

ASMA BRONQUIAL II RESPUESTA DE ANTICUERPOS (IgE) Y SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO (NEUROPEPTIDOS).

Dra. Rose Mary Rocha Brun*
Dr. Elvin Mollinedo Pérez **

INTRODUCCION

Mirando la diversidad de los fenómenos implicados en los pacientes asmáticos observados en la práctica diaria y en los problemas alérgicos que ellos ofrecen, resulta sumamente complicado distinguir las reacciones alérgicas verdaderas de la hiperreactividad clínica y farmacológica.

La teoría generalmente aceptada es que la alergia está considerada como una forma especial de inmunología "equivocada" que se caracteriza por un exceso de producción de inmunoglobulinas de la clase E (IgE).

Los puntos de vista actuales sobre las alteraciones inmunológicas y neurológicas en alergia clínica pueden conciliarse postulando una acción dual de los alérgenos causales, como agonistas colinérgicos polivalentes (o antagonistas adrenérgicos) y como antígenos (Ag) inmunológicos en virtud de la naturaleza extraña de las proteínas transportadoras (1), siendo por lo tanto ampliamente aceptado el mecanismo de respuesta a través de los anticuerpos (Ac) IgE y el papel regulatorio del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y los neuropéptidos (NP) en la etiopatogenia del asma alérgico.

Palabras clave: Inmunoglobulina E, mastocito, basófilo, neuropéptidos.

* Master en Fisiopatología. Inmunoalergóloga. Jefe Unidad Inmunogenética - Instituto de Genética. Profesora de Inmunoalergología. Facultad de Medicina - UMSA.

** Master en Microbiología. Infectólogo. Jefe Unidad de Microbiología y Biología Molecular - Instituto de Genética.

RESPUESTA DE ANTICUERPOS

La palabra atopia data de 1923 y fue utilizada por Coca y Coke para describir a individuos que tenían una herencia de enfermedad alérgica y que demostraban reactividad cutánea inmediata con edema y eritema frente a la inyección intracutánea de un antígeno. Esta reacción se sabe actualmente que es mediada por la inmunoglobulina E (IgE), descubierta hace 20 años por los Ishisaka (2).

Los niveles de IgE séricos se elevan en el 60% de los pacientes que tienen enfermedades alérgicas, y la relación existente entre IgE y enfermedad alérgica, está apoyada por la observación de que niños que tienen niveles altos de esta proteína en el momento de nacer o durante el primer año de vida, tienen una posibilidad significativamente mayor de desarrollar síntomas alérgicos. El feto humano produce IgE desde la 11ª semana de gestación, pero sus niveles son indetectables y no cruzan la placenta, por lo tanto su detección en el cordón al nacer implica síntesis fetal hallazgo que tiene un valor predictivo en el desarrollo de la enfermedad alérgica en la infancia si los valores son superiores a 0.9 UI/ml (3, 4).

Para que se produzca síntesis de IgE se requiere exposición a agentes ambientales, que penetren en forma directa o indirecta al organismo y sean captados por los macrófagos, quienes lo presentan al linfocito B (LB) que tiene cadenas epsilon en su superficie, y está bajo el control de las células T (LT) y sus linfoquinas, los que inducen o suprimen la transformación del LB en célula plasmática productora de IgE. Este proceso se realiza en las superficies secretoras bronquiales en la mucosa digestiva, vejiga, amígdalas y adenoides (5).

Una vez producida la IgE, circula en sangre periférica y se une a los mastocitos de la submucosa respiratoria, gastrointestinal y de la piel y a los basófilos circulantes; también puede unirse a linfocitos B y T,

monocitos, macrófagos, eosinófilos y plaquetas (6, 7).

Esta primera fase descrita en la síntesis de IgE es la fase de sensibilización de la reacción de hipersensibilidad inmediata o anafiláctica de tipo I de la clasificación de Gell y Coombs.

La segunda fase es de provocación, y se produce cuando hay un nuevo contacto entre el mismo Ag inicial, que provoca el entrecruzamiento de 2 moléculas vecinas de IgE unidas a los receptores celulares, hecho que origina cambios en la membrana celular que finalmente llevan a la liberación de mediadores químicos responsables del broncoespasmo, edema e hipersecreción característicos del asma (6).

Receptores celulares para la fracción Fc de la Ig E (R Fce).

Se han descrito 2 tipos de receptores para la fracción Fc de la IgE, los receptores de tipo I (RIFce) que son de alta afinidad y se encuentran en la superficie celular de mastocitos y basófilos circulantes. Los receptores de tipo II (RIIFce) se encuentran en LB, LT, monocitos, macrófagos, eosinófilos y plaquetas, siendo de baja afinidad para la IgE.

Los mastocitos de pulmón humano presentan más de 13 mil RIFce. El Ag puede hacer una especie de puente entre 2 moléculas de IgE adyacentes; esta ligazón Ag-Ac promueve alteraciones estructurales, químicas o geométricas en los fosfolípidos de la membrana de los mastocitos, siendo uno de los más afectados los Fosfolípidos A2. El metabolismo de estos lleva a la liberación de Acido Araquidónico y a la formación de canales en la membrana celular por donde penetran iones de calcio del medio extracelular; el ingreso de Ca ++ es fundamental también para la degranulación de los mastocitos y liberación de histamina. En ese sentido los mediadores proinflamatorios se clasifican en mediadores preformados y en mediadores de síntesis de novo (Cuadro 1) (8).

El ácido araquidónico sirve de sustrato para dos vías metabólicas importantes: la vía de la lipooxigenasa y la vía de la ciclooxigenasa. Por la vía de la ciclooxigenasa, el ácido araquidónico en el mastocito es metabolizado en endoperóxidos cíclicos que son las prostaglandinas (PG) PGG2, PGH2; en otras células puede ser transformado en PGE2, PGF2alfa, TXA2 (tromboxano) y PGI2 (prostaciclina), en respuesta a un estímulo histamínico derivado del mastocito.

Por la vía de la lipooxigenasa el ácido araquidónico es convertido en ácido 5-hidroperoxieicosatetraicoico (5-HPETE) que es un epóxido inestable (leucotrieno A4), a partir del cual, y por diferentes reacciones enzimáticas, pueden originarse los LTC4, LTD4 y LTE4. El 5-HPETE puede transformarse en LTB4, que es un factor quimiotáctico para eosinófilos.

Todos estos mediadores, tienen sobre tracto respiratorio propiedades broncoconstrictoras, vasodilatadoras con la consiguiente formación de edema de mucosa, dañan el epitelio bronquial, aumentan la secreción de moco interfiriendo el clearance ciliar, y además contribuyen a mayor infiltración de células inflamatorias (8) (Fig. 1).

Como ya se mencionó, los mastocitos clásicamente liberan una gran variedad de mediadores proinflamatorios gracias a reacciones dependientes de IgE, además de haber sido considerada una ficha primaria en el asma. Sin embargo las reacciones inflamatorias son complejas y resultan de la participación de muchos mediadores bioactivos procedentes de diferentes líneas celulares.

Se debe considerar que el papel inflamatorio, ya sea directo o indirecto, se evidenció por la identificación de receptores Fc para la IgE en superficies celulares (7).

Los RIIFce, a pesar de tener baja afinidad por la IgE monomérica, tienen una afinidad extrínseca creciente para dímeros o complejos de IgE, hecho que le da a este receptor un significado particular en todas aquellas situaciones donde se forman complejos de IgE, lo que sucede en infecciones parasitarias y en diferentes enfermedades alérgicas, incluyendo el asma. Por otro lado, en todas aquellas entidades patológicas donde existe un aumento de IgE se evidencia también un aumento de células que llevan RIIFce. Después de la unión de IgE a sus receptores, se pueden detectar señales de activación celular en forma temprana (después de 10 a 30 minutos). Esta activación, como ya se indicó, induce la liberación de metabolitos del O2, enzimas lisosómicas, secreción de leucotrienos, prostaglandinas y PAF por los macrófagos (8). Los marcadores de activación de los eosinófilos están pobremente definidos y la mayor información que se tiene es sobre las consecuencias de su interacción con Ac anafilácticos o complejos inmunes que activan mecanismos de citotoxicidad. Se ha detectado liberación de una mayor cantidad de peroxidasa (EPO) y otras proteínas básicas, incluyendo la proteína básica mayor (MBP) y a la neurotoxina derivada del eosinófilo, a diferentes proteínas catiónicas del eosinófilo (ECP). El PAF es generado únicamente por eosinófilos humanos en respuesta a activación por IgE.

Esta selectividad en la liberación de mediadores se relaciona con la heterogenicidad de los eosinófilos, así los de baja densidad tienen una alta expresión de receptores para IgE y tienen la capacidad selectiva de liberar EPO, MBP y PAF a diferencia de los eosinófilos con densidad normal que son activados por la IgG y liberan principalmente proteínas catiónicas (MBP, ECP) (8).

Esta selectividad de señales a través de RIIFc es claramente evidenciable en las plaquetas y está aparentemente relacionada con la prominente expresión de estos receptores por eosinófilos hipodensos.

La activación selectiva de ciertas subpoblaciones celulares por el RIIFc, no excluye la cooperación con células que llevan el receptor RIFce (8).

La liberación de potentes mediadores proinflamatorios por IgE sugiere que esta inmunoglobulina contribuiría a las reacciones alérgicas directamente actuando a las células que posean RFce, sean éstos de primera o segunda clase (7).

Regulación de la síntesis de IgE.

Algunos experimentos realizados en animales demostraron que la respuesta de IgE a un antígeno dado no es paralela a la respuesta de IgG. Esta disociación sugería que la síntesis de IgE sería regulada no sólo por células T helper antígeno específicas a través de la producción de IL-4, que induce proliferación selectiva o maduración de células B destinadas a producir IgE, sino también por un mecanismo adicional selectivo del isotipo IgE. Este mecanismo isotipo específico se realizaría a través de los llamados factores de unión de la IgE, que son fragmentos del receptor para IgE, que pueden o no ser expresados en la superficie del LB, lo que depende de un proceso de glicosilación proteica regulada por poblaciones de LT helper a través de factores potenciadores de la glicosilación (GEF) y factores inhibidores de la glicosilación (GIF) respectivamente (Fig. 2). Los asmáticos atópicos tienen LT capaces de liberar factores de unión de la IgE en forma espontánea y pueden potenciar su síntesis. Existe en el asma atópico una pérdida del control ejercido por los LT supresores y una reducción de esta población celular que parece correlacionarse con la enfermedad (2).

Estudios iniciales sugerían que los atópicos presentaban alteraciones de subpoblaciones de LT supresores, lo que permitía la formación de niveles elevados de IgE, siendo este déficit el origen de la enfermedad. Canonica et al describieron disminución de LT supresores en pacientes con alergia respiratoria y Katz demostró que la exposición a factores que deprimen la función de los LT supresores condicionan un aumento de la síntesis de IgE (5).

Sin embargo, estudios realizados en pacientes con alergia respiratoria, y utilizando anticuerpos monoclonales como marcadores de subpoblaciones T no han logrado confirmar estas hipótesis. Estudios posteriores evidencian disminución significativa no sólo de LT supresores, sino también de LT helper, y es gracias estos hallazgos que se logra conocer y comprender en forma más concreta las funciones de esta

subpoblación linfocitaria. Los LT helper funcionalmente puede clasificarse en LT1 cuando son inhibidores y en LTH2 cuando tienen función estimuladora propiamente tal. La descripción de estos dos diferentes tipos de LTH ha sido esencial en la comprensión del mecanismo regulador de la célula T sobre la alergia. Actualmente se sabe que el LTH1 que produce interferon gama, tiene la capacidad de inhibir en el LB la síntesis de IgE, a diferencia del LTH2, que produce IL3, 4 y 5 y actúa sobre la célula B estimulando la producción de IgE (5) (Fig. 3).

El control de la síntesis de IgE entonces está regulado por sustancias que contrarrestan la acción de la IL-4, como es el interferon gamma y por un balance entre los factores de unión, potenciador y supresor de la síntesis de IgE y los factores de glicosilación.

Se han encontrado evidencias de una mayor activación de células T helper en los pacientes que se hospitalizan por asma severa aguda. El desbalance entre subpoblaciones de células T puede ser responsable de las anomalías funcionales, como es la incapacidad de generar actividad supresora.

Investigadores franceses han demostrado recientemente que después de un estímulo específico, los monocitos sanguíneos de pacientes asmáticos liberan cantidades significativas de IL-1, que se sabe tiene un rol importante en la proliferación del LB y en la producción de Ac. Los macrófagos alveolares de estos mismos pacientes liberan un factor inhibidor de IL-1, pero en menor proporción que los sujetos controles, sugiriendo que existiría una pérdida del rol supresor del macrófago alveolar en el asma bronquial.

En los últimos años el grupo de Lichtenstein ha realizado una serie de estudios clínicos que le ha permitido elaborar el concepto de heterogenicidad de la molécula de IgE. Existirían sujetos cuya IgE interactuaría con el factor liberador de histamina de los monocitos (HRF), denominándose moléculas IgE+. Se sabe que estas moléculas se presentan sólo en individuos atópicos y el HRF es extraordinariamente selectivo en inducir liberación sólo en sujetos atópicos. Es posible entonces, según estas evidencias, que el tipo de IgE tendría relación con la severidad de la enfermedad y la capacidad de responder al HRF, lo que podría diferenciar entre individuos atópicos y no atópicos (2).

SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO Y NEUROPEPTIDOS

La participación del SNA en la patogenia del asma bronquial fue planteado ya desde el siglo XVII. En la actualidad se reconocen múltiples factores involu-

crados en la génesis de la enfermedad asmática, siendo uno de ellos la anomalía del SNA y de otros neurotransmisores (1,9).

Cuál es la relación entre las anomalías inmunológicas y neurológicas en la alergia humana? Existe una relación o intercomunicación entre por ejemplo los neurotransmisores implicados en la patogénesis de la alergia y los mediadores inmunológicos e inflamatorios? Son preguntas que han llevado a una serie de investigaciones, y muchos autores han coincidido que si bien la participación de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, mediadas por alérgenos e IgE está enteramente documentada, la gravedad de los síntomas no puede predecirse fiablemente únicamente basándose en los niveles de IgE total y específica, debiendo por lo tanto pensarse en otros mecanismos, involucrándose justamente al SNA, existiendo pruebas bien definidas en la disregulación autónoma, por ejemplo, la sobre estimulación colinérgica o la hipo respuesta adrenérgica (1).

Anormalidades en el Control Neurohumoral del Calibre Bronquial.

1. *Aumento de la actividad del sistema colinérgico/parasimpático:* Esta es la vía neural responsable de la broncoconstricción en las vías aéreas humanas. Una mayor descarga de receptores aferentes (irritación) y fibras C, como resultado de la influencia de mediadores inflamatorios y una mayor respuesta bronquial por aumento en número o afinidad de los receptores muscarínicos frente a la acetilcolina, ha sido planteada como causa del mayor tono colinérgico (10).
2. *Alteración de la respuesta inhibitoria adrenérgica/simpática:* Se ha encontrado una insuficiente elevación de catecolaminas frente al ejercicio, hiperventilación, metacolina y antígeno; sin embargo, el bloqueo del receptor beta 2 no convierte a sujetos normales en asmáticos. Los receptores alfa adrenérgicos aumentan su densidad en los pulmones de pacientes con obstrucción de las vías aéreas, lo que podría hacer pensar que un aumento en su respuesta tendría alguna participación en esta anomalía del SNA (10).
3. *Alteración del sistema no adrenérgico no colinérgico (NANC):* Este sistema neural, cuyas fibras son transportadas a través del vago y de fibras aferentes C de la base del epitelio de las vías aéreas, poseen sustancias de acción neurotransmisora e inmunomoduladora, denominadas neuropéptidos.

Este sistema NANC es la única vía neural inhibitoria del tono del músculo liso bronquial, puesto que

no existe innervación adrenérgica de las vías aéreas (10).

Neuropéptidos: Formación y Metabolismo y Localización.

El término neuropéptidos se refiere a péptidos biológicamente activos que están asociados con nervios periféricos, especialmente de pulmón e intestino. En el pulmón los NP están presentes en nervios sensoriales localizados en el epitelio de las vías respiratorias y en nervios del SNA ubicados en vasos pulmonares, músculo liso bronquial y glándulas mucosas (10, 11).

A pesar que la distribución de estos nervios está muy bien conocida, el papel fisiológico de los NP en la vía aérea no está del todo establecido. Se sugiere que tienen acción sobre el control vasomotor y sobre el músculo liso, pero también hay evidencia que modifican la secreción mucosa, aumentan la permeabilidad vascular y afectan el transporte de iones en el epitelio respiratorio.

Las secuencias génicas y de aminoácidos (a.a.) muestran homología estructural entre ciertos NP. Estas secuencias aminoacídicas pueden ser detectadas en macromoléculas almacenadas en neuronas o en células neurosecretoras. Estas macromoléculas son biológicamente inertes. Los péptidos con actividad biológica se formarían por clivaje directo, por clivajes secuenciales o por modificación de algún radical aminoacídico específico. En este sentido, varios péptidos activos podrían derivar de un precursor común (9).

Se ha descrito una amplia variedad de NP (Tabla 1), que están localizados a diferentes niveles participan en distintos campos.

Los NP se asocian a células nerviosas y nervios terminales igual que a nervios sensoriales. Las fibras nerviosas que contienen NPY, VIP, PHI/PHM, SP, NKA, CGRP y galanina están localizadas en tracto respiratorio en asociación con músculo liso, vascular y no vascular y glándulas de secreción mucosa. Por su parte los nervios que contienen SP, NKA y CGRP penetran en la superficie del epitelio. GRP está presente en el epitelio de las células endócrinas. La distribución de NKB en tejido pulmonar aún no se ha definido (10).

Neuropéptidos de las Vías Aéreas.

Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP): Péptido de 28 a.a. Está presente en el tracto respiratorio superior. Las células que responden al VIP muestran aumento del AMPc intra celular, lo que hablaría de la

potente actividad vasodilatadora y broncoespasmolítica de este péptido (10).

Péptido Histidin Metionina (PHM): Es el equivalente humano del PHI (otros mamíferos). Tiene bastante homología con el VIP y ambos comparten el mismo precursor. PHM es un potente relajador del músculo liso bronquial y es secretagogo; su acción vasodilatadora es pequeña (10).

TAQUIQUININAS: Dentro de este grupo se incluyen SP, NKA, NKB. Sp y NKA tienen el mismo precursor y sus acciones son la vasodilatación, son secretagogos que estimulan el transporte iónico a través del epitelio. También tienen capacidad de inducir aumento de la permeabilidad vascular (10).

CGRP: Se asocia a neuronas sensoriales ubicadas en vasos, músculo liso y epitelio del tracto respiratorio. Como vasodilatador puede aumentar la inflamación neurogénica, pero por sí solo no puede aumentar la permeabilidad vascular (10).

NPY: Asociado a nervios simpáticos de vasculatura. Al igual que la NKA es vasoconstrictor, aparentemente sin afectar al músculo liso y a las glándulas de secreción mucosa (10).

GALANINA: Se encuentra en fibras nerviosas sensoriales asociadas a vasos, glándulas mucosas y epitelio. No hay evidencia que cause contracción del músculo liso (10).

GRP: Equivalente mamario de la bombesina. La bombesina induce obstrucción de vías aéreas cuando se inyecta por vía endovenosa, pero su efecto sobre vasos sanguíneos sigue siendo indefinido (9, 10).

Neuropéptidos en el Asma.

El amplio rango de actividades biológicas que tienen los NP llevan a pensar sobre su acción sobre ciertos síntomas del asma. Se ha enfatizado la potencia espasmogénica, seguida de edema y participación de los leucocitos. La capacidad de contraer el músculo

liso sugiere un papel en la regulación del tono de las vías aéreas y conversión de la respuesta fisiológica en los síntomas del asma clínico. Su propiedad de inducir edema hace pensar en un posible rol en la presencia de hiperreactividad bronquial (10).

Neuropéptidos como Inmunomoduladores.

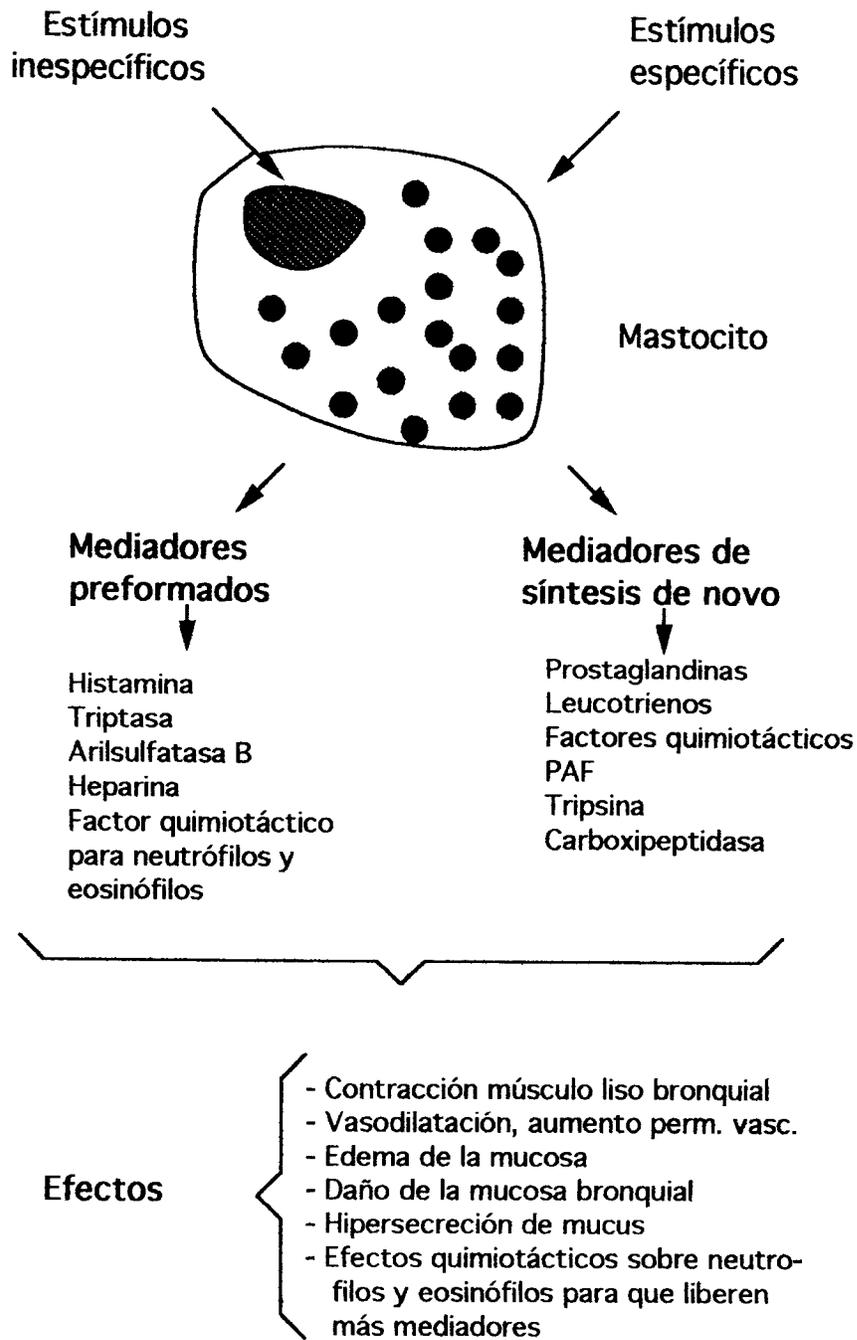
Tradicionalmente existía el concepto que el SNA carecía de competencia inmunológica, sin embargo se sabe actualmente que puede alterar en forma específica la respuesta inmunológica local (11).

La sustancia P induce liberación de histamina, LTB₄, LTC₄ y LTD₄ desde el mastocito, en cambio los basófilos circulantes requieren muy altas concentraciones de SOM para liberar mediadores.

La sustancia P puede potenciar la acción de otros mediadores como la bradiquinina, 5 hidroxitriptamina y PGE₁. In vitro se ha descrito que puede aumentar la capacidad fagocítica de macrófagos y polimorfonucleares humanos.

Sobre los Linfocitos T humanos, la SP induce una respuesta proliferativa in vitro que es inhibida por SOM y VIP (10, 11).

La respuesta tisular, localmente controlada por los nervios sensoriales, se conoce como inflamación neurogénica y se presenta en la mucosa de la nariz, laringe, tráquea y bronquios mayores. Estímulos como el cigarrillo, sustancias irritantes o mediadores químicos, actúan sobre los nervios sensoriales induciendo un fenómeno inflamatorio cuya característica más destacada es el aumento de la permeabilidad de vasos sanguíneos de las mucosas a las macromoléculas. Posteriormente se produce adherencias de los leucocitos a las paredes de estas vénulas, aumento de permeabilidad del epitelio de la vía aérea y producción de mucus por parte de las células secretorias epiteliales (11).



Cuadro 1

Mediadores pre formados y de síntesis de novo liberados en procesos alérgicos.

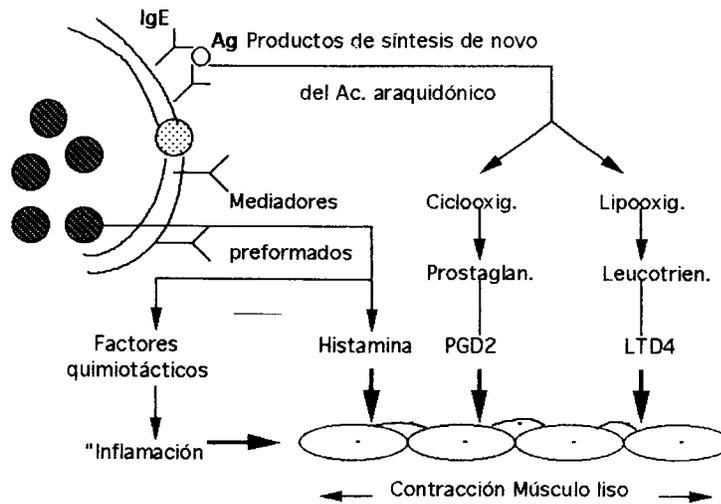


Fig. 1

Consecuencias de la estimulación del Ag sobre un mastocito sensibilizado con IgE. Liberación de histamina y diferentes factores quimiotácticos desde gránulos preformados; leucotrienos y prostaglandinas neoformados a partir de membrana.

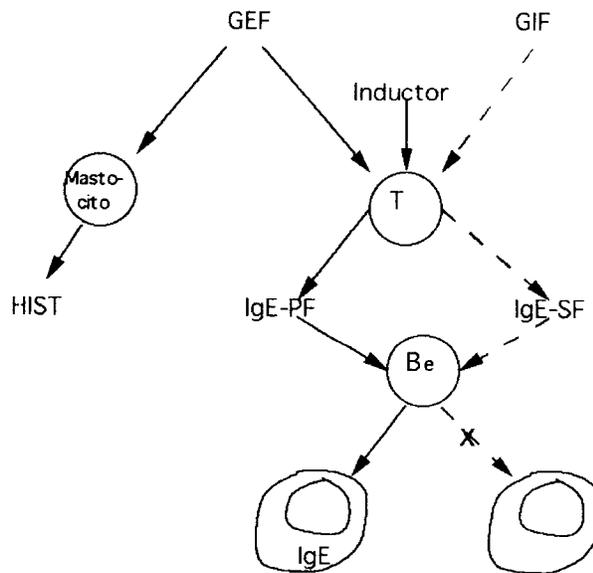


Fig. 2

Posible rol del GEF en alergia. GEF estimula a FcR de LT para mejorar la N-glicosilación de los factores de unión; el GIF inhibe este proceso. GEF también estimula a los mastocitos para liberar mediadores. GEF=factor estimulador de la glicosilación; GIF=factor inhibidor de la glicosilación; HIST= histamina; IgE-PF=factor potenciador de IgE; IgE-SF= factor supresor de IgE; Be=células productoras de IgE.

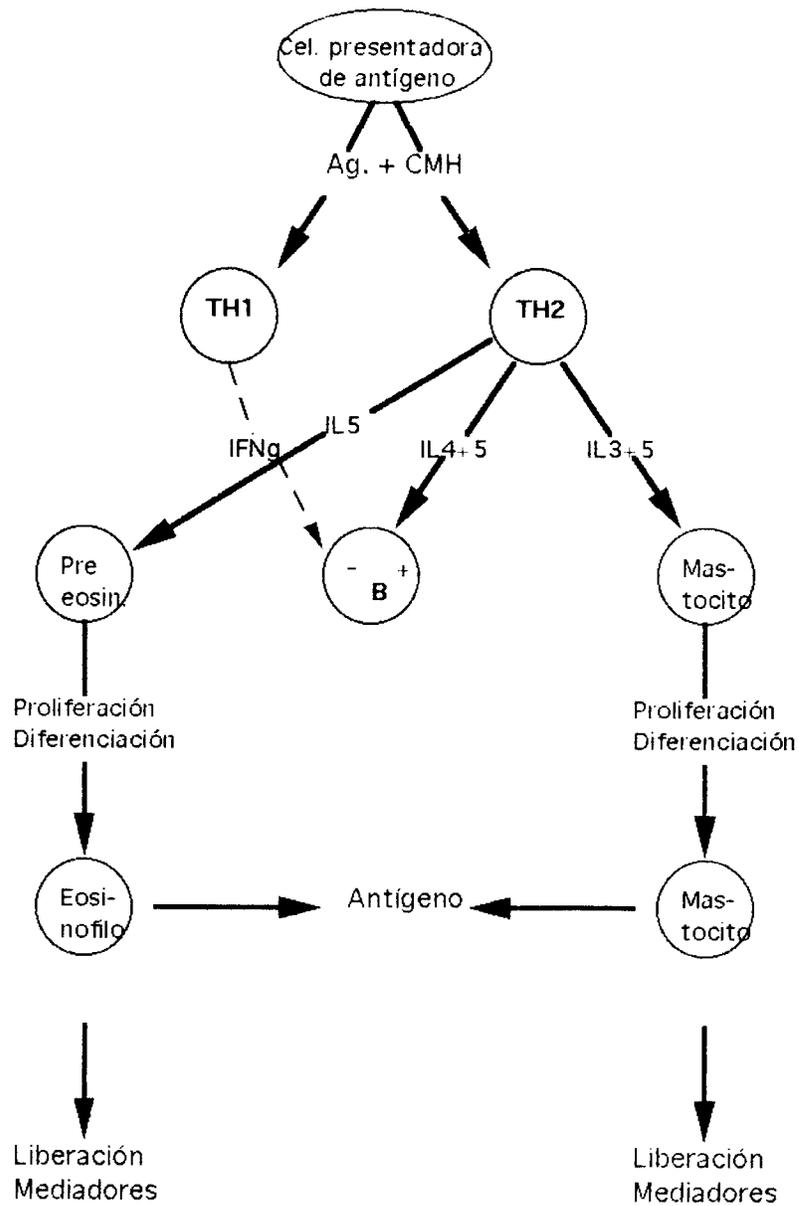


Fig. 3

Regulación de LTH en la respuesta de hipersensibilidad inmediata. Líneas sólidas: efectos estimulatorios; Líneas punteadas: efectos inhibitorios.

Tabla 1
Neuropéptidos y sus abreviaciones

Enzima Convertidora de Angiotensina	ACE
Péptido Relacionado con la Calcitonina	CGRP
Péptido liberador de Gastrina	GRP
Neuroquinina A y B	NKA, NKB
Neuropéptido Y	NPY
Péptido Histidin Isoleucina	PHI
Péptido Histidin Metionina	PHM
Sustancia P	SP
Péptido Intestinal Vasoactivo	VIP
Somatostatina	SOM
Galanina	

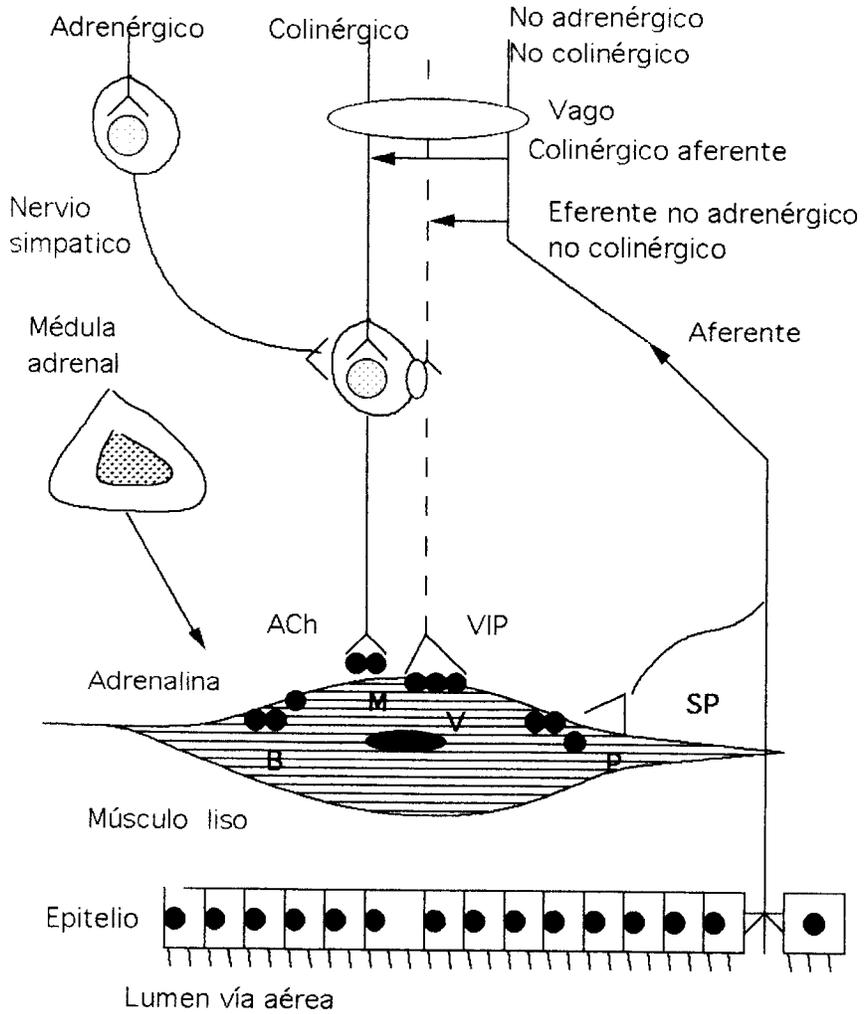


Fig. 4

Sistema Nervioso Autónomo y Neuropéptidos en Asma Bronquial

REFERENCIAS

1. Berrens L. Los mecanismos en la alergia y la posible función dual de los atópicos como agentes antígenos y neuroquímicos. *Arch. Pediat.*, 1989; 40: 575-583.
2. Ishisaka K. Isotope-specific T cell factor for the IgE response. *Critical Reviews in Immunology* 1985; 5: 229-262.
3. Halonen M, Stern D, Taussig IM, Wright A, Ray CG, Martinez FD. The predictive relationship between serum IgE levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illnesses and eczema in infants. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992; 146: 866-878.
4. Croner S, Kjellman N, Eriksson B, Roth A. IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. *Archives of Disease in childhood* 1982; 57: 364-368.
5. Vilá M, Bello S, Duce F, Larrad L, Gregorio MA, Lasierra P, Hernández A. Sub-población de linfocitos T en pacientes con alergia respiratoria y sus modificaciones tras inmunoterapia específica. *Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza*, 1989; 29 (2): 63-65.
6. Nielsen BW. Hyperosmolarity selectively enhances IgE-receptor-mediated histamine release from human basophils. *Agents Actions*, 1992; 35: 170-178.
7. Dessaint JP, Capron A. Low-affinity immunoglobulin-E binding in asthma. *Triangle* 1988; 27 (3): 95-101.
8. Noronha A, Yoshito T, De Melo M, Marques I. Asma extrínseca mediada por IgE. *JBM*, 1988; 55 (1): 60-70.
9. Barnes PJ. Neuropeptides in the lung: localization, function and pathophysiologic implications. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 79: 285-295.
10. Chapman ID, Anderson GP, Morley J. Neuropeptides, an emerging area of asthma pharmacology. *Triangle*, 1988; 27 (3): 113-120.
11. Barnes P. Airway inflammation and autonomic control. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; 69 (suppl. 147): 80-87.