péptidos**, que en su descubrimiento no se relacionaron con la actividad reproductiva, también se les ha encontrado un papel a este nivel. Así, la mayor parte de los trabajos están relacionados con los **péptidos opioides**, aunque también existen trabajos en los que se implica al neuropéptido Y, tanto a nivel de la hipófisis como del hipotálamo, a la colecistoquinina (CCK) y a la **angiotensina II**.

Como ya se ha comentado, las **aminopeptidasas** son enzimas que controlan la actividad de numerosos neuropéptidos, incluidos los citados anteriormente. Debemos quizá comentar en este punto la diferencia de acción propuesta para las actividades enzimáticas solubles y las unidas a membrana. Al parecer, las *aminopeptidasas de membrana regulan los niveles postsinápticos de la actividad neuropeptídica*. Posiblemente por ello, su actividad es muy inferior a la *soluble*. El papel propuesto para éste tipo de enzimas es de *controlar los niveles intracelulares de dichos neuropéptidos*.

Como hemos podido observar, durante el ciclo estral de la rata, la actividad de **Leu-, Arg-, y Lis-aminopeptidasa** es mayor en hipotálamo e hipófisis en la fase de proestro (tanto por la mañana como por la tarde, si bien ésta fase presenta todavía mayores niveles) que en las de estro y diestro. Durante la tarde del proestro, aparecen además modificaciones significativas de actividad, en estas enzimas, en diversas áreas *extrahipotálamicas*, fundamentalmente corteza occipital (sólo Leu-aminopeptidasa), sistema límbico (fundamentalmente amígdala) y médula.

Estos resultados, como se puede apreciar, son paralelos a los que se producen en relación con las gonadotropinas durante el ciclo estral, ya que los picos de actividad enzimática coinciden con los aumentos en la *liberación gonadotrópica hipofisaria*, inducida por el aumento de los pulsos de LHRH y por aumento de la sensibilidad a éste decapeptido. Además, son de reseñar los incrementos observados durante la tarde del proestro. En este sentido, se ha descrito que el pico máximo de liberación de **LH** (como respuesta al estímulo estandar de gonadoliberina) se produce a primera hora de la tarde del proestro. Por tanto, las variaciones en la actividad aminopeptidásica son completamente paralelas a las de la hormona luteinizante.

En los primeros trabajos que relacionaban aminopeptidasas y liberación hormonal, trabajando concretamente con **Cis-aminopeptidasa**, se propuso que este enzima ejercía un *control directo sobre el ciclo*, mediante la degradación del decapeptido liberador de gonadotropinas, ya que los niveles altos del enzima coinciden con niveles bajos de LHRH, tanto durante el ciclo estral como tras el tratamiento con esteroides.



Sin embargo, la función de los **enzimas** aquí presentados *no puede ser la misma* ya que, como hemos indicado, su actividad es mayor cuando la liberación de LHRH es máxima y por tanto, *no pueden intervenir en su degradación*.

Se han descrito otros péptidos que intervienen en la regulación de la liberación gonadotrópica, tanto a nivel hipofisario como hipotalámico y amigdalino. Entre ellos cabe reseñar, por el gran número de evidencias que demuestran estar controlados por **aminopeptidasas** y por su bien probada (en los últimos años) influencia sobre la secreción de gonadotropinas, a los **péptidos opioides**. En este sentido, se ha observado que el **tono opioide hipotalámico** desciende bruscamente en el proestro.

Este evento es esencial en el mecanismo neural que provoca la secreción de LH, ya que un descenso del tono opioide provocado previamente adelanta el pico hormonal. Parece ser que el sistema opioide se encuentra entre el reloj neural y las neuronas de LHRH, por lo que se ha propuesto a la luz de estos y otros resultados que el reloj neural debe restringir el tono opioide. Otros autores proponen que los **estrógenos** pueden modular la síntesis y/o la *actividad de enzimas* responsables de la degradación ó síntesis de péptidos y monoaminas, pudiendo así intervenir en la secreción de gonadotropinas.

El enzima soluble degradador de encefalinas tiene una alta especificidad por el sustrato cromogénico **Tir-2-naftilamida**, pero se ha descrito que presenta también una gran actividad sobre sustratos básicos y neutros. Debido a que la actividad de estos es mayor en el estado del ciclo en el que el tono opioide es menor, no es descartable que estas actividades enzimáticas actúen descendiendo dicho tono, al participar en la degradación de péptidos opioides y como consecuencia *formando parte del reloj neural* anteriormente mencionado. Los resultados aquí mencionados refuerzan asimismo la tesis de que los estrógenos puedan modular la actividad enzimática, ya que los niveles de aminopeptidasa básica y neutra son mayores cuando los niveles de estradiol son precisamente altos.

Por último, los cambios observados a nivel de diversas **regiones extrahipotalámicas**, fundamentalmente cortezas y sistema límbico, parecen confirmar la hipótesis de que existe un **complejo circuito extrahipotalámico** que también interviene en la regulación de la liberación gonadotrópica. Así, se han descrito en los últimos años *alteraciones cíclicas en los niveles de opioides y sus receptores en amígdala, tálamo, hipocampo y estriado*, regiones en las que precisamente se producen alteraciones en las actividades neutras y básicas. También se ha descrito que el **estradiol** hace fluctuar la *densidad sináptica en hipocampo* durante el ciclo estral. En las cortezas cerebrales, se han observado prolongaciones de neuronas de LHRH, lo cual podría explicar los cambios de actividad que ocurren a nivel cortical durante el ciclo. En este sentido, hay que reseñar que **tras el parto** (cuando se produce otro "pico" de gonadotropinas), también hay un **aumento de actividad aminopeptidásica** en ésta zona cerebral.

En cuanto a la **médula**, se ha observado que los **opiáceos** modifican el comportamiento sexual actuando a este nivel. Por ejemplo, la inyección intratecal de  **morfina** produce una inhibición de la actividad sexual en ratas ovariectomizadas tratadas con estrógenos. Sin embargo, el tratamiento con **naloxona** estimula el comportamiento sexual en ratas parcialmente receptivas. Nuestros resultados son coincidentes con estos trabajos, ya que las actividades aminopeptidásicas básica y neutra son mayores en médula la tarde del proestro, y el período de receptividad comienza esa misma noche (momento en que la inhibición opioide permanecerá disminuída). Por lo tanto, una vez más *coincide una actividad aminopeptidásica aumentada con un tono opioide disminuído*.

#### **PROPUESTA DE UN MODELO DE LIBERACIÓN GONADOTRÓPICA.**

La utilización de sustratos cromogénicos relativamente inespecíficos, es decir, los empleados para obtener actividades genéricas ácidas, básicas y neutras, sólo nos permiten tener una aproximación indirecta a lo que puede estar ocurriendo a nivel neural. Lo ideal para saber qué **neuropéptido/s** están específicamente alterados y así poder proponer claramente una teoría concreta, es la utilización de sustratos cromogénicos que determinen específicamente el grado de alteración en la actividad de un enzima concreto. *Y ello sería más interesante si el péptido controlado interviene claramente en la propia regulación.*

Por ello, el sustrato que podíamos utilizar este previamente a nivel sináptico.

Habida cuenta de que se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Por ello se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Como se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Las alteraciones en la actividad de las neuronas que liberan LH son paralelas a las alteraciones en la actividad de las neuronas que liberan LH.

Se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Por ello se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Por ello se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Por ello se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Por ello se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Por ello se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Por ello se ha observado que el nivel de actividad de las neuronas que liberan LH es mayor en el proestro que en el ciclo.

Por ello, realizamos en **nuestro laboratorio** diversas pruebas experimentales para comprobar cuál sería el sustrato más adecuado para determinar la actividad del enzima controlador de las encefalinas. Dedujimos que podíamos emplear indistintamente dos tipos de arilamidas: la Alanina y la tirosina-beta-naftilamidas.

Habida cuenta de que el aminoácido N-terminal de las **encefalinas** es la tirosina, nos decantamos por utilizar este sustrato para determinar precisamente la actividad **tirosina-aminopeptidasa**, que había sido previamente descrita como el principal regulador de los niveles encefalinérgicos, tanto a nivel soluble como a nivel sináptico (unido a membrana).

Por ello, terminaremos este discurso haciendo especial hincapié precisamente en las *modificaciones descritas para la actividad aminopeptidásica específica* degradadora de encefalinas (tirosina aminopeptidasa), tanto soluble como unida a membrana, y que nos permitirá realizar un **modelo mucho más concreto**.

Como hemos presentado, *los cambios son paralelos a los descritos para la hormona luteinizante*, con mayores niveles de actividad en la fase de proestro que en estro y diestro. Estos cambios son a su vez **anti-paralelos** a los descritos para los **opioides endógenos**.

Las alteraciones observadas en la forma soluble y en la denominada **aminopeptidasa M** (unida a membrana y principal regulador de la actividad encefalinérgica postsináptica), son coincidentes con el hecho de que una *disminución del tono encefalinérgico* es un fenómeno esencial en el mecanismo neural que precipita la liberación pulsátil de **LH**. Dado que, como hemos comentado, la *aminopeptidasa M* ha sido propuesta como el *principal regulador de la actividad encefalinérgica* tras su liberación sináptica, podría incluirse en el reloj neural antes descrito para explicar la liberación hormonal del eje hipotalámico-hipofisario. En él, *neuronas adrenérgicas y noradrenérgicas influirían sobre la liberación de LHRH hipotalámica y la respuesta a estos neurotransmisores estaría modulada por un tono descendido de los péptidos opiáceos endógenos*. Todo este circuito estaría a su vez influenciado por neuronas capaces de concentrar hormonas esteroides, y la acción conjunta de neuropéptidos y neurotransmisores serían vías de control intermedio.

Se ha propuesto que el descenso en el efecto inhibitorio de los **péptidos opiáceos endógenos** durante la liberación preovulatoria de **LH** podría ser el resultado de un descenso en la liberación neural de péptidos opiáceos y/o una desensibilización de los receptores opiáceos postsinápticos. La primera posibilidad de una disminución en la liberación peptidérgica al espacio sináptico es *coincidente* con el incremento de actividad observado en la tirosina aminopeptidasa soluble durante la fase de proestro, ya que un incremento en esta actividad enzimática podría conllevar a una mayor ruptura presináptica de encefalinas (el papel propuesto para los enzimas solubles es el de control peptidérgico intracelular).

Por otro lado, se ha descrito recientemente que en el cerebro total de la rata con ciclo sexual regular, la densidad de receptores mu está incrementada en la mañana del proestro. Como hemos presentado en las micrografías anteriores, empleando técnicas inmunocitoquímicas, *podimos apreciar que se produce un aumento del número de células* (que expresan receptores mu) por unidad de superficie a nivel del área preóptica medial del hipotálamo (y otras) en el proestro tarde con respecto al estro de en torno a un **40%**, sin cambios en la distribución general.

Igualmente, pudimos apreciar resultados semejantes, con incrementos de alrededor del **30%** en la densidad por unidad de superficie de las células que expresaban el receptor opioide mu, a nivel de corteza piriforme.

Pero, además de los dos aspectos anteriores (modificaciones en la actividad degradadora y en el nivel de receptores), se podría proponer una **tercera posibilidad** (en ningún caso descrita), que sería un incremento en la degradación de encefalinas a nivel postsináptico debido a la acción de la *aminopeptidasa M*. En la figura 6, presentamos un posible mecanismo de la regulación de la liberación hormonal del eje hipotalámico-hipofisario. En él, durante *la fase de estro, las encefalinas actuarían inhibiendo (sinaptando) la liberación de LHRH y catecolaminas (excitadoras de la liberación)*. Con ello se produciría una inhibición global. Esto se lograría con una menor degradación del péptido a nivel intracelular y sináptico (baja actividad aminopeptidásica soluble y de membrana). Además influirían los factores antes comentados de los receptores. Por el contrario, durante el proestro habría una desinhibición encefalinérgica por producirse un incremento en la actividad enzimática degradadora.

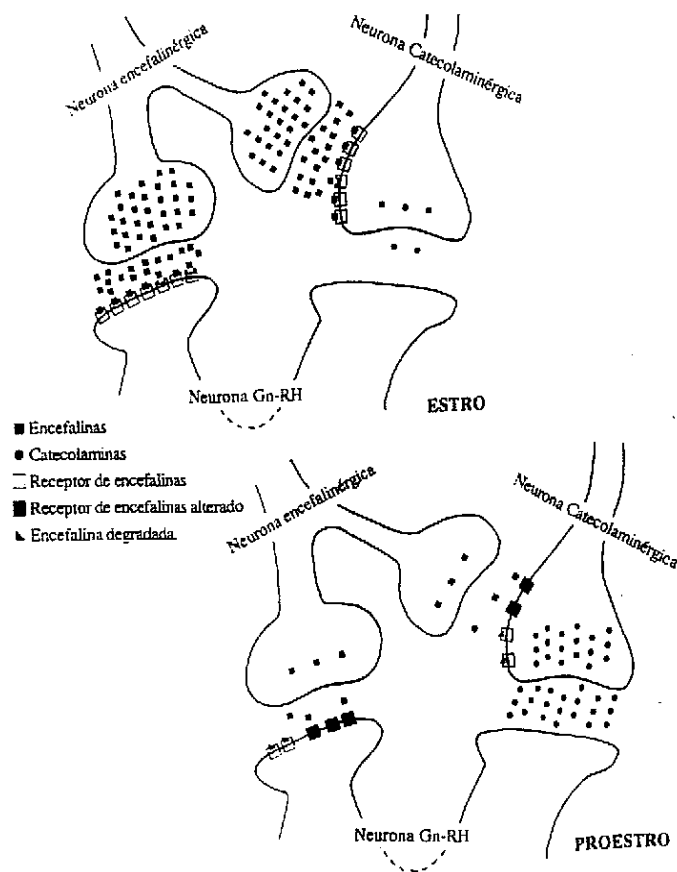


Fig. 6.- Propuesta de mecanismo para la regulación de la liberación hormonal del eje hipotalámico-hipofisario:

Esta propuesta explica no sólo el papel de los opioides endógenos y de sus enzimas reguladores en las modificaciones cíclicas y la correspondiente regulación-liberación hormonal, sino también las difícilmente explicables amenorreas de mujeres adictas a opiáceos y los retrasos menárquicos de niñas tratadas con morfina.

No debemos olvidar también que este circuito estaría, a su vez, *regulado* por otro **complejo circuito extrahipotalámico**, principalmente localizado en el sistema límbico (amígdala sobre todo). Es probable que las alteraciones en las actividades enzimáticas sean debidas al efecto de las hormonas esteroideas ováricas, cuyo mecanismo de acción se realiza, recordemos, atravesando directamente las membranas plasmática y nuclear, habida cuenta de su marcado carácter hidrofóbico.

No puedo terminar este discurso sin animar a los jóvenes investigadores para que no cesen en su empeño a pesar de los problemas que siempre van a encontrar en su camino; y recordar a la sociedad que sin investigación científica no hay mejoras sociales, económicas ni de calidad de vida.

He dicho.

**CONTESTACIÓN DEL EXCMO. SR. PROF. DR. D. JUAN MANUEL DE GANDARIAS Y BAJÓN.**

Excmos. e Ilmos. Srs. Académicos  
Sras. y Sres.

Oficiar como Padrino en la ceremonia de recepción de un nuevo Académico es siempre un privilegio; y constituye un galardón. Más aún en esta ocasión, motivo para mí de orgullo y plena satisfacción, ya que el homenajeado, Prof. Luis Casis Sáenz, es uno de los Catedráticos de nuestra Escuela, de nuestro Departamento. Simplemente exponer todos sus acreditados méritos con lacónicos comentarios, ya ocuparía un larguísimo tiempo del que no disponemos. Hasta en el volumen editado al respecto se han resumido muchos datos y se ha prescindido, incluso de otros, recortando una amplia bibliografía.

Esta *laudatio* constituye el resumen de la amplísima obra de un joven profesor que se asoma a la madurez, pues nació el 21 de junio de 1957. El auditorio presente se sorprenderá de la cuantía científica cosechada por el Prof. Casis, sobre todo al correlacionarla con su edad. Mas, el Prof. Casis no sólo destaca en el plano científico, sinó también en otras facetas no menos cualificadas. Sólo transcribiremos, por tanto, lo más sobresaliente de su abultado "curriculum vitae", compendiándolo en diversos apartados:

**SITUACIÓN ACADÉMICA:** Universidad del País Vasco /Euskal Herriko Unibertsitatea;  
**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA:** DEPTO. DE FISIOLOGÍA  
**CATEGORÍA PERSONAL:** Catedrático por Oposición, con fecha 7 de octubre de 1993  
**DEDICACIÓN:** A TIEMPO COMPLETO.

**ACTIVIDADES ANTERIORES DE CARÁCTER CIENTÍFICO O PROFESIONAL**

3 Quinquenios docentes, entre 1982-2001  
3 Sexenios de Investigación, entre 1984-2001.  
7 Complementos de Productividad

## OTROS MÉRITOS O ACLARACIONES CONSTATABLES

**Alumno Interno** por Concurso del Dpto. de Fisiología de la Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco. Adscrito al Servicio de Hematología: Fundación Vizcaya Pro-Cardíacos (Centro colaborador oficial del Dpto. de Fisiología): años 1979-81.

**Profesor Colaborador; Profesor Titular contratado; Prof. Titular interino**, en el Dpto. de Fisiología y Bioquímica: años 1981-87.

**Profesor Titular Numerario**, por oposición, del Dpto. de Fisiología: años 1988-93, fecha esta última en la que obtiene por concurso-oposición la Cátedra de Bioquímica del Dpto de Fisiología de esta Universidad: 7 de Octubre 1993, por votación unánime con efusiva felicitación del Tribunal.

**Profesor Responsable de Cursos del Doctorado**, impartidos ininterrumpidamente, desde 1987- hasta la actualidad.

**Secretario de la Facultad de Medicina y Odontología de la UPV/EHU: Dic. 1980-Febr. 1994.**

**Decano de la Facultad de Medicina y Odontología de la UPV/EHU: Febr. 1994-Febr. 1996.**

**Vicerrector de Ordenación Académica de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea: Marzo 1996-Abril 2000.**

**Nominado y catalogado por WHO'S WHO IN THE WORLD, desde 1997.**

**Nominado y catalogado por Marquis WHO'S WHO IN SCIENCE & ENGINEERING (1996, '97).**

**Nominado y catalogado por el Dictionary of International Biography (1997).**

**Decenas de Conferencias Científicas dictadas en distintos Foros.**

**12 Tesis de Licenciatura dirigidas, calificadas con Sobresaliente**

**8 Tesis Doctorales dirigidas, calificadas 4 de ellas con Premio Extraordinario; y las demás, con Apto (Sobresaliente) "cum Laude".**

**Miembro Electo del Claustro de la UPV/EHU. Desde 1992-2000.**

**Miembro Electo/Nato de la Junta de Gobierno de la UPV/EHU. Desde 1994-2000.**

**Miembro Electo de la Comisión del Plan de Estudios de la Licenciatura en Medicina.**

**Miembro Electo de la Ponencia del Plan de Estudios de la Licenciatura en Medicina**

**Miembro del Patronato del Instituto Universitario de Epidemiología y Prevención de las Enfermedades cardiovasculares.**

**Miembro del Patronato del Instituto Médico Universitario de Basurto.**

**Presidente de la Comisión de Ordenación Académica de UPV/EHU. desde 1996-2000.**

**Presidente de la Comisión de Doctorado de la UPV/EHU. Desde 1996-2000.**

**Presidente del Club Deportivo Karate Universitario. Cinturón Negro de Karate. Árbitro. Entrenador de Karate.**

**Director del Curso de Especialista Universitario en "Fisiología de la Actividad Física y Deportiva durante el Crecimiento y Desarrollo". Curso 2001-2002.**

**Miembro del Comité de Evaluación Institucional de la UPV/EHU. (Plan Nacional de Evaluación de la Calidad de las Universidades). Consejo de Universidades. Desde 1996-2000.**

**Miembro del Consejo Vasco de Formación Continuada de las Profesiones Universitarias. Desde 1999-2000.**

MIEMBRO

Académico  
la REAL  
Miembro  
Miembro  
AMERIC/  
MEDITEF  
SOCIEDA  
SOCIEND  
FEDERAC  
MIEMBRO

105 COM  
De entre el

Iribar C., F  
*isoenzymes from*  
Casis L., M  
*enzymes in the*  
Casis L., I  
*the strous cycle*  
Ramírez M  
*rats". XI Cong*  
Arechaga C  
*bound -hydrol*  
Neuroscience I  
Casis L., F  
*vity levels in c*  
Casis L., E  
*nobarbital treat*  
Casis L., I  
*brain: Effect of*  
Cambridge (E  
Casis L., E  
*the strous cycl*  
Association. M  
Casis L., M  
*brain areas of*  
Echevarría  
*subacute and*  
Association. M

---

## MIEMBRO DE ACADEMIAS Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS

---

Académico Electo (in Pectore) de esta REAL ACADEMIA DE MEDICINA y Correspondiente de la REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA.  
Miembro de la NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES.  
Miembro de la EUROPEAN NEUROSCIENCE ASSOCIATION.  
AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE.  
MEDITERRANEAN LEAGUE AGAINST THROMBOEMBOLIC DISEASE  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROCIENCIA  
SOCIENIDAD ESPAÑOLA DE BIOLOGÍA DEL DESARROLLO (Socio Fundador).  
FEDERACIÓN NACIONAL DE ASOCIACIONES DE CATEDRÁTICOS DE UNIVERSIDAD.  
MIEMBRO VITALICIO DE LA CONFERENCIA NACIONAL DE DECANOS.

---

### 105 COMUNICACIONES A CONGRESOS

De entre ellas, transcribimos sólo algunos títulos:

- Iribar C., Ramírez M., Casis L. and Alba F. " *Separation of three different glutamyl -aminopeptidase isoenzymes from rat brain*". VIII European Neuroscience Congress. The Hague (Holanda). 1984.
- Casis L., Múgica J., Múgica R., Casis E. and Ramírez M. " *Regional distribution for some proteolytic enzymes in the rat brain*". II Congress of Neuroscience. Budapest (Hungria). 1987.
- Casis L., Irazusta J., Echevarría E., Ramírez M. " *Serum and brain Leu-aminopeptidase activity during the strous cycle of the rat*". XI Congress of the European Neuroscience Association. Zürich (Suiza). 1988.
- Ramírez M., Múgica R., Múgica J., Aréchaga G. and Casis L. " *Brain arylamidase activity in aged rats*". XI Congress of the European Neuroscience Association. Zürich (Suiza). 1988.
- Aréchaga G., Casis L., García S. and Ramírez M. " *Subcellular distribution of soluble and membrane-bound -hydrolising Leu - naphthylamide activities from rat brain*". XII Congress of the European Neuroscience Association. Turín (Italia) 1989.
- Casis L., Echevarría E., Irazusta J., Múgica J. and Casis E. " *Brain Asp- and Arg-aminopeptidase activity levels in cyclic rats*". XII Congress of the European Neuroscience Association. Turín (Italia) 1989.
- Casis L., Echevarría E., Irazusta J., Casis O. and Múgica J. " *Brain Lys - aminopeptidase activity after phenobarbital treatment*". XIII Annual Meeting of the European Neuroscience Association. Turín (Italia). 1990.
- Casis L., Irazusta J., Echevarría E., and Casis E. " *Tyr - aminopeptidase in discrete areas of the rat brain: Effect of acute and chronic stress*". XIV Annual Meeting of the European Neuroscience Association. Cambridge (England). 1991.
- Casis L., Echevarría J., Fernández D., Gil J. and Irazusta J. " *Leu-aminopeptidase activity levels during the strous cycle and the pregnancy in the rat brain*". 15th Annual Meeting of the European Neuroscience Association. München (Alemania). 1992.
- Casis L., Maza J.L., Echevarría J., Múgica E. and Irazusta J. " *Lys-aminopeptidase activity in several brain areas of the rat*". 16th Annual Meeting of the European Neuroscience Association. Madrid. 1993.
- Echevarría E., Irazusta J., Serrano R., Casis E. and Casis L. " *Brain Enkephalin immunostaining after subacute and subchronic exposure to benzene*". 16th Annual Meeting of the European Neuroscience Association. Madrid. 1993.

Fernández D., Irazusta J., Echevarría E., Melchor I. and Casis L. "Cyclic changes of soluble and membrane-bound-Tyr- aminopeptidase activities in the rat brain". 16th Annual Meeting of the European Neuroscience Association. Madrid. 1993.

Gil J., Irazusta J., Echevarría E., Varona A. and Casis L." Brain enkephalin-degrading enzyme activities after acute stressor application ". 16th Annual Meeting of the European Neuroscience Association. Madrid. 1993.

Casis L., Irazusta J., Clemente J.M., Varona A. and Echevarría E. " Soluble and membrane-bound-aminopeptidase activities after lidocaine administration in discrete areas of the rat brain ". 17th Annual Meeting of the European Neuroscience Association. Viena. 1994.

Casis L., Irazusta J., Echevarría E., Silió M. and Casis E. "Age - related changes in the soluble and the membrane-bound- degrading aminopeptidase activities in several areas of the male and female rat brain ". 17th Annual Meeting of the European Neuroscience Association. Viena (Austria). 1994.

Echevarría E., Irazusta J., Fernández D., Varona A., Serrano R. and Casis L." Effect of toluene treatment on brain-enkephalin immunostaining in rats". 17th Annual Meeting of the European Neuroscience Association. Viena (Austria). 1994.

Echevarría E., Irazusta J., Silió M., Casis O. and Casis L. " Enkephalinergic neuromodulatory system in rat myelencephalic respiratory regions ". 18th Annual Meeting of the European Neuroscience Association. Amsterdam (Holanda). 1995.

Casis L., Varona A., Echevarría A., Fernández D. and Casis O."In vitro interactions between imipramine and enkephalin- degrading aminopeptidases ". 19th Annual Meeting of the European Neuroscience Association. Strassbourg (Francia).1996.

Irazusta J., Varona A., Gil J., Silió. and Casis L. "Ontogeny of p-Glu-peptidase activity in the rat brain cortex ". Neuropeptide Conference. VII Annual . Florida (USA). 1997.

Vegas L., Echevarría E., Méndez LC., Abecia LC., Maza JL. and Casis L. "Infraorbital nerve transection increases the density of NADH - diaphorase positive neurons in the rat mesencephalic trigeminal nucleus ". 20th Annual Meeting of the European Neuroscience Association. Berlín (Alemania). 1998.

Vegas L., Echevarría E., Muñoz G., Fernández-Mugaburu G., Silió M. and Casis L. " Mu - opioid receptor changes in the rat brain during the strous cycle". International Joint Meeting of Physiology . Liverpool (Inglaterra). 1998.

Fernández D, Irazusta J, Aguirregoitia N., Ruiz F. and Casis L. "Argynil - aminopeptidase activity in discrete areas of the rat and human brain". Vth International Congress of Comparative Physiology and Biochemistry. Calgary 1999.

Acebes L., Echevarría E., Vegas L., Abecia LC., Maza JL, and Casis L. " Effects of chronic lithium administration on mu-opioid receptor immunostaining in the rat forebrain ". VIIIth International Brain Research Organization Congress of Neuroscience. Jerusalem ( Israel). 1999.

Varona A., Artola D., Valdivia A., Fernández D. and Casis L. " Subcellular distribution of TRH - degrading enzymes in the developing rat brain ". VIII International Brain Research Organization Congress of Neuroscience. Jerusalem. (Israel).1999.

Varona A., Fernández D., Valdivia A., Rodríguez-Puertas R. and Casis L. " Subcellular analysis of membrane-bound- aminopeptidase in human and rat brain ". Forum of European Neuroscience.Brighton. 2000.

Casis L., Silveira PF., Gil J. J. " Balance hidromineral y actividad aminopeptidásica". IX Congreso de la Sociedad Española de Neurociencia. Santiago de Compostela . 2001.

Saracibar G., Acebes I., Maza JL., Echevarría A., Múgica J., Hernández M., Abecia LC. y Casis L. " Efectos de la administración crónica de fluoxetina sobre el inmunomarcaje del neuropéptido Y en hipotálamo de rata ". IX Congreso de la Sociedad Española de Neurociencia. Santiago de Compostela. 2001.

Iribar C., I  
enzymes from  
Iribar C., C  
brain ". Neuro  
Casis L., M  
brain". Neuro  
Casis L., C  
activity during  
Casis L., E  
vity levels in cy  
Casis L., E  
phenobarbital  
Casis L., I  
rat brain. Effic  
Casis L., I  
during the strou  
Casis L., I  
brain areas of th  
Irazusta J.,  
mes in human  
Varona A., I  
brane-bound an

J.M. de Gan  
levels in serum a  
J.M. de Gan  
discrete areas of  
J.M. de Gan  
peptidase (aryla  
J.M. de Gan  
midase activity  
Endocrinology,  
J.M. de Gan  
dase activities b  
J.M. de Gan  
in the rat brain.  
J.M. de Gan  
sure on the acti  
Contamination  
J.M. de Gan  
tide-degrading e  
of Biochemical'  
J.M. de Gan  
subacute xylene.

## 49 ABSTRACTS

- Iribar C., Ramírez M., Casis L and Alba F. "Separation of three different glutamyl -aminopeptidase isoenzymes from rat brain". **Neuroscience Letters**, Suppl. 18: S332, 1984.
- Iribar C., Casis L., Ramírez M. and Alba F. "Local distribution of Leu-aminopeptidase activity in rat brain". **Neuroscience Letters**, Suppl. 22:S176, 1985.
- Casis L., Múgica J., Casis E. and Ramírez M. "Regional distribution of some proteolytic enzymes in rat brain". **Neuroscience Suppl.** 1: S608, 1987.
- Casis L., Casis E., Irazusta J., Echevarría E. and Ramírez M. "Serum and brain Leu - aminopeptidase activity during the estrous cycle of the rat". **European J. of Neuroscience**, Suppl. 204, 1988.
- Casis L., Echevarría E., Irazusta J., Múgica J. and Casis E. "Brain Asp-and Arg- aminopeptidase activity levels in cyclic rats". **European J. of Neuroscience Suppl** 2: 221, 1989.
- Casis L., Echevarría E., Irazusta J., Casis O. and Múgica J. "Brain Lys - aminopeptidase activity after phenobarbital treatment". **European J. Neuroscience Suppl.** 3:321, 1990.
- Casis L., Irazusta J., Echevarría E. and Casis E. "Tyr - aminopeptidase activity in discrete areas of the rat brain. Effect of acute and chronic stress". **European J. Neuroscience Suppl.** 4:233, 1991.
- Casis L., Echevarría E., Frenández D., Gil J. and Irazusta J. "Leu - aminopeptidase activity levels during the estrous cycle and pregnancy in the rat brain". **European J. of Neuroscience Suppl.** 5: 48, 1992.
- Casis L., Maza JL., Echevarría E., Múgica J. and Irazusta J. "Lys- aminopeptidase activity in several brain areas of the rat: Changes during cycle and pregnancy". **European J. Neuroscience Suppl** 6: 103, 1003.
- Irazusta J., Valdívía A., Ochoa C., Múgica J., Frenández D. and Casis L. "Enkephalin degrading enzymes in human brain and spinal fluid". **Dolor.** 1999.
- Varona A., Fernández D., Valdívía A., Rodríguez-Puertas R. and Casis L. "Subcellular analysis of membrane-bound aminopeptidases in human and rat brain". **European J. Neuroscience** 12: 57., 2000.

## 81 ARTÍCULOS EN REVISTAS

- J.M. de Gandarias, L. Casis, J. Irazusta, E. Echevarría and M. Ramírez: "Changes of aminopeptidase activity levels in serum and brain during the estrous cycle of the rat". **Hormone and Metabolic Research**, 20: 776, 1988.
- J.M. de Gandarias, M. Ramírez, J. Zulaica and L. Casis: "Amino-peptidase (Arylamidase) activity in discrete areas of the rat brain: Sex differences". **Hormone and Metabolic Research**, 21: 285-286, 1989.
- J.M. de Gandarias, M. Ramírez, J. Zulaica, C. Iribar and L. Casis: "Postnatal development of amino-peptidase (arylamidase) activity in rat brain". **The Journal of Biochemistry**, 105 (1): 44-46, 1989.
- J.M. de Gandarias, L. Casis, J. Irazusta, E. Echevarría, G. Aréchaga y M. Ramírez: "Lys- and Tyr-arylamidase activity levels from serum and brain during the (estrous cycle of the rat)". **European Journal of Endocrinology**, 121: 671-673, 1989.
- J.M. de Gandarias, J. Irazusta, E. Echevarría, J. Múgica and L. Casis: "Pre- and postnatal amino-peptidase activities in the rat brain". **International Journal of Developmental Biology**, 33: 491-493, 1989.
- J.M. de Gandarias, E. Echevarría, J. Irazusta and L. Casis: "Cyclic changes of exopeptidase activities in the rat brain. A regional study". **Experimental and Clinical Endocrinology**, 99: 64-67, 1992.
- J.M. de Gandarias, O. Casis, J. Irazusta, E. Echevarría and L. Casis: "Effect of subacute benzene exposure on the activity of two neuropeptide degrading enzymes in the rat brain". **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, 22: 345-348, 1992.
- J.M. de Gandarias, E. Echevarría, J. Irazusta, O. Casis and L. Casis: "Regional distribution of neuropeptide-degrading enzyme activity in the rat brain: Effects of subacute exposure to carbon disulfide". **Journal of Biochemical Toxicology**, 7: 171-175, 1992.
- J.M. de Gandarias, E. Echevarría, J. Irazusta, J. Gil and L. Casis: "Brain amino-peptidase activity after subacute xylene exposure". **Neurotoxicology and Teratology**, 15: 51-53, 1992.



J.M. de Gandarias, J. Irazusta, E. Echevarría, M.D. Laguera and L. Casis: "Effect of swimming-to-exhaustion stress on the Tyr-aminopeptidase activity in different brain areas of the rat". **International Journal of Neuroscience**, 69: 137-141, 1993.

L. Martínez-Millán, J.M. de Gandarias, J. Irazusta, E. Echevarría and L. Casis: "Developmental changes of aminopeptidase activity in the cortex of the cat brain". **International Journal of Developmental Neuroscience**, 11: 11-15, 1993.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, E. Echevarría and L. Casis: "Neutral aminopeptidase activity levels during the estrous cycle and the pregnancy in the hypothalamus and the pituitary of the rat". **Life Sciences**, 52: 1629-1632, 1993.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, E. Echevarría and L. Casis: "Aspartate-aminopeptidase activity levels during the estrous cycle and the pregnancy in rat brain and pituitary gland". **Experimental and Clinical Endocrinology**, 101: 156-160, 1993.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, J. Gil, D. Fernández and L. Casis: "Stress-induced changes in the soluble form and in the membrane-bound puromycin-insensitive Tyr-aminopeptidase activities in the rat striatum". **Neuroscience Research Communication**, 12 (3): 159-164, 1993.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, J. Gil, D. Fernández and L. Casis: "Brain soluble and membrane-bound Tyr-aminopeptidase activities during the stages of estrous and proestrous in the female rat". **Brain Research**, 620: 146-148, 1993.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, D. Fernández, E. Echevarría and L. Casis: "Brain Lys-aminopeptidase activity. Changes during cycle and pregnancy". **European Journal of Endocrinology**, 130: 373-377, 1994.

J.M. de Gandarias, E. Echevarría, J. Múgica, R. Serrano and L. Casis: "Changes in brain enkephalin immunostaining after subacute carbon disulfide exposure in rats". **Journal of Biochemical Toxicology**, 9: 59-62, 1994.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, D. Fernández, A. Varona and L. Casis: "Developmental changes of pyroglutamate-peptidase activity in several regions of the female and male rat brain". **International Journal of Neuroscience**, 77: 53-60, 1994.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, E. Echevarría, D. Fernández and L. Casis: "Acid, basic and neutral soluble and membrane-bound aminopeptidase activities after lidocaine administration in discrete areas of the rat brain". **Journal of Brain Research**, 36: 349-352, 1995.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, E. Echevarría, J. Gil and L. Casis: "Age-related changes in the soluble and the membrane-bound enkephalin degrading aminopeptidase activities in several areas of the male and female rat brain". **Reproduction, Fertility and Development**, 8: 465-469, 1996.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, D. Fernández, M. Gallego, M. Silió and L. Casis: "Membrane-bound tyrosine aminopeptidase activities throughout the estrous cycle in the rat". **Life Sciences**, 59: 1097-1101, 1996.

J.M. de Gandarias, O. Casis, A. Varona, J. Irazusta and L. Casis: "Interaction mechanism of imipramine and desipramine with enkephalin degrading aminopeptidases in vitro". **Life Sciences**, 61: 321-326, 1997.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, D. Fernández, A. Varona, J. Gil and L. Casis: "Effect of lidocaine administration on the enkephalin-degrading aminopeptidase activities in discrete areas of the rat brain". **General Pharmacology**, 29: 489-493, 1997.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, J. Gil, M. Gallego, O. Casis and L. Casis: "Subcellular analysis of tyr-aminopeptidase activities in the developing rat cerebellum". **Developmental Brain Research**, 99: 66-71, 1997.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, M. Silió, J. Gil, N. Saitúa and L. Casis: "Soluble and membrane-bound pyroglutamil-peptidase I activity in the developing cerebellum and brain cortex". **International Journal of Developmental Biology**, 42: 103-106, 1998.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, E. Echevarría, A. Varona, J. Gil and L. Casis: "Effects of acute benzene exposure on brain enkephalin immunostaining and degradation". **Neurotoxicology and Teratology**, 20: 611-616, 1998.

J.M. de Gandarias, R. Serrano, M. Silió, J.L. Maza and L. Casis: "Effects of acute lidocaine administration on the rat prosencephalic enkephalinergic system." **Journal of Brain Research**, 39: 3-7, 1998.

J.M. de Gandarias  
*tion on mu-opio*

J.M. de Gandarias  
*transection incr*

**Brain Research**

M. Gallego,  
*activity in vitro"*

J. Irazusta,  
*handling on br*

361, 1999.

J.M. de Gandarias  
*sensitive and in*

**Research Bulletin**

J.M. de Gandarias  
*pyroglutamyl pe*

J.M. de Gandarias  
*pyroglutamyl pe*

273, 2000.

J.M. de Gandarias  
*enkephalin degra*

J.M. de Gandarias  
*opioid receptor*

J. Irazusta,  
*endopeptidase a*

P.F. Silveira  
*mineral balance*

J. Irazusta, J.  
*prolyl endope*

**Neurochemistry**

**L. Casis:**

"Fisiología del  
de JM de Gandarias

**Ed. Espasa Calpe**

J.M. de Gandarias  
"Fisiología del

Gandarias y G.  
**Ed. Espasa Calpe**

J.M. de Gandarias  
"Hormonas Ga

**Espasa Calpe**

**L. Casis y otros**

"Conclusiones  
**Ed. CONFEB**

J.M. de Gandarias, E. Echevarría, P.L. Méndez, M. Silió and L. Casis: "Effects of fluoxetine administration on mu-opioid receptor immunostaining in the rat forebrain". **Brain Research**, 817: 236-240, 1999.

J.M. de Gandarias, E. Echevarría, P.L. Méndez, L. Vegas, J.L. Maza and L. Casis: "Infraorbital nerve transection increases NADPH-diaphorase activity in the rat mesencephalic trigeminal nucleus". **Journal of Brain Research**, 39: 567-571, 1999.

M. Gallego, L. Casis and O. Casis: "Imipramine inhibits soluble enkephalin degrading aminopeptidase activity in vitro". **European Journal of Pharmacology**, 360: 113-116, 1999.

J. Irazusta, A. Tejedor-Real, A. Varona, C. Costela, J. Gilbert-Rahola and L. Casis: "Effect of neonatal handling on brain enkephalin degrading peptidase activities". **Neurochemistry International**, 35: 357-361, 1999.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, J. Gil, D. Fernández, A. Varona and L. Casis: "Ontogeny of puromycin-sensitive and insensitive aminopeptidase activities in several subcellular fractions of the rat". **Brain Research Bulletin**, 50:283-290, 1999.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, J. Gil, A. Varona, F. Ortega and L. Casis: "Subcellular ontogeny of brain pyroglutamyl peptidase I". **Peptides**, 21:509-517, 2000.

J.M. de Gandarias, J. Gil, G. Larrinaga, D. Artola, A. Valdivia and L. Casis: "Subcellular distribution of pyroglutamyl peptidase I activity in the developing rat cerebellum". **Developmental Neuroscience**, 22:264-273, 2000.

J.M. de Gandarias, J. Irazusta, A. Varona, J. Gil, D. Fernández and L. Casis: "Effect of imipramine on enkephalin degrading peptidases". **European Neuropsychopharmacology**, 9 (6):493-499, 2000.

J.M. de Gandarias, I. Acebes, E. Echevarría, L. Vegas, L.C. Abecia and L. Casis: "Lithium alters mu-opioid receptor expression in the rat brain". **Neuroscience Letters**, 279:9-12, 2000.

J. Irazusta, P.F. Silveira, J. Gil, A. Varona and L. Casis: "Effects of hydrosaline treatments on prolyl endopeptidase activity in rat tissues" **Regulatory Peptides**, 2001, en prensa.

P.F. Silveira, J. Irazusta, J. Gil, N. Agirregoitia and L. Casis: "Interactions among challenges of hydro-mineral balance, angiotensin-converting enzyme, and cystine aminopeptidase" **Peptides**, 2001, aceptado.

J. Irazusta, J. Gil, D. Fernández, N. Agirregoitia and L. Casis: "Regional and subcellular distribution of prolyl endopeptidase activities in the human brain. A comparative study with the rat brain" **Neurochemistry International**, 2001, aceptado.

## 11 LIBROS Y MONOGRAFÍAS

L. Casis:

"Fisiología del Páncreas exocrino". En: "FISIOLOGÍA Y PATOLOGÍA DEL APARATO DIGESTIVO". de JM de Gandarias y G. Barrallo  
Ed. Espasa Calpe, 1991.

J.M. de Gandarias y L. Casis:

"Fisiología del estómago". En: "FISIOLOGÍA Y PATOLOGÍA DEL APARATO DIGESTIVO".. de JM de Gandarias y G. Barrallo.  
Ed. Espasa Calpe, 1991.

J.M. de Gandarias y L. Casis:

"Hormonas Gastrointestinales". En: "FISIOLOGÍA Y PATOLOGÍA DEL APARATO DIGESTIVO". Ed. Espasa Calpe, 1991.

L. Casis y otros autores:

"Conclusiones del foro Universidad-Empresa".  
Ed. CONFEBASK, 1996.

J.M. de Gandarias, G. Ortiz, E. Sabino, O. Casis, E. Echevarría, M. Álvarez-Coca y L. Casis:  
"Yodo".  
Ed. R.A.M.P. V/E.H.M.E.A., 1996.

J.M. de Gandarias, E. Casis, L. Casis, D. Hallett, J. Irazusta y E. Sabino:  
"Cobre".  
Ed. R.A.M.P. V/E.H.M.E.A., 1996.

J.M. de Gandarias, E. Sabino, L. Casis:  
"Alteraciones del metabolismo del hierro. Métodos de análisis del hierro y de las proteínas de transporte y reserva del mismo". En: "Bioquímica Clínica", G. Buitrago y cols. eds.  
Ed. McGraw-Hill/Interamericana, 1998.

J.M. de Gandarias, E. Sabino y L. Casis:  
"Fundamentos fisiológicos del sueño".  
Ed. Novoprint (BI 1652-97), 1997.

J.M. de Gandarias, E. Sabino, A. Baroja, B. Fernández y L. Casis:  
"Cobalto (Co)-Vitamina B12 y Folato".  
Ed. R.A.M.P. V/E.H.M.E.A., 2000.

Tras esta inacabable transcripción-exposición, retornamos al tema personal del Prof. Casis, pues según indicábamos al inicio de esta LAUDATIO, junto a su brillante trayectoria investigadora, brillan otras facetas a cual más relevantes.

En su haber rinden tanto o más su capacidad de trabajo y de gestión, pues asombra su prontitud resolutive, casi no hay latencia entre lo que acomete o se le plantea y la respuesta o consecución correspondiente; y eso sí, encajando, además, el resultado de manera específica y bien medida.

El Prof. Casis es un consumado realizador, capacitado para impulsar los asuntos, las negociaciones con toda eficacia. Cualquier cargo que haya desempeñado o misión que haya realizado ha fructificado significativamente, apreciablemente: podría añadirse que lo que consigue se debe a su tesón, inteligencia, verdadero esmero y singular soltura.

Así es como ha logrado formar un equipo idóneo lleno de eficacia y buen hacer: su Sección de Neuroquímica, llegó a publicar en Revistas científicas internacionales de impacto 14 trabajos en el año 1992.

Otra faceta a valorar de Luis es su sentido de la familia, que quienes lo tratamos muy de cerca apreciamos. Desde hace unos quince años yo me percaté cómo se afanaba por sus hermanos y de cómo aludía a sus ejemplares padres. Más tarde, tuve la satisfacción de asistir a su desposorio con Sara y luego percibir la inmensa dicha de la pareja con Raquelita, su retoño. Los tres componen un hermoso modelo que me llena de júbilo y al que no me canso de admirar. Creo que a Luis le han salido muy bien estas cuentas, pues le proporcionan plena felicidad, serenidad y confianza en el futuro.

Creo que la educación y el ejemplo que ha recibido de sus padres, a los que rindo homenaje en este instante, ha calado en su mente y en su corazón. Lo que Luis ha obtenido, ha conquistado, lo ha conseguido con las mejores armas: con limpieza, nobleza y el máximo empeño. De ahí, sus opimos resultados.

Y me siento muy dichoso al transmitir estos datos que brotan a porfía de mi mente y de mi corazón, pues Luis, el Prof. Casis, es como si fuera también un chico mío.

He dicho.