



Historia de la Endocrinología

Geoffrey Wingfield Harris (1913–1971), padre de la neuroendocrinología

Alfredo Jacome–Roca   ^{1, 2}

¹Academia Nacional de Medicina de Colombia, Bogotá, Colombia

²Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Jacome–Roca A. Geoffrey Wingfield Harris (1913–1971), padre de la neuroendocrinología. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4): e836. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.836>

Recibido: 11/Agosto/2023

Aceptado: 24/Agosto/2023

Publicado: 23/Noviembre/2023

Resumen

Contexto: la presente revisión narrativa busca destacar los trabajos de Geoffrey W. Harris sobre la relación del hipotálamo con la hipófisis, en particular con el eje hipotálamo–hipófisis–ovarios. Su estructuración de la neuroendocrinología sirvió de base para los importantes estudios sobre las hormonas hipotalámicas realizados por Schally y Guillemin, que ganaron el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1977.


Contenido: se describe la vida y obra del anatomista británico George W. Harris (1913–1971), padre de la neuroendocrinología, profesional de la medicina e investigador. También, estudió la relación de la ovulación con la hipófisis y con las influencias o factores hipotalámicos, la pulsatilidad en la liberación de la GnRH desencadenada por los estrógenos en el momento de la ovulación. En 1955 hizo una monografía con todos los avances logrados en neuroendocrinología durante los últimos 100 años hasta esa fecha. Asimismo, se mencionan los aportes pioneros de Oliver y Schaffer (catecolaminas), de Ernst y Bertha Shearer, y de Vincent Du Vigneaud, (hormonas de la neurohipófisis), Nobel de Medicina en 1955 por su descubrimiento de la oxitocina y de la vasopresina; el sitio de acción de esta última hormona fue develado por Peter Agre y sus acuaporinas, Nobel en 2003.

Conclusiones: los estudios anatómicos de Harris sobre las células hipotalámicas, el sistema porta hipofisiario y su relación con las de la adenohipófisis sirvieron para estructurar la neuroendocrinología. En un comienzo Harris pensó que la estimulación nerviosa era directa, pero esto solo lo fue para la neurohipófisis. La rica irrigación y el descubrimiento del sistema porta hipofisiario lo llevaron a pensar que el estímulo era hormonal, a través de neuropéptidos hipotalámicos.

Palabras clave: Geoffrey Harris, hipotálamo, neuropéptidos, adenohipófisis, secreción pulsátil, hormonas liberadoras, historia de la medicina.

Destacados

- George W. Harris (1913–1971), anatomista británico, es considerado el padre de la neuroendocrinología. Fue médico e investigador, estudió la relación de la ovulación con la hipófisis y con los factores hipotalámicos a través del sistema porta hipofisiario, la pulsatilidad en la liberación de la GnRH y el pico de LH, desencadenada por los estrógenos en el momento de la ovulación.
- Su monografía publicada en 1955 fue ampliamente conocida ya que contenía los avances en neuroendocrinología de los 100 años previos a su publicación.
- La rica irrigación y el sistema porta hipofisiario lo llevaron a pensar que el estímulo era hormonal a través de neuropéptidos hipotalámicos.
- Sus investigaciones sirvieron de base para los estudios de Schally y Guillemin, ganadores del premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1977.

 **Correspondencia:** Alfredo Jácome Roca, Academia Nacional de Medicina, Cra. 7 #65–11, Bogotá, Colombia.
Correo–e: ajacomero@gmail.com

Geoffrey Wingfield Harris (1913–1971), father of neuroendocrinology

Abstract

Background: The purpose of this narrative review is to highlight the work of Geoffrey W. Harris on the relationship between the hypothalamus and the pituitary gland, particularly the hypothalamic–pituitary–ovarian axis. His structuring of neuroendocrinology served as the basis for the important studies on hypothalamic hormones carried out by Schally and Guillemin, who won the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 1977.

Contents: The life and work of the British anatomist George W. Harris (1913–1971) is described. Father of neuroendocrinology, medical professional and researcher, he studied the relationship of ovulation with the pituitary gland and with influences or hypothalamic factors, the pulsatility in the release of GnRH triggered by estrogens at the time of ovulation, and in 1955 he made a monograph with all the advances in neuroendocrinology, achieved in the previous 100 years up to that date. Mention is made of the pioneering contributions of Oliver and Schaffer (catecholamines), Ernst and Bertha Shearer, and Vincent Du Vignaud (neurohypophysial hormones), also Nobel Prize in Medicine in 1955, whose site of action (acuaporines) was revealed by Peter Agre, Nobel Prize in 2003.

Conclusions: Harris' anatomical studies of hypothalamic cells, the pituitary portal system, and their relationship with those of the anterior pituitary gland, served to structure neuroendocrinology. At first he thought that the nerve stimulation was direct, but this was only for the neurohypophysis. The rich irrigation and the discovery of the pituitary portal system led him to think that the stimulus was hormonal, through hypothalamic neuropeptides.

Keywords: Geoffrey Harris, hypothalamus, neuropeptides, anterior pituitary gland, pulsatile secretion, releasing hormones, history of medicine.

Highlights

- George W. Harris (1913–1971), British anatomist, is considered the father of neuroendocrinology. He was a physician and researcher, studied the relationship of ovulation to the pituitary and to hypothalamic factors through the pituitary portal system, pulsatility in GnRH release and the LH peak, triggered by estrogens at the time of ovulation.
- His monograph published in 1955 was widely known as it contained the advances in neuroendocrinology of the 100 years prior to its publication.
- The rich irrigation and the pituitary portal system led him to think that the stimulus was hormonal via hypothalamic neuropeptides.
- His research served as the basis for the studies of Schally and Guillemin, winners of the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 1977.

Introducción

Los conceptos sobre la producción de hormonas por el sistema nervioso comenzaron por las neurosecreciones catecolamínicas de la médula suprarrenal y por la producción de neurotransmisores químicos dentro de la sinapsis por un estímulo nervioso. Harris investigó la relación del hipotálamo con la hipófisis, que era directa en la hipófisis posterior, pero a través de hormonas que llegaban a la adenohipófisis por un sistema porta. Los expertos en neuroendocrinología concuerdan en que el padre de la investigación en esta rama de la ciencia fue el anatomista británico Geoffrey W. Harris, quien la puso en contexto gracias a su excelente monografía publicada en 1955 (1).

Precursores

Que los sistemas nervioso y endocrino estaban conectados a través de la hipófisis era intuido por los científicos de principios del siglo XX, aunque esto no se había demostrado. Aurelio Maestre de San Juan en una autopsia encontró hipogonadismo en un cadáver de cuarenta años, con testículos muy pequeños y bulbos olfatorios ausentes (1856). Los casos en las tres familias de Kallmann (1944) mostraron hipogonadismo y anosmia; se trataba de un hipogonadismo hipogonadotrófico por deficiencia de Gn-RH, la cual era causada por atrofia del bulbo olfatorio (2–4).

Aschner, Roussy y Camus (2) creían que toda la acción hormonal venía del hipotálamo,

no de un tejido glandular epitelial. Estos autores experimentalmente demostraron que era posible provocar trastornos endocrinos lesionando el tejido nervioso. Roussy y Monsinger publicaron en 1933 un volumen en francés de 1106 páginas cuyo título es *El sistema neuroendocrino: el complejo hipotálamo-hipofisario; la neurología y su evolución reciente*, por su nombre en español. Las investigaciones anteriores y otras más fueron recopiladas y analizadas en dicha obra, en la que se afirma que “la neurología y la endocrinología tienden a integrarse la una con la otra, a tal punto que la regulación nerviosa y la endocrina tratan a reflejar una ciencia de síntesis” (5).

Las catecolaminas y la neurotransmisión

Oliver y Schäfer encontraron efectos importantes sobre la presión arterial al dar una especie de macerado de médula suprarrenal (4). La observación inicial provino de George Oliver, galeno británico que en algún invierno a finales del siglo XIX hizo experimentos en su hijo (esto dicen, pues nunca se pudo demostrar la validez de la anécdota). La arteria radial del “voluntario” se contrajo al darle extracto adrenal. Entonces, fue a Londres a ver al profesor Edward Schäffer para contarle su hallazgo. El profesor no le creyó, pero igual le aplicó el extracto de Oliver a un perro, confirmando la elevación de la tensión arterial del animal (3).

John Carl Jacobi en 1892 demostró que la estimulación eléctrica del nervio esplácnico del perro disminuye la amplitud de la contracción intestinal. Seis años después, John Jacob Abel (estudiando esos extractos) aisló una sal pura de sulfato de adrenalina, primera purificación glandular endocrina (6). Estos estudios se conocieron antes del descubrimiento de la secretina en 1903 (7-10). Takamine y Aldrich (desde diferentes laboratorios) cristalizaron la hormona, y Friedmann, su estructura química. Entonces, se determinó la similitud de las acciones de la epinefrina y el estímulo de los nervios simpáticos postganglionares, y se dio comienzo al concepto de neurotransmisión cuando Thomas Elliot sugirió (en 1904) que el efecto simpático era por liberación de epinefrina

(3, 7, 8, 9, 10). Los informes y estudios sobre casos de feocromocitoma arrojaron más datos sobre la fisiología medular.

Cannon descubrió el mantenimiento de la homeostasis por la médula adrenal durante el estrés (2), fenómeno más tarde estudiado por su discípulo Selye (11). El fisiólogo Cannon definió para 1920 el concepto de la independencia del sistema neuroendocrino. El estudio de las células y vesículas de cromafina aclararon los mecanismos neurotransmisores.

La hipófisis era en una época la dueña del sistema endocrino (“glándula maestra”, “directora de orquesta”), que todo lo dirigía sin controles superiores. Harris y otros dilucidaron su papel de “coordinadora de estímulos”, que venía de las neuronas monoaminérgicas y peptidérgicas del hipotálamo. Este reaccionaba a influjos ambientales como el calor, y a endógenos como el estrés y el dolor (1).

Dale y Loewi (12) vieron que el neurotransmisor vagal (responsable de la transmisión neuromuscular y de respuestas viscerales) era la acetilcolina. Las dos funciones antagónicas en el sistema nervioso autónomo se debían entonces a la liberación de norepinefrina o de acetilcolina. El control neural de la hipófisis comenzó a estudiarse por el lado del lóbulo posterior. Como era tejido nervioso, no era claro si las neuronas que había estudiado Cajal tuviesen un efecto secretor o solo una transmisión eléctrica (13).

Los Scharrer y las neuronas hipotalámicas

Como lo mencionamos en nuestro libro sobre la historia de las hormonas (3): “el zoólogo Ernst Scharrer demostró en su tesis de grado que ciertas neuronas hipotalámicas del pez cumplían funciones secretorias, las que luego encontró — con la colaboración de su esposa Berta— en otras especies vertebradas e invertebradas(...) Bargmann —un científico amigo de la pareja— resolvió utilizar técnicas de coloración celular al finalizar la década del cincuenta, de esta manera demostrando que no había solución de continuidad en las neuronas que —originadas en el hipotálamo— terminaban en el lóbulo posterior” (4). Berta Scharrer propuso en

1936 el término de células glandulares nerviosas en los invertebrados, conocido más tarde como neurosecreción. La clínica y la zoología ayudaron en el esclarecimiento del control cerebral de la síntesis y liberación de las hormonas de la pituitaria anterior.

Las células magnocelulares (grandes) de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo sintetizan los nonapéptidos vasopresina (hormona antidiurética) y oxitocina. De allí, estos neuropéptidos viajan a través de sus axones hasta el lóbulo posterior, donde se liberan a la circulación ante determinados estímulos provenientes de osmorreceptores en el primer caso, o de la succión mamaria o en el momento del parto en el segundo caso (14-15). La mayoría de las células en la parte medio basal del hipotálamo son parvicelulares (pequeñas) y forman un agregado en la base del tercer ventrículo, llamado en núcleo arcuado. Sus axones terminan en la superficie ventral del cerebro (un lecho especializado de capilares con ventana (o fenestrados), llamado *eminencia media* (14-15).

Sistema porta hipofisiario

El anatomista Geoffrey W. Harris hizo estudios del área hipotalámica y de sus relaciones con la hipófisis anterior. Observó que el lóbulo anterior era rico en células secretorias y en vasos sanguíneos, pero no había neuronas. Rainer (1927) vio que en personas muertas súbita o violentamente estos vasos sanguíneos eran prominentes. Su estudiante GR Popa (1930) encontró vasos porta cortos que llevaban sangre de abajo hacia arriba. Wislocki y Harris (3) vieron que dicho flujo inverso solo se veía en animales anestesiados, ya que el flujo era de arriba hacia abajo en los demás. Había entonces un mecanismo neurohumoral de control. La proposición central del profesor Harris sobre el control neurohumoral de la función hipofisiaria se basaba en que el sistema capilar atípico que conectaba el hipotálamo ventral y el lóbulo anterior debería conducir sustancias (o mensajeros químicos) de origen hipotalámico que actuarían como liberadoras de cada una de las hormonas hipofisiarias que llegaban al parénquima glandular. Esto se validó una vez y fue aislada y caracterizada la TRH.

Geoffrey W. Harris (1913-1971), padre de la neuroendocrinología

Una monografía de Harris (1955) sobre el control neural de la hipófisis trae diagramas sobre las asas de servorregulación que comprometen los centros nerviosos superiores, el hipotálamo, los dos lóbulos de la hipófisis, las gónadas, las suprarrenales, la tiroides y el sistema nervioso vegetativo (1). Dicha monografía actualizaba el conocimiento neuroendocrinológico y ayudaba a comprender el hipotálamo neuroendocrino. Esta incluía: a) tres criterios que debe cumplir cualquier hormona adenohipofisiaria. b) Una analogía entre la representación de las partes corporales en las cortezas sensorial y motora (lo que se ha llamado "el hombrecito") y la localización espacial de la función neuroendocrina del hipotálamo. c) Tuvo la idea de que las neuronas neuroendocrinas son motoras y que el tallo hipofisiario funciona como una vía común a través de la cual pasa el impacto de los sentidos y las emociones, y así controla la liberación de las hormonas adenohipofisiarias.

¿Quién era Harris? (2, 16-29). Nació en Acton, Londres en junio de 1913. Su padre, Tom Harris, fue un físico y profesor universitario. Geoffrey Harris hizo sus estudios en Dulwich College, en el London University College y en el Emmanuel College de Cambridge. Fue un excelente y muy premiado alumno. Obtuvo, en 1935, una beca de anatomía que cubría 12 meses, y, en ese tiempo, hizo tres importantes estudios, el segundo de los cuales fue con el rumano Popa, en el que demostraron la interacción de cerebro e hipófisis en conejos.

Estudió medicina en el St. Mary's College (1936-1940) y fue influenciado por FHA Marshall, profesor que creía que el sistema nervioso central intervenía en la ovulación y que hizo investigaciones sobre los efectos ambientales (temperatura, luz). Allí también fue premiado en diferentes áreas, como en oftalmología, bacteriología y pediatría. Se graduó en Cambridge en 1944 con una tesis sobre la actividad del lóbulo posterior de la hipófisis (2).

Geoffrey Harris, cuando era estudiante de medicina en Cambridge, fue el primer investigador que proporcionó pruebas experimentales de que la

glándula pituitaria anterior estaba controlada por el sistema nervioso central. Sus estudios, solo o en colaboración con John Green y Dora Jacobsohn, establecieron que este control estaba mediado por un mecanismo neurohumoral que implicaba el transporte por los vasos porta hipofisarios de sustancias químicas (neuropéptidos) que iban desde el hipotálamo a la adenohipófisis. La neuroendocrinología revolucionó el tratamiento de las enfermedades endocrinas (trastornos puberales y del crecimiento, la infertilidad), y ayudó en la comprensión de la diferenciación sexual del cerebro, el comportamiento y los trastornos mentales. El principal interés de Harris fue el control hipotálamo-hipofisiario-gonadal (19, 20). La atención se centra en la GnRH de la sangre portal hipofisaria y el papel que desempeña en el inicio de la pubertad y en qué los pulsos de GnRH inducidos por estrógenos desencadenan el pico ovulatorio de gonadotropinas en humanos y otros mamíferos que ovulan espontáneamente.

Harris demostró que la sangre capilar de la eminencia media no entra en la circulación general, sino que drena en venas que bajan por el tallo hipofisiario para dividirse en una segunda red capilar. Este sistema porta es la ruta que siguen las hormonas segregadas por las neuronas hipotalámicas parvicelulares hacia la adenohipófisis, donde estimulan la secreción de sus hormonas hacia la circulación general (22, 24). Estas neurosecreciones de corto alcance se denominaron factores liberadores, y cada clase específica de neuronas hipotalámicas parvicelulares sintetizaba un factor de liberación único, probablemente nonapéptidos del sistema magnocelular, dirigido a específicas células adenohipofisarias. Así, la ovulación y las hormonas gonadales son reguladas por el hipotálamo y la hipófisis (16). Se reconoce ahora un papel más amplio de estas neurohormonas en la reproducción, conducta social, emociones y el apetito.

La ovulación al final de la fase folicular del ciclo ovárico es desencadenada por una descarga masiva y relativamente prolongada de gonadotropina, un modo de liberación denominado secreción pulsátil o *por oleada*. La opinión sostenida por Harris de que la ovulación estaba bajo control neural se basaba en parte en los estudios de Everett y Sawyer en 1950, que indicaban que, en la rata, el hipotálamo generaba una señal neural diaria recurrente durante un breve período crítico en la fase de luz del ciclo de 24 horas, y que, en el día del proestro, era responsable de provocar el aumento preovulatorio de gonadotropinas en la hipófisis (2). La predicción de que esta señal neural se transmitía a la hipófisis por la sustancia humoral de Harris se confirmó cuando Fink y sus colegas, en 1976, demostraron un gran aumento en la concentración de GnRH en la sangre portal durante el período crítico de la rata en proestro (19).

Las hormonas del lóbulo posterior

Henry Hallet Dale (1875–1968) descubrió la acción oxitócica del lóbulo posterior de la hipófisis en 1906 (3,4). Vincent du Vigneaud (30) hizo estudios sobre los compuestos bioquímicos con azufre (insulina, oxitocina y vasopresina). Recibió en 1955 el premio Nobel de Fisiología y Medicina. Agre y MacKinnon (31) ganaron el Nobel de Química por la identificación de los canales que transportan agua y los que lo hacen con iones (acuaporinas). Es importante resaltar que el verdadero impulso en la investigación sobre neuropéptidos hipotalámicos fue dado por los hercúleos trabajos de Andrew Schally y Roger Guillemin, quienes, por su enorme esfuerzo y excelentes resultados desde diferentes laboratorios, recibieron el premio Nobel en 1977 (32–35). Los principales investigadores de estos temas se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Investigaciones sobre la relación de la hipófisis con el hipotálamo en el siglo XX*

1900. Babinski y Fröhlich (1901) hacen aportes a la relación hipotálamo-obesidad, como con la descripción del síndrome adiposo-genital. También, Casselli (confirmado 9 años más tarde por B. Aschner), encuentra que los vertebrados jóvenes hipofisectomizados detienen su crecimiento.
1904. Erdheim insiste en que el daño en la base del cerebro es la causa de este síndrome adiposo-genital. Pocos años más tarde afirma que el infantilismo es con frecuencia causado por un craneofaringioma.
1908. Paulesco informó que los animales no podían vivir sin lóbulo anterior, aunque sí sin el posterior. Además, fue él quien diseñó una técnica para llegar a la hipófisis por medio de una trepanación y fue conocido por la pancreína o insulina rumana.
1909. Dale demostró la acción oxitócica del lóbulo posterior.
1912. Bernhardt Aschner describió que las lesiones hipotalámicas de los perros causan atrofia de sus genitales.
1913. Van der Velden y Farini observaron la acción antidiurética. Camus y Roussy produjeron poliuria transitoria por punción del hipotálamo; también, afirmaron que se debía a un daño en el tuber cinereum.
1928. Kamm logra la separación de dos fracciones en el extracto de lóbulo posterior, una con acción vasopresora y antidiurética, y otro con actividad oxitócica. Por otro lado, Abel encuentra hormonas en el hipotálamo.
1930. Popa y Fielding describen el sistema porta hipofisiario.
1933. Hinsey y Markee: el primero, estudioso del control nervioso de la ovulación y, el segundo, experto en neurotransmisores, mencionaron la siguiente hipótesis, a la que no se le dio mayor atención: el control del sistema nervioso, que se hace a través de una rica inervación del lóbulo posterior, debe ser por mecanismos humorales, en el caso del lóbulo anterior, ya que la inervación es escasa. El principal crédito a esta relación se le da a Geoffrey Harris.
1936. Berta Scharrer en Frankfurt propuso el concepto de células glandulares nerviosas en invertebrados, conocidas luego como neurosecretoras.
1938. Fisher, Igran y Ranson demostraron la integración funcional de la hipófisis con el hipotálamo.
1942. Van Dyke señala que hay una proteína neurohipofisiaria que guarda relación constante con las dos hormonas correspondientes, la que posteriormente se llamaría neurofisina, que participa en su transporte desde el hipotálamo.
1944. Kalmann describe individuos pertenecientes a tres familias que tenían un hipogonadismo con anosmia (por atrofia del bulbo olfatorio).
1945. Waring identificó una diabetes insípida hereditaria.
1946. Verney identificó centros osmorreceptores que responden a la vasopresina.

1947. Green y Harris confirman los hallazgos de Wislocki sobre que el flujo de la sangre en el sistema porta hipofisiario va del hipotálamo a la hipófisis.
1951. Bargmann y Scharrer lanzan la hipótesis de que las hormonas neurohipofisarias son en realidad de origen hipotalámico.
1953. Du Vigneaud (Nobel) sintetiza por primera vez hormonas polipeptídicas: arginina vasopresina (ADH) y oxitocina (y gana el Nobel).
1955. Guillemin (Nobel) y Rosenberg describen el factor liberador del ACTH o CRF (ahora, CRH). Harris publica su leída monografía, en la cual presenta a la neuroendocrinología como nueva ciencia.
1956. Porter y Jones demuestran la presencia de CRF en la sangre portal hipofisiaria.
1962. Lederis encuentra que la oxitocina se sintetiza en los núcleos paraventriculares y la vasopresina en los supraópticos del hipotálamo.
1965 Acher encuentra las neurofisinas, moléculas proteicas grandes que transportan las dos hormonas neurohipofisarias desde el hipotálamo al lóbulo posterior.
1977. Andrew Schally y Roger Guillemin ganaron el premio Nobel de Medicina por su trabajo con neuropéptidos hipotalámicos, más notablemente gracias al relacionado con GnRH, TRH y, también, el control de la secreción de la hormona del crecimiento (GH). Este premio fue compartido con Rosalyn Yalow, quien, con Salomon Bergson, diseñó el radioinmunoanálisis.
2023. Previo a recibir el premio Nobel, Schally había publicado 1000 artículos con los resultados de investigaciones sobre neuropéptidos, pero entre 1977 y la actualidad, sus publicaciones han sido más de 1200; muchas sobre estudios con resultados prácticos importantes en neuropéptidos y oncología.

Nota: no se incluye la investigación sobre adenohipófisis (que en general precedió a la de hormonas hipotalámicas). Las técnicas iniciales lograban medir las concentraciones mayores de hormonas, luego las menores y las muy bajas, como son las de hormonas hipotalámicas.

Fuente: elaboración propia con base en (3).

Conclusiones

Los estudios anatómicos de Harris sobre las células hipotalámicas, el sistema porta hipofisiario y su relación con las de la adenohipófisis sirvieron para estructurar la neuroendocrinología. En un comienzo Harris pensó que la estimulación nerviosa era directa, pero esto solo lo fue para la neurohipófisis. La rica irrigación y el descubrimiento del sistema porta hipofisiario lo llevaron a pensar que el estímulo era hormonal, a través de neuropéptidos hipotalámicos.

Financiación

El autor no recibió recursos para la escritura o publicación de este artículo.

Conflicto de interés

El autor no tiene conflictos de interés por declarar en la escritura o publicación de este artículo.

Implicaciones éticas

El autor no tiene implicaciones éticas por declarar, derivadas de la escritura o publicación de este artículo.

Referencias

- [1] Harris GW. Neural control of the pituitary gland. *Physiol Rev.* 1948;28(2):139–179. <https://doi.org/10.1152/physrev.1948.28.2.139>
- [2] Medvei VC. *A History of Endocrinology.* Boston: MTP Press Limited; 1982.
- [3] Jácome-Roca A. Historia de las Hormonas. *Med.* 2009;31(1):58–59. <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/84-7>
- [4] Amaro-Méndez S. Breve historia de la endocrinología. La Habana: Editorial científico-técnica Instituto Cubano del Libro; 1975.
- [5] Roussy G, Mosinger M. Le système neuro-endocrinologie. En: Medvei VC. *A History of Endocrinology.* Boston: MTP Press Limited; 1982. p. 112 y 775.
- [6] Abel, J. Physiological, chemical, and clinical studies of pituitary principles. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1924;35:305–328.
- [7] Ball CM, Featherstone PJ. The early history of adrenaline. *Anaesth Intensive Care.* 2017;45(3):279–281. <https://doi.org/10.1177/0310057X1704500301>
- [8] Barcroft H, Talbot JF. Oliver and Schäfer's discovery of the cardiovascular action of suprarenal extract. *Postgrad Med J.* 1968;44(507): 6–8. <https://doi.org/10.1136/pgmj.44.507.6>
- [9] Von Euler US, Harnberg U. l-Noradrenaline in the suprarenal medulla. *Nature.* 1949;163(4147): 642–643. <https://doi.org/10.1038/163642a0>
- [10] Wurtman RJ, Axelrod J. Adrenaline synthesis: control by the pituitary gland and adrenal glucocorticoids. *Science.* 1965;150(3702): 1464–1465. <https://doi.org/10.1126/science.150.3702.1464>
- [11] Jácome Roca A. Hans Selye y la endocrinología social. *Rev Colomb Endocrinol Diab Metab.* 2017;2(1):44–47. <https://doi.org/10.53853/encr.2.1.71>
- [12] Dale H. Natural Chemical Stimulators. *Edinb Med J.* 1938;45(7):461–480. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29646414/>
- [13] Cajal SR. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés.* Paris: Maloine; 1909. <https://archive.org/details/histologiedusyst01ram/page/n7/mode/2up>
- [14] Douglas WW, Poisner AM. Stimulus-secretion coupling in a neurosecretory organ: the role of calcium in the release of vasopressin from the neurohypophysis. *J Physiol.* 1964;172(1):1–18. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007399>
- [15] Bargmann W. Neurosecretion. *Int Rev Cytol.* 1966;19:183–201. [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(08\)60567-7](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(08)60567-7)
- [16] Harris GW. Ovulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;105(5):659–669. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(69\)90002-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(69)90002-7)
- [17] Raisman, G. An urge to explain the incomprehensible: Geoffrey Harris and the discovery of the neural control of the pituitary gland. *Annu Rev Neurosci.* 1997;20:533–566. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.20.1.533>
- [18] Sawin, CT. Geoffrey W. Harris and the brain's control of the pituitary gland. *The Endocrinologist.* 1988;8(2):117–122. <https://doi.org/10.1097/00019616-199803000-00022>
- [19] Fink G. 60 years of neuroendocrinology: memoir: Harris' neuroendocrine revolution: of portal vessels and self-priming. *J Endocrinol.* 2015; 226(2):T13–T24. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0130>
- [20] Plant TM. 60 years of neuroendocrinology: memoir: The hypothalamo-pituitary-gonadal axis *J Endocrinol.*

- 2015;226(2):T41–T54. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0113>
- [21] Russell JA. Fifty years of advances in neuroendocrinology. *Brain Neurosci Adv.* 2018;2. <https://doi.org/10.1177/2398212818812014>
- [22] Raisman G. 60 years of neuroendocrinology: Geoffrey Harris and my brush with his unit *J Endocrinol.* 2015;226(2):T1–T11. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0049>
- [23] de Wied D. The neuropeptide story. Geoffrey Harris Lecture, Budapest, Hungary, July 1994. *Front Neuroendocrinol.* 1997;18(1):101–113. <https://doi.org/10.1006/frne.1996.0148>
- [24] Vogt ML. Geoffrey Wingfield Harris, 1913–1971. *Biogr Mem Fellows R Soc.* 1972;18:309–329. <https://doi.org/10.1098/rsbm.1972.0010>
- [25] Donovan BT. Geoffrey W. Harris, 1913–1971. *Neuroendocrinology.* 1972;10(2):65–70. <https://doi.org/10.1159/000122079>
- [26] Weddell G. Geoffrey Wingfield Harris, CBE, FRS, MD, B.Chir, Sc.D. (Cantab.). *J Anat.* 1972;113(pt 1):151–154. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4567543/>
- [27] Breathnach CS, Moynihan JB. First ladies in laying the foundation of neuroendocrinology. *Ir J Med Sci.* 2013 Mar;182(1):143–147. <https://doi.org/10.1007/s11845-012-0830-9>
- [28] Leng G. The endocrinology of the brain. *Endocr Connect.* 2018;7(12):R275–R285. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0367>
- [29] Klavdieva MM. The history of neuropeptides. *Front Neuroendocrinol.* 1995;16(4):293–321. <https://doi.org/10.1006/frne.1995.1011>
- [30] DuVigneaud V. Trail of sulfur research: from insulin to oxytocin. *Science.* 1956;123(3205):967–974. <https://doi.org/10.1126/science.123.3205.967>
- [31] .Agre P. Biographical. Estocolmo: NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2003/agre/biographical/>
- [32] Guillemin R. Purification, isolation, and primary structure of the luteinizing hormone-releasing factor of ovine origin. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;129(2): 214–218. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(77\)90749-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(77)90749-9)
- [33] Schally AV. Biographical. Estocolmo: NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1977/schally/biographical/>
- [34] Matsuo H, Baba Y, Nair RM, Arimura A, Schally AV. Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun.* 1971;43(6):1334–1339. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(71\)80019-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(71)80019-0)
- [35] Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Willians textbook of endocrinology*, 10.^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 1115–1286.