



Neuropéptidos. Su papel en la fisiopatología respiratoria humana

J. Mullol y C. Picado

Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Introducción

El sistema nervioso autónomo puede jugar un papel importante en muchos aspectos de la fisiología respiratoria incluyendo el control de las secreciones de las vías aéreas, la regulación del tono de la musculatura lisa bronquial y vascular o la interacción con otras células (eosinófilos, mastocitos, etc.) para la defensa inmunológica¹. Recientemente se ha identificado en las vías aéreas de numerosas especies animales, incluyendo al hombre, un amplio conjunto de péptidos reguladores que, al estar contenidos en las fibras del sistema nervioso, han sido denominados "neuropéptidos".

Es ampliamente conocida la regulación que el sistema nervioso autónomo ejerce sobre la mucosa respiratoria (tanto nasal como del tracto respiratorio inferior) en enfermedades, comunes y difíciles de controlar, como la rinitis o el asma bronquial². En los últimos 10 años, un espectacular avance en los estudios morfológicos y funcionales de los neuropéptidos, neurotransmisores representantes del sistema no adrenérgico-no colinérgico (NANC), ha proporcionado cambios radicales en el conocimiento tanto de la fisiología como de la patogénesis de estas enfermedades^{3,8}.

El propósito de este artículo se centra en la revisión de la localización de los neuropéptidos y sus receptores específicos en las vías aéreas, sus diferentes funciones y las implicaciones fisiopatológicas que los nuevos conocimientos de estos neurotransmisores pueden aportar a la terapéutica de algunas enfermedades respiratorias.

Fisiopatología de los neuropéptidos

Inervación de las vías aéreas

La inervación de la mucosa respiratoria se realiza básicamente mediante fibras nerviosas sensitivas aferentes de tipo C y fibras parasimpáticas eferentes, siendo mínima la presencia de neuronas simpáticas eferentes (tabla I). Es también conocido que la secreción de las glándulas submucosas está claramente bajo control colinérgico^{3,9}.

Además de los clásicos sistemas colinérgico o parasimpático (con la acetilcolina como neurotransmisor) y adrenérgico o simpático (con la noradrenalina como neurotransmisor) existe otro sistema, no adrenérgico-no colinérgico (NANC), que a su vez está constituido por nervios purinérgicos y nervios peptidérgicos¹⁰. Este sistema fue definido en un principio como el tercer sistema nervioso autónomo, pero actualmente no se le considera como un sistema anatómicamente independiente (como en el caso de los sistemas sensitivo, colinérgico y adrenérgico) sino como un sistema fisiológico de alguna manera integrado en los otros tres. Los neurotransmisores del sistema NANC son péptidos (neuropéptidos, al hallarse contenidos en fibras nerviosas) y la clasificación inicial en NANC inhibitorio y NANC estimulador se elaboró según la acción que estos neuropéptidos tuvieran sobre la musculatura lisa bronquial. Diferentes neuropéptidos están involucrados en ambos sistemas, siendo el VIP el péptido representante del NANC inhibitorio, o sea broncodilatador y la SP del NANC estimulador, o sea broncoconstrictor. Actualmente también se define el NANC estimulador y el NANC inhibitorio según su acción sobre otras estructuras funcionales (musculatura lisa vascular y glándulas submucosas) (tabla II).

Las *fibras nociceptivas de tipo C* están ampliamente distribuidas por toda la mucosa nasal alrededor de las anastomosis arteriovenosas, sinusoides venosos, glándulas submucosas, tejido conjuntivo y entre las células epiteliales. En las vías respiratorias bajas, la inervación es similar incluyendo además la musculatura lisa bronquial. Estas fibras sensitivas están muy ramificadas e inervan densamente las paredes de las arteriolas. Las fibras no mielinizadas de pequeño diámetro se vuelven más grandes hasta formar varicosidades neurosecretoras alrededor de las paredes vasculares y de las glándulas. Estas fibras nerviosas nociceptivas aferentes transmiten las sensaciones de quemazón y de dolor asociadas a la lesión tisular^{11,12} y constituyen el brazo aferente de la respuesta refleja axonal. Durante mucho tiempo se pensó que la SP era el único neuropéptido presente en las neuronas sensitivas, pero actualmente se incluyen como neuropéptidos pertenecientes a este tipo de neuronas: el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la sustancia P



(SP), la neuroquinina A (NKA) y B (NKB) y se discute la presencia de otros péptidos como el péptido liberador de gastrina (GRP) (tabla III)^{13, 14}. Estas neuronas nociceptivas no mielinizadas pueden ser estimuladas mediante capsaicina, nicotina, humo de cigarrillo, histamina, serotonina, bradicinina, acetilcolina, prostaglandinas, hidrógeno y potasio¹⁵⁻²⁰.

Las *fibras nerviosas parasimpáticas* inervan los sinusoides venosos y las glándulas submucosas de la mucosa nasal²¹⁻²⁴. En las vías respiratorias bajas, estas neuronas también inervan la musculatura lisa bronquial. Las neuronas del sistema nervioso parasimpático contienen acetilcolina, péptido vasoactivo intestinal (VIP), péptido con histidina en el extremo N y metionina en el extremo C (PHM) y quizás otros neuropéptidos^{14, 25-27}, así como las enzimas acetilcolinesterasa y acetilcolintransferasa que sugieren, indirectamente, la presencia de acetilcolina (tabla III)^{28, 29}.

Las *neuronas simpáticas* inervan principalmente las arteriolas y anastomosis arteriovenosas de la mucosa nasal, pero también envían fibras a las venas, sinusoides venosos y vasos sanguíneos que rodean las glándulas submucosas^{14, 30-33}. El epitelio nasal no está inervado por las fibras simpáticas. En las vías respiratorias bajas la inervación simpática es muy pobre ciñéndose, casi exclusivamente, a la musculatura lisa de los vasos. El sistema nervioso simpático contiene el neurotransmisor clásico noradrenalina (NA) y el neuropéptido Y (NPY) (tabla III)¹¹.

Mecanismos de acción de los neuropéptidos

Los neuropéptidos actúan como neurotransmisores en los nervios del tracto respiratorio superior, tracto respiratorio inferior, piel, tracto gastrointestinal, tracto genitourinario y órganos del sistema inmunitario³⁴. Diferentes poblaciones de neuronas sensitivas, simpáticas, parasimpáticas y orgánicas contienen combinaciones específicas de neuropéptidos además de los neurotransmisores tradicionales como la acetilcolina y la noradrenalina²⁹. La función de los neuropéptidos en el mantenimiento de la homeostasis y su participación en la fisiología y patogénesis del tracto respiratorio está sólo empezando a ser conocida a medida que los nuevos conceptos sobre la fisiología de los neuropéptidos evolucionan^{13-14, 25}.

Los nervios periféricos están divididos en sistemas según su origen anatómico, sus funciones aferentes y eferentes y la presencia de determinados neurotransmisores. Estos sistemas están presentes tanto en la mucosa nasal como en la mucosa del tracto respiratorio inferior. Los efectos de cada neuropéptido, o grupo de neuropéptidos, sobre el tracto respiratorio serán discutidos más adelante.

Un gran número de neuropéptidos han sido localizados en el tejido respiratorio (tablas I a III). Hasta muy recientemente se había considerado que cada neurona contenía y liberaba un solo neurotransmisor, pero se ha podido observar que estas neuronas pueden contener y liberar diferentes neurotransmisores, considerándose en la actualidad que cada neurona contie-

TABLA I
Inervación de las vías respiratorias humanas por el sistema nervioso autónomo

Sistema	Función	Inervación	Mediador
<i>Sensitivo</i>	Nocicepción	Arteriolas	SP
	Respuesta axonal	Sinusoides venosos*	NKA CGRP
	Broncoconstricción	Glándulas Epitelio Vénulas+ Músculo liso+	GRP?
<i>Simpático</i>	Vasoconstricción	Arteriolas	NA
		Anastomosis arteriovenosas	NPY
		Sinusoides venosos* Vénulas+	
<i>Parasimpático</i>	Vasodilatación	Sinusoides venosos*	ACh VIP PHM
	Secreción glandular	Glándulas	
	Broncoconstricción	Arteriolas+ Vénulas+ Músculo liso+	

Para conocer el significado de las abreviaciones de los neuropéptidos ver la tabla III. ACh, acetilcolina; NA, noradrenalina; *sólo en la mucosa nasal; +sólo en la mucosa bronquial.

TABLA II
Sistema no adrenérgico-no colinérgico (NANC).
Clasificación hipotética de su funcionalismo

Tejido	Sistema NANC	Función	Neuropéptido
<i>Músculo liso bronquial</i>	Estimulador	Broncoconstricción	CGRP/NKA/SP
	Inhibidor	Broncodilatación	VIP/PHM
<i>Músculo liso vascular</i>	Estimulador	Vasoconstricción	NPY
	Inhibidor	Vasodilatación	SP/NKA/VIP
<i>Glándulas</i>	Estimulador	Hipersecreción	VIP/SP/GRP
	Inhibidor	Hiposecreción	?

Para conocer el significado de las abreviaciones de los neuropéptidos, ver tabla III.

TABLA III
Neuropéptidos en la mucosa respiratoria humana

<p><i>Neuronas sensitivas:</i> CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina Taquininas: NKA, neurocinina A NKB, neurocinina B SP, sustancia P</p> <p><i>Neuronas parasimpáticas postgangliónicas:</i> PHI, péptido con histidina y isoleucina en los extremos PHM, péptido con histidina y metionina en los extremos VIP, péptido vasoactivo intestinal</p> <p><i>Neuronas de origen indeterminado:</i> ANP, péptido natriurético atrial CCK8, colecistocinina octapéptido DYN, dinorfina ENK, encefalina ET, endotelina GAL, galanina GRP, péptido liberador de gastrina NT, neurotensina</p>
--

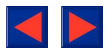


TABLA IV
Localización de los receptores específicos de algunos neuropéptidos en las glándulas submucosas de la mucosa nasal humana y su efecto sobre la secreción glandular

Neuropéptidos	Receptores	Secreción*	
		Mucosa	Serosa
GRP	+++	+	++
CGRP		-	-
SP	+	+	++
NKA	-	±	±
NPY	-	-	-
VIP	++	++	+++
ET	++	++	+++

Para conocer el significado de las abreviaciones de los neuropéptidos ver la tabla III

*- = No secreción; + = < 15 %; ++ = 16-50 %; +++ = 51-200 %.

ne una combinación determinada de neuropéptidos^{13, 15, 16, 19, 20, 29, 35-37}. Esta afirmación podría llevar a la fácil conclusión de que todas las neuronas nociceptivas sensitivas han de contener la misma combinación de neuropéptidos. Muy posiblemente puede haber diferentes poblaciones de estas neuronas de pequeño diámetro, cada una de las cuales con una combinación diferente de neuropéptidos y quizás transmitiendo diferentes sensaciones³⁸. No obstante, hasta ahora no se ha podido atribuir una sensación específica a una población de neuronas, a un transmisor o a un grupo concreto de transmisores. El efecto de los neuropéptidos liberados conjuntamente depende de la distribución de sus receptores específicos y de los efectos sinérgicos o antagónicos que su estimulación pueda provocar en los vasos, en las glándulas o en otras células diana³⁹⁻⁴¹. Además, los resultados de la autorradiografía de los receptores de los neuropéptidos realizada en la mucosa nasal humana demuestran claramente como cada neuropéptido tiene una distribución de receptores propia⁴²⁻⁴⁶.

Cuando se produce la despolarización de la neurona sensitiva aferente debido a un determinado estímulo (traumatismo mecánico, calor, humo de cigarrillo, capsaicina, etc.) se produce la liberación de esta combinación de neuropéptidos en las vesículas neurosecretoras de todas las ramas dendríticas periféricas, en todas las sinapsis centrales y en los nervios periféricos. Los neuropéptidos segregados pueden entonces difundir hacia otras estructuras vecinas y actuar sobre células diana, estando aún por determinar su esfera de influencia. La liberación de mediadores por parte de estas fibras aferentes desencadena el llamado "reflejo axonal" como ocurre en el caso del estornudo o de la tos^{24, 47}. Otro tipo de reflejo es el que actúa sobre estructuras vasculares provocando vasodilatación y permeabilidad vascular constituyendo la denominada "inflamación neurógena". El reflejo axonal representa un mecanismo rápido de defensa que ha sido claramente demostrado en la mucosa nasal de los roedores^{14, 33}. Así pues, la agresión del epitelio o de la mucosa, así como la degranulación de los mastocitos pueden producir, mediante la liberación de mediadores como la histamina y la bradiquinina, una despola-

rización de los nervios sensitivos^{6, 13, 20, 48}. La onda de despolarización se transmite al cerebro despolarizándose también el sistema ramificado de las neuronas sensitivas periféricas. Esto conduce a la liberación de neuropéptidos alrededor de las células diana y, mediante una unión con sus receptores específicos, a efectos celulares como secreción glandular, vasodilatación o edema⁴⁹. En consecuencia, una agresión menor y sin importancia puede amplificarse y transformarse en una reacción a gran escala.

Proteasas tisulares como la endopeptidasa neutra (NEP), segregadas fundamentalmente por las células epiteliales y posiblemente también por las glándulas submucosas, son las encargadas de degradar rápidamente estos neuropéptidos y, por tanto, de controlar la acción de los neuropéptidos una vez liberados en los tejidos periféricos⁵⁰⁻⁵³.

Neuropéptidos y vías aéreas

Péptido liberador de gastrina (GRP, gastrin releasing peptide)

El GRP es un neuropéptido de 27 aminoácidos presente en los mamíferos⁵⁴⁻⁵⁵ que comparte una secuencia homóloga con la bombesina, un péptido de 14 aminoácidos presente en los anfibios⁵⁶. La secuencia terminal común carboxi es esencial para el reconocimiento de los receptores y para la actividad biológica. El GRP está localizado en las fibras nerviosas y en las células pulmonares neuroendocrinas⁵⁵, pudiendo ser también detectada en el plasma⁵⁷⁻⁵⁸.

Localización. El GRP ha sido identificado en algunas fibras nerviosas que inervan el tracto respiratorio inferior de diferentes especies⁵⁹. Las neuronas contenedoras de GRP se encuentran también ampliamente distribuidas por la mucosa nasal alrededor del epitelio, de las vénulas y los sinusoides venosos, de las glándulas submucosas y sobre todo de las arteriolas⁴².

Receptores de GRP. En el pulmón, los receptores de GRP han sido localizados en las glándulas submucosas, epitelio y con menor intensidad en el músculo liso bronquial¹⁴. Más recientemente, los receptores de GRP han sido también identificados en el epitelio y en las glándulas submucosas, tanto en las células serosas como mucosas (tabla IV), de la mucosa nasal humana⁴², mientras que no se han encontrado receptores de GRP en los vasos sanguíneos.

Funciones del GRP. El GRP actúa como neurotransmisor^{13, 60}, como hormona neuroreguladora^{55, 61} y como factor de crecimiento en el tejido respiratorio fetal⁶², normal⁶³ y neoplásico⁶⁴⁻⁶⁵. Recientemente se ha demostrado que el GRP estimula significativamente la secreción mucosa de la tráquea de gato *in vitro*⁶⁶. El GRP estimula además la secreción exocrina pancreática⁶⁷⁻⁶⁸ y participa en el control central y vagal de la homeostasis de la mucosa gástrica^{66, 69-70}. Estudios de secreción realizados en mucosa nasal humana *in vitro*⁴² demuestran que a dosis máximas, el GRP estimula, aunque débilmente, la secreción tanto de las células serosas (lactoferrina) como mucosas de las



glándulas submucosas (mucina) y, posiblemente, de las células caliciformes epiteliales (mucina) (tabla IV). Esto confirma resultados previos obtenidos en mucosa traqueal felina *in vitro* donde el GRP también actúa como un péptido secretagogo⁶⁶. La presencia de receptores de GRP en las glándulas submucosas⁴² confirma además la acción farmacológica directa del GRP sobre sus receptores de la mucosa nasal humana.

Se sabe que el GRP puede estar localizado conjuntamente con otros neuropéptidos¹³ pero es difícil predecir si el efecto de diferentes péptidos liberados simultáneamente puede ser sinérgico⁴¹ o antagonico³⁹. Estas interacciones no han sido estudiadas en el caso del GRP y, por tanto, serán necesarios nuevos estudios para demostrarlas.

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, calcitonin gene related peptide)

El CGRP es un neuropéptido de 37 aminoácidos aislado el año 1984⁷¹ cuya existencia fue predicha el año anterior al descubrirse un nuevo péptido codificado por el mismo gen que la calcitonina⁷². Existen dos formas de CGRP, A y B, que se diferencian solamente en tres aminoácidos. El CGRP actúa como neurotransmisor en las neuronas sensitivomotoras aferentes y como reguladoras eferentes de la función vasomotora. La función aferente se encarga de la transmisión de los mensajes de agresión mecánica y térmica desde la periferia hasta la médula espinal⁷⁵⁻⁷⁶ y el SNC¹². Periféricamente, estas fibras dendríticas están ampliamente diseminadas alrededor de los vasos sanguíneos y actúan como mediadores eferentes del reflejo axonal, uno de los mecanismos de defensa más rápidos que tiene el organismo¹². Pueden existir poblaciones diferentes de neuronas sensitivas que contengan CGRP⁷³, incluyendo las poblaciones que puedan contener tanto CGRP como taquiquininas (SP y NKA)^{11, 13, 74}.

Localización. En el pulmón humano, las fibras nerviosas con inmunorreactividad al CGRP han sido identificadas alrededor de los vasos sanguíneos, células ganglionares locales, glándulas submucosas, músculo liso traqueobronquial y por debajo del epitelio mucoso⁷⁷. En la mucosa nasal humana, las fibras contenedoras de CGRP han sido detectadas por técnicas de marcaje inmunohistoquímico alrededor de las pequeñas arterias y arteriolas de la mucosa nasal humana⁴³. Algunas fibras sueltas pueden hallarse también alrededor de vénulas, sinusoides venosos, glándulas submucosas y ocasionalmente cerca del epitelio.

Receptores. En el pulmón, los receptores de CGRP están presentes sobre todo a nivel de los vasos bronquiales⁷⁸. En la mucosa nasal humana los receptores de CGRP han sido recientemente identificados⁴³ en las arteriolas y, aunque con una menor densidad, en el epitelio, veñas y sinusoides venosos. Las glándulas submucosas no han demostrado poseer receptores de CGRP (tabla IV).

Funciones del CGRP. El CGRP está presente en los nervios de alrededor de los vasos arteriales^{33, 79} y actúa

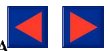
como un potente vasodilatador tanto *in vivo* como *in vitro*⁸⁰. Ha sido también demostrada una clara potenciación del efecto de la SP sobre el lecho vascular^{39, 81-82}. Las funciones específicas del CGRP en la percepción y transmisión de los mensajes de agresión nociceptiva y de las respuestas vasculares (vasodilatación y permeabilidad vascular) de la inflamación neurogénica están aún en evaluación^{80, 83}. Por otra parte, el CGRP también tiene un marcado efecto constrictor sobre la musculatura lisa bronquial, incluso con una mayor potencia que la sustancia P y similar a la del carbacol⁸⁴. Estudios realizados en mucosa nasal humana *in vitro*^{43, 85} han demostrado que el CGRP no tiene ningún efecto sobre la secreción glandular serosa o mucosa (tabla IV).

Sustancia P y taquiquininas

Las taquiquininas constituyen una familia de péptidos neurotransmisores con un bajo número de aminoácidos y con el extremo C similar^{13, 25}. Las taquiquininas, llamadas así debido a su rápido efecto espasmogénico, están presentes en las neuronas sensitivomotoras de tipo C tanto de la mucosa nasal como del tracto respiratorio inferior derivándose de un grupo común de genes precursores^{11-13, 33}. Esta familia de neuropéptidos incluye la sustancia P (SP), la neurocinina A (NKA) y su precursor, la neurocinina B (neuropéptido K, NKB) que aún no ha sido identificada en el sistema nervioso periférico de los mamíferos, así como de otros péptidos tampoco encontrados aún en los mamíferos como son la kasinina o la fiselemina. Las taquiquininas actúan sobre tres diferentes receptores específicos clasificados según su afinidad farmacológica. La SP tiene una afinidad más alta por los receptores NK-1, la NKA por los NK-2 y la NKB por los NK-3. Los genes que codifican los receptores NK-1 y NK-2 han sido recientemente secuenciados⁸⁶⁻⁸⁷, presentando una cierta homología secuencial con la rodopsina, los receptores adrenérgicos β_2 y los receptores muscarínicos M_1 y M_2 .

Localización. La SP ha sido identificada en ciertas fibras nerviosas de las vías aéreas de algunos animales, incluyendo al ser humano, innervando el epitelio, los vasos sanguíneos y en menor grado el músculo liso bronquial⁸⁸. En la mucosa nasal humana, las neuronas contenedoras de NKA y SP tienen una distribución similar⁴⁶. Mientras que las fibras de NKA se encuentran alrededor de las glándulas submucosas, epitelio, vénulas y sobre todo arteriolas, las de la SP inervan predominantemente las glándulas submucosas y con menor intensidad que la NKA los vasos sanguíneos⁴⁶. Aunque la presencia de fibras nerviosas contenedoras de SP y de NKA alrededor de los vasos y de las glándulas submucosas parece ser similar en la mucosa nasal, es patente un ligero predominio de fibras contenedoras de NKA alrededor de los vasos y de SP alrededor de las glándulas submucosas.

Receptores. Los receptores de SP en el pulmón humano se distribuyen principalmente en el músculo



liso desde la tráquea hasta los bronquiolos pequeños, y con menor intensidad en el músculo liso vascular, epitelio y glándulas submucosas⁸⁹. Los estudios de identificación y localización de los receptores de NKA en el pulmón están todavía en curso.

En la mucosa nasal, estudios autorradiográficos recientes demuestran la presencia de receptores específicos de SP en las arteriolas, vénulas, glándulas submucosas, tanto en las células serosas como mucosas, y muy débilmente en el epitelio⁴⁶. A diferencia de la sustancia P, los receptores de NKA sólo han sido hallados a nivel de la pared de las arteriolas (tabla IV). Las diferencias de distribución de los receptores de SP (vasos y glándulas) y de NKA (sólo vasos) sugiere la presencia de diferentes tipos de receptores para las neurocininas⁸⁹⁻⁹². Este hecho señala la importancia que tiene la distribución de receptores para interpretar el efecto farmacológico tanto de los neuropéptidos endógenos como de los introducidos exógenamente.

Función de las taquicinas. La SP puede producir efectos tan diversos como aumento de la permeabilidad vascular con extravasación de plasma, vasodilatación arteriolar modesta, secreción de las glándulas submucosas, broncoconstricción, degranulación de los mastocitos así como activación y quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos^{13, 25, 37, 46, 82, 93}. La NKA provoca una broncoconstricción más potente que la SP pero sus efectos vasculares son menos potentes⁹⁴⁻⁹⁶. La SP, la NKA y el CGRP pueden ser liberadas simultáneamente por las mismas neuronas y esto puede provocar efectos sinérgicos o antagónicos sobre los tejidos diana^{36, 39, 81, 87}. La SP estimula moderadamente la secreción glandular de la mucosa traqueal de gato⁹⁸, mientras que la NKA no parece tener un efecto significativo sobre la secreción glandular (tabla IV). Otros estudios han demostrado un ligero aumento de la secreción glandular por parte de la NKA, lo cual podría reflejar un efecto cruzado de la NKA sobre los receptores de SP (NK-1) a nivel de las glándulas submucosas⁴⁶.

Neuropéptido Y (NPY)

El NPY es un péptido de 36 aminoácidos, de secuencia similar a la del polipéptido pancreático, que fue descubierto el año 1982⁹⁹⁻¹⁰⁰. El NPY se encuentra en el SNC, en la médula suprarrenal y en una subpoblación de fibras simpáticas posganglionares de los tejidos humanos periféricos^{32, 101-102}. En estas fibras, el NPY se almacena juntamente con la noradrenalina (NA) en vesículas grandes y densas¹⁰³⁻¹⁰⁴. No todas las fibras simpáticas contienen ambos neurotransmisores, pero las que los contienen son las encargadas de inervar principalmente la musculatura lisa vascular¹⁰⁵.

Localización. El NPY está presente en las vías aéreas de los mamíferos¹⁰⁶, en las fibras nerviosas alrededor de los vasos sanguíneos y con menor intensidad alrededor del músculo liso bronquial. En la mucosa nasal, las fibras nerviosas contenedoras de NPY han sido localizadas alrededor de arteriolas, anastomosis arteriovenosas y sinusoides venosos⁴⁴, pero con una

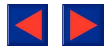
práctica ausencia de estas fibras alrededor de las glándulas submucosas y del epitelio.

Receptores. La identificación de los receptores de NPY en el pulmón humano está todavía en estudio. En la mucosa nasal humana, los receptores específicos de NPY están distribuidos principalmente en la musculatura lisa de las arteriolas, anastomosis arteriovenosas y en menor cantidad en los sinusoides venosos⁴⁴. Cabe destacar la ausencia de estos receptores a nivel de las glándulas submucosas y del epitelio (tabla IV).

Función del NPY. Se ha visto que el NPY actúa como agente vasoconstrictor de larga duración después de una inyección intraarterial en la mucosa nasal de gato¹⁰⁷ y juntamente con la NA causa vasoconstricción en la mucosa de las vías aéreas³⁷. El efecto vasoconstrictor de la NA, a diferencia del efecto vasoconstrictor del NPY, es inmediato³². Aunque el NPY provoque un efecto broncoconstrictor *in vitro* en el cobaya¹⁰⁸, no parece que el sistema nervioso simpático en general, y el NPY en particular, tengan una gran importancia en el control del músculo liso de las vías respiratorias. Es posible también que el NPY pueda tener un papel modulador de la congestión vascular que sigue a la agresión mucosa. Además, el conjunto de resultados autorradiográficos e inmunohistoquímicos hallados en la mucosa nasal humana⁴⁴, confirma razonablemente el más que posible papel del NPY en la regulación del tono vasomotor reduciendo el flujo sanguíneo y la congestión de la mucosa nasal. Este razonamiento, y el hecho de que el NPY sea liberado por las neuronas adrenérgicas posiblemente como cotransmisor de la NA, puede clarificar un poco más el control del sistema simpático sobre el tono vascular de la mucosa nasal¹⁰⁹, abriendo la posibilidad de que este neuropéptido, junto a otros neurotransmisores, ejerza algún tipo de control sobre el ciclo nasal¹¹⁰.

Péptido intestinal vasoactivo (VIP, vasoactive intestinal peptide)

El VIP es un neuropéptido de 28 aminoácidos que fue descubierto en el pulmón como relajante de la musculatura lisa vascular¹¹¹. El VIP actúa como neurotransmisor en las neuronas parasimpáticas posganglionares¹¹². Las neuronas colinérgicas posganglionares contienen VIP, PHM (péptido con histidina en el extremo NH₂ y metionina en el extremo COOH) y las enzimas acetilcolintransferasa y acetilcolinesterasa, lo cual indica la presencia de acetilcolina^{9, 113-114}. La estimulación de las neuronas parasimpáticas conduce a la liberación de acetilcolina que actúa sobre los receptores muscarínicos de las glándulas submucosas⁴ y posiblemente de los vasos¹¹⁵⁻¹¹⁶. En el ser humano, la estimulación de las glándulas submucosas mediante metacolina exógena⁴ o por reflejo central⁵, provoca la secreción de mucina de las células mucosas y de lactoferrina, lisozima, componente secretorio de la IgA y la IgA secretora de las células serosas^{4, 6, 117}. La acción sobre el lecho vascular, de forma directa mediante la acción de agonistas colinérgicos y de forma indirecta



mediante reflejos parasimpáticos centrales, puede producir vasodilatación^{116, 118} y puede contribuir a la secreción de productos plasmáticos como la albúmina y la IgG. Los reflejos eferentes parasimpáticos pueden ser iniciados con la estimulación de los nervios sensoriales aferentes⁵⁻⁶ o mediante la estimulación de las neuronas parasimpáticas posganglionares por parte de las neuronas trigeminales nociceptivas que contienen SP¹². Además, la estimulación eléctrica del ganglio esfenopalatino provoca una vasodilatación que es resistente al bloqueo de la atropina³³. El VIP, como cotransmisor de la acetilcolina en las neuronas parasimpáticas, podría modular todo este conjunto de acciones atribuidas en un principio únicamente a este neurotransmisor.

Localización. Fibras nerviosas inmunorreactivas de VIP han sido localizadas en los bronquios mayores, disminuyendo su densidad a medida que el calibre bronquial se va haciendo menor. Estas fibras están ampliamente distribuidas alrededor del músculo liso tanto bronquial como vascular y de las glándulas submucosas¹¹⁹. En la mucosa nasal, las fibras contenedoras de VIP han sido localizadas sobre todo alrededor de las glándulas submucosas, tanto en células serosas como mucosas, y esporádicamente alrededor de los vasos sanguíneos⁴⁵. No se identificaron fibras con VIP cerca del epitelio.

Receptores. En el estudio autorradiográfico de las vías aéreas inferiores, los receptores de VIP se encuentran presentes en el epitelio traqueobronquial, vasos sanguíneos, glándulas submucosas y paredes alveolares¹²⁰. La densidad más alta de receptores se ha encontrado, no obstante, en el músculo liso de la tráquea, bronquios y vasos pulmonares¹²¹⁻¹²². Esta distribución tan amplia es similar a la encontrada más recientemente en la mucosa nasal humana⁴⁵, en la que se identificaron receptores de VIP en las glándulas submucosas, en el epitelio y en las paredes de los vasos sanguíneos (arteriolas y venas) (tabla IV). En consecuencia, la activación de los receptores de VIP en la mucosa nasal representa un componente añadido que debe ser considerado cuando se estudien los reflejos parasimpáticos de las vías aéreas superiores humanas⁵.

Función del VIP. El péptido VIP estimula muchos aspectos de la función exocrina como son el contenido de Cl⁻ en las secreciones intestinales y de macromoléculas³⁷. En los tejidos respiratorios, el efecto del VIP sobre la secreción glandular ha proporcionado resultados inconsistentes. Se ha visto que la tráquea de hurón¹²³⁻¹²⁴ y de perro⁸² libera pequeñas cantidades de glucoconjugados respiratorios en respuesta al VIP. El VIP, además, induce la exocitosis de las células serosas de los explantes traqueales de hurón¹²³. Los explantes traqueales de gato no responden al VIP pero las glándulas submucosas de gato aisladas sí lo hacen¹²⁵. También se ha observado como el VIP aumenta la respuesta secretoria de la metacolina y de otros secretagogos¹²⁵⁻¹²⁶. En un estudio en tejido humano *in*

vitro, la adición de VIP a concentraciones de 2 nM a 2 µM inhibió la secreción de glucoconjugados del tejido traqueal de sujetos normales, pero no tuvo ningún efecto sobre los tejidos de pacientes con bronquitis crónica¹²⁷.

Por otra parte, un estudio reciente en mucosa nasal humana *in vitro*⁴⁵ ha demostrado, no obstante, que el VIP estimula intensamente y en forma de dosis-respuesta la secreción de lactoferrina por las células serosas y de mucina (MGP) por las células mucosas (tabla IV). No obstante, el VIP mostró ser menos potente que la metacolina y aumentó, aunque no significativamente, la secreción glandular mediada por receptores muscarínicos. La liberación de lactoferrina inducida por VIP y metacolina fue más importante que la de mucina. Este hecho podría explicarse suponiendo que las células serosas sean más sensibles a la estimulación (de VIP y MCh) que las células mucosas o bien porque la lactoferrina sea un marcador más específico de la secreción de las glándulas submucosas que la mucina⁸⁵.

Otros neuropépticos

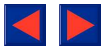
La *galanina (GAL)* es un péptido de 29 aminoácidos aislado y localizado en las neuronas sensorimotoras de las vías respiratorias de diversos animales, posiblemente como cotransmisor de la acetilcolina y el VIP. Muy pocos estudios han sido realizados y su acción es totalmente incierta¹²⁸.

La *colecistocinina octapéptido (CCK8)* es otro neuropéptido poco conocido que ha sido encontrado en el pulmón de los mamíferos¹²⁹ y que actúa como potente broncoconstrictor en el cobaya activando sus receptores en el músculo liso bronquial.

La *endotelina (ET)* es un péptido de 21 aminoácidos aislado de las células endoteliales de corazón porcino hace tan sólo 4 años (en 1988)¹³⁰ siendo considerado como el más poderoso vasoconstrictor y broncoconstrictor conocido¹³¹⁻¹³³. En las vías respiratorias, este péptido ha sido localizado mediante técnicas inmunohistoquímicas en la mucosa bronquial¹³⁴ y nasal¹³⁵ donde tiene un importante efecto secretagogo (tabla IV). A pesar de que la ET ha sido identificada como neuropéptido en el SNC, su presencia en el sistema nervioso periférico todavía no ha sido demostrada.

Neuropéptidos y patología respiratoria

En los individuos normales, los sistemas nerviosos adrenérgico, colinérgico y NANC están en equilibrio para mantener una correcta homeostasis tanto en la nariz como en las vías respiratorias bajas. Los neuropéptidos, actuando como neurotransmisores en las distintas fibras nerviosas que intervienen en los procesos de inflamación e hipersensibilidad, tienen un papel destacado en determinados procesos fisiológicos de las vías respiratorias como son la secreción glandular (SP, GRP, VIP) o la vasodilatación arteriolar (SP,



CGRP, VIP). Se ha propuesto además que determinadas alteraciones específicas de estos neurotransmisores podrían ser parcial o totalmente responsables de algunas enfermedades de las vías respiratorias. Dentro de este grupo de enfermedades destacaremos tres: la rinitis vasomotora, la fibrosis quística y el asma bronquial.

Rinitis vasomotora

En la rinitis vasomotora, también denominada rinitis crónica colinérgica, se ha encontrado un aumento de fibras nerviosas contenedoras de VIP¹³⁶. Este exceso de VIP provocaría un aumento de la vasodilatación así como de la secreción glandular contribuyendo, de esta manera, a la congestión e hipersecreción crónica características de este síndrome obstructivo nasal.

Fibrosis quística

Una ausencia total de fibras contenedoras de VIP ha sido detectada en la fibrosis quística¹³⁷. Este déficit de VIP y, en consecuencia, la alteración de la regulación de la secreción glandular podrían ser los responsables de las mucosidades tan espesas segregadas por estos pacientes. La posibilidad de tratamiento de la fibrosis quística con VIP todavía no ha sido investigada.

Asma bronquial

La mucosa bronquial humana de pacientes muertos por estatus asmático presenta un aumento de fibras nerviosas contenedoras de SP¹³⁸ y una disminución de las contenedoras de VIP¹³⁹. Esta ausencia de VIP está siendo postulada como una posible causa del asma, al verse reducido el efecto del sistema NANC inhibidor (broncodilatador), lo cual aumentaría la sensibilidad de la musculatura lisa bronquial a broncoconstrictores tales como la SP o la NKA. No obstante, el efecto broncodilatador beneficioso que podría esperarse del VIP como posible terapéutica de los pacientes asmáticos ha demostrado ser muy limitado¹⁴⁰⁻¹⁴¹. Otro neuropéptido relacionado recientemente con el asma bronquial es la endotelina, la cual ha sido detectada en altas concentraciones en pacientes afectados de estatus asmático¹⁴².

Otra hipótesis recientemente postulada sobre la etiología del asma bronquial es que la destrucción epitelial presente en esta enfermedad disminuiría la secreción de la proteasa NEP (endopeptidasa neutra), sustancia básicamente segregada por las células epiteliales, lo cual provocaría un aumento de SP en la mucosa respiratoria por déficit de degradación, favoreciéndose en consecuencia el broncoespasmo⁵³. El posible efecto beneficioso de la NEP como tratamiento del asma bronquial es todavía una hipótesis actualmente en fase de investigación. Cabría añadir también en este capítulo de hipótesis las posibles interacciones existentes entre estos neuropéptidos, liberados por las fibras nerviosas, y las células (mastocitos, eosinófilos, etc.) que intervienen en los procesos patológi-

cos inmunes o alérgicos como en el caso del asma bronquial¹⁴³⁻¹⁴⁴.

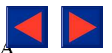
Todos estos hallazgos sugieren, una vez más, que las anomalías en las fibras nerviosas contenedoras de neuropéptidos pueden contribuir en la patogénesis de ciertas enfermedades respiratorias. No obstante, será preciso realizar un mayor número de estudios prospectivos utilizando grupos de pacientes cuidadosamente definidos, así como controles apropiados para esclarecer tanto el papel específico de los neuropéptidos en las enfermedades de las vías respiratorias como las posibilidades de su aplicación terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

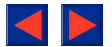
1. Barnes PJ. Neuropeptides in the lung: localization, function and pathophysiological implications. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:285-295.
2. Jordana M, Dolovich J. La nariz como espejo de los bronquios. *Arch Bronconeumol* 1991; 27:1-2.
3. Lundblad L. Neuropeptides and autonomic nervous control of the respiratory mucosa. En: Mygind N, Pipkorn U, Dahl R, eds. *Rhinitis and asthma*. Copenhagen: Munksgaard, 1990; 65-75.
4. Raphael GD, Druce HM, Baraniuk JN, Kaliner MA. Pathophysiology of rhinitis I. Assessment of the sources of protein in methacholine-induced nasal secretions. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:413-420.
5. Raphael GD, Hauptschein-Raphael M, Kaliner M. Gustatory rhinitis: a syndrome of food-induced rhinorrhea. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:110-115.
6. Raphael GD, Meredith SD, Baraniuk JN, Druce HM, Banks SM, Kaliner MA. The pathophysiology of rhinitis II. Assessment of the sources of protein in histamine-induced nasal secretions. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:791-800.
7. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1.289-1.314.
8. Widdicombe JG. Nasal pathophysiology. *Respir Med* 1990; 84 (suppl A):3-10.
9. Klaassen ABM, Van Megen YJB, Kuipers W, Van den Broek. Autonomic innervation of the nasal mucosa. *ORL (Otorhino-Laryngol)* 1988; 50:32-41.
10. Burnstock G. Autonomic neural control mechanisms. With special reference to the airways. En: Kaliner MA, Barnes PJ, eds. *New York: The Airways. Neural Control in Health and Diseases*. Vol 33. 1988; 1-22.
11. Hua XY. Tachykinins and calcitonin gene related peptide in relation to peripheral functions at capsaicin-sensitive neurons. *Acta Physiol Scand* 1986; 127:1-45.
12. Lundblad L. Protective reflexes and vascular effects in the nasal mucosa elicited by activation of capsaicin-sensitive substance P-immunoreactive trigeminal neurons. *Acta Physiol Scand* 1984; 529(suppl):1-42.
13. Holtz P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin-gene related peptide, and other neuropeptides. *Neuroscience* 1988; 24:739-768.
14. Uddman R, Sundler F. Neuropeptides in the airways: a review. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(suppl):S3-S8.
15. Baraniuk JN, MA Kaliner. Neuropeptides and nasal secretion. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:620-627.
16. Gepetti P, Maggi CA, Perretti F. Simultaneous release by bradykinin of substance P and calcitonin gene related peptide immunoreactivities form capsaicin-sensitive guinea pig heart. *Br J Pharmacol* 1988; 94:288-296.
17. Iliopoulos O, Proud D, Togias AG et al. Immunopharmacology of nasal allergic reactions. *Am J Rhinol* 1988; 2:97-107.
18. Mullol J, Lundgren JD, Baraniuk JN, Logun C, Shelhamer JH, Kaliner MA. The effect of neuropeptides upon glycoconjugate and lactoferrin release from human nasal mucosal explants. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:A637.
19. Saria A, Martling CR, Yan Z. Release of multiple tachykinins from capsaicin sensitive sensory nerves in the lung by bradyki-



- nin, histamine, dimethyl-piperazinium, and vagal nerve stimulation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1.330-1.336.
20. Steranka LR, Manning DC, DeHaas CJ. Bradykinin as a pain mediator: receptors are localized to sensory neurons, and antagonists have analgesic actions. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85:3.245-3.250.
 21. Ishii T. The cholinergic innervation of the human nasal mucosa. A histochemical study. *Pract Oto-Rhino-Laryngol* 1970; 32:153-158.
 22. Konno A, Togawa K. Role of the vidian nerve in nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88:258-266.
 23. Polak JM, Bloom SR. Regulatory peptides of the gastrointestinal and respiratory tracts. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1986; 280 (suppl): 16.
 24. Raphael GD, Meredith SD, Baraniuk JN, Kaliner MA. Nasal reflexes. *Am J Rhinol* 1988; 2:8-12.
 25. Barnes PJ. Neuropeptides in human airways: function and clinical implications. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:S77-S83.
 26. Casale TB. Airways neuropeptides. *Am J Rhinol* 1988; 2:121.
 27. Palmer JB, Cuss FMC, Barnes PJ. Sensory neuropeptides and human airway function. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:A239.
 28. Barnes PJ. Asthma and axon reflex. *Lancet* 1986; 1:242.
 29. Hökfelt T, Fuxe B, Pernow. Coexistence of neural messengers: a new principle in chemical transmission. *Prog Brain Res* 1986; 68:1-343.
 30. Änggård A, Densert O. Adrenergic innervation of the nasal mucosa in the cat. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1974; 78:232-241.
 31. Dahlstrom A, Fuxe K. The adrenergic innervation of the nasal mucosa. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1965; 59:65-70.
 32. Potter EK. Neuropeptide Y as an autonomic neurotransmitter. *Pharmacol Ther* 1988; 37:201-209.
 33. Uddman R, Sundler F. Innervation of the upper airways. *Clin Chest Med* 1986; 7:201-209.
 34. Baraniuk JN, Kaliner MA. Neuropeptides in the upper and lower respiratory tracts. *Immunol Allergy Clin North* 1990; 10:383-407.
 35. Lundberg JM, Fahnenkrug J, Larson O, Änggård A. Corelease of vasoactive intestinal peptide and peptide histidine isoleucine in relation to atropine-resistant vasodilation in cat submandibular salivary gland. *Neurosci Lett* 1984; 52:37-42.
 36. Lundberg JM, Franco-Cereceda A, Hua X, Hökfelt T, Fischer JA. Coexistence of substance P and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivities in sensory nerves in relation to cardiovascular and bronchoconstrictor effects of capsaicin. *Eur J Pharmacol* 1985; 108:315-319.
 37. Lundberg JM, Lundbald L, Martlin CR, Saria A, Stjärne P, Änggård A. Coexistence of multiple peptides and classical transmitters in airways neurons: functional and pathophysiological aspects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:S16-S23.
 38. Stjärne P, Lundbald L, Lundberg JM, Änggård A. Capsaicin and nicotine sensitive afferent neurones and nasal secretion in healthy human volunteers and in patients with vasomotor rhinitis. *Br J Pharmacol* 1989; 96:693-701.
 39. Brain SD, Williams TJ. Substance P regulates the vasodilator activity of calcitonin gene related peptide. *Nature Lond* 1988; 335:73-75.
 40. Gamse R, Saria A. Potentiation of tachykinin induced plasma protein extravasation by calcitonin gene related peptide. *Eur J Pharmacol* 1985; 114:61-66.
 41. Khalil Z, Andrews PV, Helme RD. VIP modulates substance P-induced plasma extravasation. *Eur J Pharmacol* 1988; 15:281-287.
 42. Baraniuk JN, Lundgren JD, Goff J et al. Gastrin-releasing peptide in human nasal mucosa. *J Clin Invest* 1990; 85:998-1.005.
 43. Baraniuk JN, Lundgren JD, Goff J et al. Calcitonin gene-related peptide in human nasal mucosa. *Am J Physiol* 1990; 258:L81-88.
 44. Baraniuk JN, Castellino S, Lundgren JD et al. Neuropeptide Y (NPY) in human nasal mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3:165-173.
 45. Baraniuk JN, Lundgren JD, Okayama M et al. Vasoactive intestinal peptide in human nasal mucosa. *J Clin Invest* 1990; 86:825-831.
 46. Baraniuk JN, Lundgren JD, Okayama M et al. Substance P and neurokinin A in human nasal mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4:228-236.
 47. Widdicombe J. Nasal and pharyngeal reflexes: protective and respiratory functions. En: Mathew OP, Sant' Ambrogio G, eds. *Respiratory function of the upper airway*. Vol 35. New York: Marcel Dekker Inc. 1988; 233-258.
 48. Togias A, Naclerio RM, Proud D et al. Studies on allergic and nonallergic nasal inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:782-790.
 49. Green R, Fowler J, McGlashan D, Weinreich D. IgE challenged human lung mast cells excite vagal sensory neurons *in vitro*. *J Appl Physiol* 1988; 64:2.249-2.253.
 50. Borson DB, Nadel JA. Regulation of airways secretion: role of peptides and proteases. En: Mygind N, Pipkorn U, Dahl R, eds. *Rhinitis and asthma*. Copenhagen; Munksgaard 1990; 76-99.
 51. Ohkubo K, Hohman RJ, Kaulbach H, Hausfeld JN, Mérida M, Kaliner MA. Neutral endopeptidase (NEP) in human nasal mucosa and nasal secretions. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:145.
 52. Nadel JA, Borson DB. Modulation of neuropeptide activity in the lungs by neutral endopeptidase. En: *Respiratory allergy* (vol. 2). Toronto: BC Decker Inc 1990; 17-21.
 53. Nadel J. Neuropeptide metabolism in airways by neutral endopeptidase. *Eur J Pharmacol* 1990; 183:93.
 54. Panula P. Histochemistry and function of bombesin-like peptides. *Med Biol (Helsinki)* 1986; 64:177-192.
 55. Sunday ME, Kaplan LM, Motoyama E, Chin WW, Espindel ER. Gastrin releasing peptide (mammalian bombesin) gene expression in health and disease. *Lab Invest* 1988; 59:5-24.
 56. Cuittitta F, Fedorko J, Gu J, Lebacqz-Verheyden A, Linnoila RI, Battey JF. Gastrin releasing peptide associated peptides are expressed in normal human fetal lung and small cell lung cancer: a novel peptide family in man. *J Clin Endo Metab* 1988; 67:576-583.
 57. Bork E, Hansen M, Urdal P et al. Early detection of response in small cell bronchogenic carcinoma by changes in serum concentrations of creatine kinase, neuron specific enolase, calcitonin, ACTH, serotonin, and gastrin releasing peptide. *Eur J Cancer & Clin Oncol* 1988; 24:1.033-1.038.
 58. Haragushi Y, Sakamoto A, Yoshida T, Tanaka K. Plasma GRP-like immuno-reactivity in healthy and diseased subjects. *Gastroenterol Jpn* 1988; 23:247-250.
 59. Uddman R, Moghizadeh E, Sundler F. Occurrence and distribution of GRP-immunoreactive nerve fibres in the respiratory tract. *Arch Otolaryngol* 1984; 239:145-151.
 60. Helen P, Panula P, Yang HYT, Hervonen A, Rapaport SI. Location of substance P-, bombesin-gastrin-releasing peptide, [met⁵]enkephalin-, and [met⁵]enkephalin-arg⁶-phe⁷-like immunoreactivities in adult human sympathetic ganglia. *Neuroscience* 1984; 12:907-916.
 61. Kentrote S, Dees WL, McCann SM. Evidence for a physiological role of hypothalamic gastrin-releasing peptide to suppress growth hormone and prolactin release in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:953-957.
 62. Spindel ER, Sunday ME, Hofler H, Wolfe HJ, Habener JF, Chin WW. Transient elevation of mRNAs encoding gastrin releasing peptide (GRP), a putative pulmonary growth factor, in human fetal lung. *J Clin Invest* 1987; 80:1.172-1.179.
 63. Willey JC, Lechner JF, Harris CC. Bombesin and the C-terminal tetradecapeptide of gastrin releasing peptide are growth factors for normal human bronchial epithelial cells. *Exp Cell Res* 1984; 153:245-248.
 64. Alexander RW, Upp Jr JR, Poston GJ, Gupta V, Townsend Jr CM, Thompson JC. Effects of bombesin on growth of human small cell lung carcinoma *in vivo*. *Cancer Res* 1988; 48:1.439-1.441.
 65. Cuittitta F, Carney DN, Mulshine J et al. Bombesin-like peptides can function as autocrine growth factors in human small cell lung cancer. *Nature Lond* 1985; 316:823-826.
 66. Lundgren JD, Ostrowski NL, Baraniuk JN, Kaliner MA, Shelhamer JH. Gastrin releasing peptide causes glycoconjugate release from feline airway organ cultures. *Clin Res* 1988; 36:803A.
 67. Damg'e C, Hajri A, Lhoste E, Arahamian M. Comparative effect of chronic bombesin, gastrin releasing peptide and caerulein on the rat pancreas. *Regul Pept* 1988; 20:141-150.
 68. Shinozaki H, Funokoshi A. Evidence for the direct action of gastrin releasing peptide (GRP) on amylase secretion from rat pancreatic acini: an assessment using a perfusion system. *Jpn J Physiol* 1988; 38:299-307.
 69. Holst JJ, Knuhtsen S, Orskov C et al. GRP nerves in pig antrum: role of GRP in vagal control of gastrin secretion. *Am J Physiol* 1987; 253:G643-G649.



70. Lenz HJ. CNS regulation of gastric and autonomic functions in dogs by gastrin releasing peptide. *Am J Physiol* 1988; 255:G298-G303.
71. Morris HR, Panico M, Etienne T, Tippins J, Girgis SI, MacIntyre I. Isolation and characterization of human calcitonin gene-related peptide. *Nature* 1984; 308:726-748.
72. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA-processing. *Nature* 1983; 304:129-135.
73. Gibbins JL, Waltchow D, Coventry B. Two immunohistochemically identified populations of calcitonin gene related peptide (CGRP) immunoreactive axons in human skin. *Brain Res* 1987; 414:143-148.
74. Martling CR, Saria A, Fischer JA, Hokfelt T, Lundberg JM. Calcitonin gene related peptide and the lung: neuronal coexistence with substance P, release by capsaicin and vasodilatory effect. *Regul Pept* 1988; 20:125-139.
75. Cridland RA, Henry JL. Effects of intrathecal administration of neuropeptides on a spinal nociceptive reflex in the rat: VIP, galanin, CGRP, TRH, somatostatin, and angiotensin II. *Neuropeptides* 1988; 11:23-32.
76. Harmann PA, Chung K, Briner RP, Westlund KN, Carlton SM. Calcitonin gene related peptide (CGRP) in the human spinal cord: a light and electron microscopic analysis. *J Comp Neurol* 1988; 269:371-380.
77. Lundberg JM, Saria A, Lundlab L et al. Bioactive peptides in capsaicinsensitive C-fiber afferents of the airways: Functional and pathophysiological implications. En: Kaliner MA, Barnes PJ, eds. *The airways, neural control in health and disease*. Vol 33. New York: Marcel Dekker 1988; 417-445.
78. Mak JCM, Barnes PJ. Autoradiographic localization of calcitonin gene related peptide binding sites in human and guinea pig lung. *Peptides* 1988; 9:957-964.
79. Jansen I, Ruddman M, Hocherman ET et al. Localization and effects of neuropeptide Y, vasoactive intestinal peptide, substance P, and calcitonin gene related peptide in human temporal arteries. *Ann Neurol* 1986; 20:496-501.
80. Struthers AD, Brown MJ, McDonald DW et al. Human calcitonin gene related peptide: a potent endogenous vasodilator in man. *Clin Sci Lond* 1986; 70:389-393.
81. Aursudkij B, Barnes PJ, Belvisi MG, Dijk S, Rogers DF. Effects of substance P, neurokinins and calcitonin gene related peptide in microvascular permeability in guinea pig airways. *J Physiol* 1988; 398:51P.
82. Coles SJ, Bhaskar KR, O'Sullivan DD, Neill KH, Reid LM. Airway mucus: composition and regulation of its secretion by neuro-peptides *in vitro*. *Ciba Found Symp* 1984; 109:40-60.
83. Kowalski ML, Kaliner MA. Neurogenic inflammation, vascular permeability, and mast cells. *J Immunol* 1988; 140:3.905-3.911.
84. Palmer JBD, Cuss FMC, Warren JB et al. Calcitonin gene-related peptide is localized to human airway nerves and potently constricts human airway smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1987; 91:95.
85. Mullol J, Rieves RD, Baraniuk JN et al. Neuropeptide effects of human nasal glandular secretion *in vitro*. *Eur Respir J* 1991; 4:312a.
86. Masu Y, Nakayama K, Tamaki H, Haada Y, Kuno M, Nakanishi S. cDNA cloning of bovine substance K receptor through pcyte expression system. *Nature* 1987; 329:836-838.
87. Yokota Y, Sasai Y, Tanaka K et al. Molecular characterization of a functional cDNA for rat substance P receptor. *J Biol Chem* 1989; 264:17.649-17.652.
88. Lundberg JM, Hokfelt T, Martling CR, Saria A, Cuello C. Substance P-immunoreactive sensory nerves in the lower respiratory tract of various mammals including man. *Cell Tissue Res* 1984; 235:251-261.
89. Carstairs JR, Barnes PJ. Autoradiographic mapping of substance P receptors in lung. *Eur J Pharmacol* 1988; 127:295-296.
90. Masu Y, Tamaki H, Yokota Y, Nakanishi S. Tachykinin precursors and receptors, molecular genetic studies. *Regul Pept* 1988; 22:9-12.
91. Quiron R, Dam TV. Multiple neurokinin receptors: recent developments. *Regul Pept* 1988; 22:18-25.
92. Regoli D. Peptide receptors in the airways. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:S35-S39.
93. Lotz M, Vaughan JH, Carson DA. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. *Science* 1988; 241:1.218-1.221.
94. Evans TW, Dixon CM, Clarke B, Conradson TB, Barnes PJ. Comparison of neurokinin A and substance P on cardiovascular and airway function in man. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25:273-275.
95. Hua XY, Lundberg JM, Thodorsson-Norheim E, Brodin E. Comparison of cardiovascular and bronchoconstrictor effects of substance K, and other tachykinins. *Naunyn Schiedeborgs Arch Pharmacol* 1984; 328:196-201.
96. Joos G, Pauwels R, Van der Straeten M. Effect of inhaled substance P and neurokinin A on the airways of normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1987; 42:779-783.
97. Lee T, Kawai Y, Shiosaka S. Coexistence of calcitonin gene-related peptide and substance P-like peptide in single cells of the trigeminal ganglion of the rat: immunohistochemical analysis. *Brain Res* 1985; 330:194-196.
98. Lundgren JD, Wiedermann CJ, Logun C, Plutchok J, Kaliner M, Shelhamer JH. Substance P receptor mediated secretion of respiratory glycoconjugate from feline airways *in vitro*. *Exp Lung Res* 1989; 15:17-29.
99. Tatemoko K. Isolation and characterization of peptide YY (PYY), a candidate gut hormone that inhibits pancreatic exocrine secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:2.514-2.518.
100. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y. A novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic peptide. *Nature (London)* 1982; 296:659-60.
101. Lundberg JM, Terenius L, Hokfelt T et al. Neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effects of NPY on sympathetic function. *Acta Physiol Scand* 1982; 116:477-480.
102. Lundberg JM, Terenius L, Hokfelt T, Goldstein M. High levels of neuropeptide Y (NPY) in peripheral noradrenergic neurons in various mammals including man. *Neurosci Lett* 1983; 42:167-172.
103. Fried G, Lundberg JM, Theodorsson-Norheim E. Subcellular storage and axonal transport of neuropeptide Y (NPY) in relation to catecholamines in the cat. *Acta Physiol Scand* 1985; 125:145-154.
104. Fried G, Terenius L, Hokfelt T, Goldstein M. Evidence for differential localization of noradrenaline and neuropeptide Y (NPY) in neuronal storage vesicles isolated from vas deferens. *J Neurosci* 1985; 5:450-458.
105. Weaber B. Neuropeptido Y. ¿Un eslabón perdido? *Hospital Practice (ed esp)* 1991; 6:58-66.
106. Sheppard MN, Polak JM, Allen JM, Bloom SR. Neuropeptide tyrosine (PPY): a newly discovered peptide is present in the mammalian respiratory tract. *Thorax* 1984; 39:326-330.
107. Lundblad L, Ånggård A, Saria A, Lundberg JM. Neuropeptide Y and non-adrenergic sympathetic vascular control of the cat nasal mucosa. *J Auton Nerv Syst* 1987; 20:189-197.
108. Codieux A, Benchektoun MT, St-Pierre S, Fourier A. Bronchoconstrictor action of neuropeptide Y (NPY) in isolated guinea-pig airways. *Neuropeptides* 1989; 13:215.
109. Eccles R. Neurological and pharmacological considerations. En: Proctor DF, Andersons IB eds. *The nose: upper airway physiology and the atmospheric environment*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press 1982; 191-214.
110. Baraniuk JN. Neural control of human nasal secretion. *Pulm Pharmacol* 1991; 4:20-31.
111. Said SI, Mutt V. Long acting vasodilator peptide from lung tissue. *Nature* 1969; 224:699-700.
112. Said SI, Mutt V. Vasoactive intestinal peptide and related peptides. *Ann NY Acad Sci* 1988; 527:1-689.
113. Costa M, Furness JB, Gibbons IL et al. Colocalization of VIP with other neuropeptides and neurotransmitters in the autonomic nervous system. *Ann NY Acad Sci* 1988; 527:103-109.
114. Sunler F, Ekblad E, Grunditz T, Hakanson R, Uddman R. VIP in the peripheral nervous system. *Ann NY Acad Sci* 1988; 527:143-147.
115. Larsson O, Duner-Engstrom M, Lundberg JM, Freholm BB, Ånggård. Effects of VIP, PHM and substance P on blood vessels and secretory elements of the human submandibular gland. *Regul Pept* 1986; 13:319-326.
116. Malm L, Sundler F, Uddman R. Effects of vasoactive intestinal peptide (VIP) on resistance and capacitance vessels in nasal mucosa. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1980; 90:304-308.



117. Mullol J, Raphael GD, Lundgren JD, et al. Comparison of human nasal secretion *in vivo* and *in vitro*. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:584-592.
118. Lundberg JM, Änggård A, Fahrenburg J, Johansson O, Hokfelt T. Vasoactive intestinal peptide in cholinergic neurons of exocrine glands. En: Vasoactive intestinal peptide. New York: Raven Press, SI Said, ed. 1982; 373-379.
119. Laitinen A, Partanen M, Heruonen A, Peto-Huikko M, Laitinen LA. VIP-like immunoreactive nerves in human respiratory tract: light and electron microscopic study. *Histochemistry* 1985; 82:313-319.
120. Carstairs JR, Barnes PJ. Visualization of vasoactive intestinal peptide receptors in human and guinea pig lung. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239:249-255.
121. Lazarus SC, Basbaum CB, Barnes PJ, Gold WM. cAMP immunocytochemistry provides evidence for functional VIP receptors in trachea. *Am J Physiol* 1986; 251:C115-C119.
122. Said SI. Vasoactive peptides in the lung, with special reference to vasoactive intestinal peptide. *Exp Lung Res* 1982; 3:343-348.
123. Gashi AA, Borson DB, Finkbeiner WE, NADEL JA, Basbaum CB. Neuropeptides degranulate serous cells of ferret tracheal glands. *Am J Physiol* 1986; 251:C223-C229.
124. Peatfield AC, Barnes PJ, Bratcher. Vasoactive intestinal peptide stimulated tracheal submucosal gland secretion in ferret. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:89-93.
125. Shimura S, Sasaki S, Sasaki H, Takishima T. VIP augments cholinergic-induced glycoconjugate secretion in tracheal submucosal glands. *J Appl Physiol* 1988; 65:2.537-2.544.
126. Richardson PS, Webber SE. The control of mucous secretion in the airways by peptidergic mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136 (suppl):S72-S76.
127. Coles SJ, Said SI, Reid LM. Inhibition by vasoactive intestinal peptide of glycoconjugate and lysozyme secretion by human airways *in vitro*. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:531-536.
128. Cheung A, Polak JM, Bauer FE et al. The distribution of galanin immunoreactivity in the respiratory tract of pig, guinea pig, rat and dog. *Thorax* 1985; 40:889-896.
129. Gathe MA, Sheppard M, O'Shaunessy DJ et al. Regulatory peptides in the mammalian respiratory tract. *Endocrinology* 1982; 111:1.248-1.254.
130. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-415.
131. De Nucci G, Thomas R, D'Orleans-Juste P et al. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelin-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:9.797-9.800.
132. Nomura A, Uchida Y, Ohtsuka M. Endothelium-derived polypeptide potentially constricts human bronchi. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:A468.
133. Uchida Y, Ninomiya H, Saotome M et al. Endothelin, a novel vasoconstrictor peptide, as potent bronchoconstrictor. *Eur J Pharmacol* 1988; 154:227-228.
134. Mattoli S, Mezzetti M, Riva G, Allegra L, Fasoli A. Specific binding of endothelin on human bronchial smooth muscle cells in culture and secretion of endothelin-like material from bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3:145-151.
135. Mullol J, Ohkubo K, Rieves RD, Hausfeld JH, Shelhamer JH, Kaliner MA. Endothelin in human nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* (En revisión).
136. Kurian SS, Blank MA, Sheppard MN et al. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in vasomotor rhinitis. *Clin Biochem* 1983; 11:425.
137. Heinz-Erian P, Dey RD, Flux M, Said SI. Defficient vasoactive intestinal peptide innervation in sweat glands of cystic fibrosis patients. *Science* 1985; 229:1.407-1.408.
138. Ollerenshaw SL, Jarvis DL, Woolcok AJ, Scheibner T, Sullivan CE. Substance P immunoreactive nerve fibres in airways from patients with and without asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:A237.
139. Ollerenshaw SL, Jarvis DL, Woolcock, AJ, Sullivan CE, Scheibner T. Absence of immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide from the lungs of patients with asthma. *N Engl J Med* 1989; 320:1.244-1.248.
140. Barnes PJ, Lundberg JM. Airway neuropeptides and asthma. En: Kaliner MA, Barnes PJ, Persson CGA, eds. *Asthma. Its pathology and treatment*. Vol 49. New York: Marcel Dekker 1991; 385-407.
141. Barnes PJ, CMS Dixon. The effect of inhaled vasoactive intestinal peptide on bronchial hyperreactivity in man. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:162.
142. Nomura A, Uchida Y, Kameyama M, Saotome M, Oki K, Hasegawa S. Endothelin and bronchial asthma. *Lancet* 1989; 2:747-748.
143. Foreman JC. Neuropeptides and the pathogenesis of allergy. *Allergy* 1987; 42:1-11.
144. Goetzl EJ, Cheng PPJ, Hassner A, Adelman DC, Frick OL, Sredharan SP. Neuropeptides, mast cells and allergy: novel mechanisms and therapeutic possibilities. *Clin Exp Allergy* 1990; 20:3-7.