Marzo-Abril
Volumen 17, Año 2016 Número 2

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

Revista Mexicana de Neurociencia 2016; 17(2): 71-82

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Revisión

Duque-Díaz Ewing,[1] Rita-Gáfaro Claudia,[1] Bermúdez Marcela[1]

[1]Universidad de Santander UDES. Grupo de Neurociencias UDES. Escuela de Medicina, Bucaramanga, Colombia.

Distribución de neuropéptidos en el encéfalo humano

Distribution of neuropeptides in human brain

Resumen

El humano ha sido utilizado como modelo experimental con el fin de responder a varias preguntas de carácter científico relacionados con la neuroanatomía, neurofisiología, neurofarmacología, la neurología y la conducta. El encéfalo es el órgano en el que se encuentra la regulación de reflejos y mecanismos inconscientes (transmisión del dolor, cardiovascular, respiratoria, etc.). Estos mecanismos están mediados por sustancias químicas, tales como neuropéptidos, que son cadenas cortas de aminoácidos que se ha demostrado están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y periférico, además de ejercer acciones fisiológicas actuando como neurotransmisores, neuromoduladores (acciones paracrinas y autocrinas) y neurohormonas. En los últimos treinta años, se ha incrementado el conocimiento sobre la distribución y función de los neuropéptidos en el sistema nervioso central de mamíferos (ratas, gatos, perros, alpacas, primates y humanos). Así, el objetivo de este trabajo se dirige a describir los datos más relevantes disponibles sobre los neuropéptidos en el encéfalo humano. Para ello se plantearán aspectos del encéfalo humano, tales como:

1. La distribución de los neuropéptidos en el tronco del encéfalo.
2. Las relaciones anatómicas entre los neuropéptidos.
3. Las funciones fisiológicas de los neuropéptidos.
4. La coexistencia de neuropéptidos.
5. Las investigaciones futuras sobre neuropéptidos.

Palabras clave

Encéfalo humano, neuropéptidos, núcleos.

Abstract

The human brain has been used in laboratory as an experimental model in order to answer several scientific questions related to neuroanatomy, neurophysiology, neuropharmacology, neurology and behavior. The brain is the organ in which functions take place for the regulation of reflexes and unconscious mechanisms (transmission of pain, cardiovascular, respiratory, etc.). These mechanisms are mediated by chemicals such as neuropeptides, which are short chains of amino acids that have been shown are widely distributed in the central and peripheral nervous system and also to exert physiological actions acting as neurotransmitters, neuromodulators (paracrine action and autocrine) and neurohormones. In the last thirty years, knowledge has increased on the distribution and function of neuropeptides in the central nervous system of mammals (rats, cats, dogs, alpacas, primates and humans). Thus, the aim of this paper is to describe the most relevant information available about neuropeptides in the human brain. To do so will raise issues such as:

1. 1) The distribution of neuropeptides.
2. 2) The anatomical relationship among the different neuropeptides.
3. 3) The physiological functions of the neuropeptides.
4. 4) The coexistence of neuropeptides.
5. 5) The future research about the neuropeptides.

Keywords

Human brain, nuclei, neuropeptides.

Correspondencia:
Ewing Duque Díaz.
Calle 70 número 55-210. Campus Lago del Cacique.
Teléfono +57 7 6516500 Ext. 1382 Fax: 6516492.
Correo electrónico: duquee@usal.es

Introducción

Los neuropéptidos son cadenas cortas de aminoácido que se sintetizan en el sistema nervioso. Estas sustancias actúan como neurotransmisores, neuromoduladores y neurohormonas. Están envueltas en acciones tale como: ingesta de agua y alimentos, termorregulación, analgesia, nocicepción, ansiedad, control neuroendocrino, regulación gastrointestinal, regulación del sistema inmune, inflamación, regulación del páncreas y riñones, control en la liberación de los neurotransmisores clásicos, así como también están involucrados en mecanismos sexuales, respiratorios, cardiovasculares, visuales, neuroprotectores, de memoria y aprendizaje.[1] Además se conoce que estas sustancias están ampliamente distribuidas en el sistema nervioso central de mamíferos.[2] Hasta los años ochenta la distribución de los neuropéptidos en el sistema nervioso central no había sido estudiada a profundidad. Al final de los años 80, al menos en el ser humano, el conocimiento de esta distribución, así como la función fisiológica de estos neuropéptidos se incrementó notablemente. Sin embargo, hoy en día hay muchos vacíos en la distribución de estas sustancias neuroactivas en el sistema nervioso central.[3] Así, esta revisión se centra en una consulta pormenorizada de la bibliografía en cuanto a la distribución de neuropéptidos observados en el encéfalo humano, teniendo en cuenta técnicas como inmunocitoquímica, hibridación *in situ*, radioinmunoensayo, cromatografía, etc. Además se tendrá en cuenta la experiencia de nuestro grupo en cuanto a la distribución de neuropéptidos en el sistema nervioso central de mamíferos.

Distribución de neuropéptidos en el encéfalo humano

En las *tablas 1 y 2* se describe de manera resumida la distribución de estructuras marcadas (somas y/o fibras) en el encéfalo humano, teniendo en cuenta el atlas estereotaxico de Haines.[4] Asimismo, a continuación se describe la distribución de algunos neuropéptidos presentes en el encéfalo humano, teniendo en cuenta el uso de diversas técnicas como inmunocitoquímica, radioinmunoensayo, cromatografía e hibridación *in situ*.

Una de las grandes familias que agrupan a los neuropéptidos son los opiáceos. Esta se divide en tres precursores:

1. 1) Los derivados de la pro-opiomelanocortina (POMC) como α-, y γ-endorfina, β-endorfina (1-31), así como β-endorfina (1-27), y el péptido no-opiáceo hormona adrenocorticotropina (ACTH).
2. 2) Los derivados de la pro-encefalina (Pro-enk) como metionina-encefalina-Arg^6-Phe^7, metionina-encefalina-Arg^6-Phe^7-Leu^8 (Met-8) y leucina-encefalina.
3. 3) Los derivados de la pro-dinorfina (Pro-Dyn) como dinorfina A (1-8), dinorfina B (rimorfina) y α-, y β-neo-endorfina.

Los invertebrados también producen un péptido que contiene una secuencia de aminoácidos similar a la metionina-encefalina-Arg^6-Phe^7 llamada FMRF-amida,[5] que está involucrado en diversas funciones del sistema nervioso central de los vertebrados.[6,7,8] Así, varios péptidos opiáceos han sido mapeados en el encéfalo humano: encefalina,[9,10] leucina-encefalina,[11,12] metionina-encefalina,[13] metionina-encefalina-Arg^6-Phe^7-Leu^8 (Met-8) (13), α-neo-endorfina, β-endorfina.[3,15]

Mediante el uso de una técnica de radioinmunoensayo, se ha demostrado la presencia de encefalinas en el encéfalo humano.[11,12] En estos trabajos se observaron receptores en diferentes áreas del encéfalo para metionina-encefalina y leucina-encefalina en individuos *post mortem* con envejecimiento normal y con demencias vascular y tipo Alzheimer. Los resultados en individuos con demencia evidenciaron bajo número de receptores en regiones como el globo pálido, la amígdala, hipocampo y corteza temporal, lo que sugiere una directa relación con la unión de encefalinas y dopamina, que a su vez puede generar la pérdida de neuronas y la ruptura sináptica, que permiten un evento primario en la patología. En cuanto a los resultados en el encéfalo envejecido se encontró

	Leu-enc		Met–enc		NPY		α-neo-E		MET-8		NKB	
	F	S	F	S	F	S	F	S	F	S	F	S
GP	(R)	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Put	-	-	-	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-
CaNu	(R)	-	(R)	-	(R)	-	-	-	-	-	(R)	-
Basali gang	-	-	-	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-
AmyNu	(R)	-	(R)	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-
DNu	-	-	-	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-
SolNu	-	-	-	-	-	-	(R)	-	+++	-	++	-
HyNu	(R)	-	(R)	-	-	-	+	-	+	-	-	-
NuCu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(R)	-
CeGy	-	-	-	-	-	-	-	+	+++	-	++	+
NuPp	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	(R)	-
SolTr	+	-	+	-	-	-	(R)	-	-	-	-	-
SpTNu	-	-	-	-	-	-	+++	-	+++	-	++	-
RetFp	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	++	-
RetFm	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	+	-
Médula	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	+	-
SC	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	++	+
IC, CNu	-	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-	(R)	-
SN	-	-	(R)	-	(R)	-	-	-	+++	-	++	-
LoCer	-	-	(R)	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-
PO	-	-	-	-	-	-	-	-	+/+++	-	-	-
PbNu	-	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LCNu	-	-	(R)	-	-	-	-	-	+	-	-	-
IPNu	-	-		-	-	-	-	-	(R)	-	-	-
Cortex	(R)	-	(R)	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-
NuAcc	+	-	-	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-
VesNu	-	-	-	-	-	-	-	-	+/+++	-	-	-
DR	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-
DMNu	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
NuGr	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
NuAm	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
ISNu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
SpVN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
Hip	-	-	-	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-
Thal	-	-	-	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 1. Distribución de leucina-encefalina (Leu-enc), metionina-encefalina (Met-enc), neuropéptido Y (NPY), alfa-neo-endorfina (α-neo-E), metionina-encefalina 8 (Met-8) y neurokinina B (NKB). Nota: la primera columna contiene las abreviaturas de núcleos en el encéfalo humano, (+) significa presencia (+ baja densidad; ++ moderada densidad; +++ ata densidad); (-) significa ausencia; (/) significa la proporción de la densidad entre soma o fibras encontrado. (R) significa presencia de receptor.

bajo número de receptores con encefalinas en el globo pálido y núcleo caudado, pero las uniones de estos receptores en vías dopaminérgicas (sustancia negra y putamen) se mantienen, lo que sugiere que el descenso en ciertas áreas y la preservación en otras tienen un efecto con poca significancia sobre el envejecimiento del sistema nervioso. También se ha demostrado usando la técnica inmunocitoquímica en encéfalos *post mortem* de individuos con demencia pre-senil y senil.[9] En este trabajo se demostró la presencia de estructuras inmunorreactivas (fibras) en regiones como el núcleo *accumbens*, núcleo caudado, pálido, núcleo septal, sustancia innominada, hipotálamo, hipófisis,

	SP		SOM		OXY		CRF		CCK		GAL	
	F	S	F	S	F	S	F	S	F	S	F	S
Put	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CaNu	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SMV	-	-	-	-	+	-	(R)	-	-	-	-	-
SolNu	(R)	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HyNu	(R)	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NuCu	-	-	+	-	-	-	(R)	-	(R)		(R)	
CeGy	+	+	+	-	+	-	-	-	+		+	
SolTr	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SpTNu	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RetFp	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
RetFm	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Médula	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
SC	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IC, CNu	(R)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SN	-	-	(R)	-	-	-	(R)	-	(R)		(R)	
LoCer	(R)	-	(R)	-	+	-	-	-	-	-	-	-
PO	(R)	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PbNu	(R)	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CSNu	(R)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IPNu	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ThRetNu	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Cortex	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
NuAcc	-	-	(R)	+	-	-	-	-	-	-	-	-
VesNu	-	-	(R)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DR	(R)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VTA	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-

Tabla 2. Distribución de Sustancia P (SP), Somatostatina (SOM), Oxiticina (OXY), Factor liberador de corticotropina (CRF), Colecistoquinina (CCK) y Galanina (GAL). Nota: La primera columna contiene las abreviaturas de núcleos en el encéfalo humano. (+) Significa presencia (+ baja densidad; ++ moderada densidad; +++ ata densidad); (-) significa ausencia; (/) significa la proporción de la densidad entre soma o fibras encontrado. (R) significa presencia de receptor.

sustancia negra, núcleo interpeduncular, *locus coeruleus* y otros núcleos del tronco del encéfalo. Esta amplia distribución es muy similar a estudios realizados por nuestro grupo con primates.[1,2,3] Sin embargo, no se puede establecer una relación directa con la condición clínica del estudio anterior.

También fueron observadas estructuras inmunorreactivas que contenían metionina-encefalina Arg^6-Phe^7-Leu^8 (Met-8) en regiones del tronco del encéfalo humano, como por ejemplo, tracto del núcleo solitario, núcleo hipogloso, núcleo vestibular medial y espinal, núcleo cuneato lateral, núcleo vestibular, núcleo praepositus, colículo inferior, parte ventral de la oliva superior y en medio del puente y mesencéfalo. Además se observó una alta densidad de fibras marcadas con Met-8 en núcleos como el núcleo espinal del trigémino, la sustancia gris periacueductal, la formación reticular mesencefálica, pontina y bulbar, el núcleo solitario, el núcleo vestibular espinal, el núcleo olivar dorsal, el núcleo del rafé, la sustancia negra y el núcleo interpeduncular.[14] Finalmente, estudios inmunocitoquímicos recientes han demostrado la presencia de una alta, moderada y baja densidad de estructuras inmunorreactivas (somas y/o fibras) que contienen alfa-neo-endorfina en el tronco del encéfalo humano.[3] En este estudio se demostró la presencia de este neuropéptidos en áreas como la sustancia gris periacueductal (región medular), el núcleo espinal del trigémino (*pars* gelatinosa y magnocelular), la parte caudal del núcleo solitario,

formación reticular, núcleo cuneato, núcleo grácil, núcleo motor del trigémino, núcleo ambiguo, colículo superior y núcleo hipogloso, entre otros núcleos.

Otra familia de neuropéptidos son las taquiquininas, entre las que se encuentran la Sustancia P (SP), neuroquinina A (NKA), neuroquinina B (NKB), eledoisina, bombesina y péptido liberador de gastrina (GRP).[3,17-20] La SP es uno de los neuropéptidos más estudiados y fue uno de los primeros en aislarse. Así por ejemplo, usando técnicas de inmunocitoquímica se ha demostrado a presencia de estructuras inmunorreactivas (somas y/o fibras) marcadas con este neuropéptido en regiones del tronco del encéfalo humano como el colículo superior, sustancia gris periacueductal, formación reticular, núcleo del tracto solitario, núcleo espinal del trigémino y sustancia negra.[17] También se ha descrito la distribución de receptores para SP mediante experimentos de radioinmunoensayo en el tronco del encéfalo de niños que fallecieron por muerte súbita y en adultos.[21-26] En estos trabajos se demostró la presencia de receptores en núcleos, como por ejemplo, sustancia gris periacueductal mesencéfalica, *locus coeruleus*, núcleo central superior, núcleo hipogloso, núcleo dorsal del rafe, núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario y núcleo olivar inferior.

Duque *et al*. en 2013 usando técnicas de inmunocitoquímica en el encéfalo humano de adultos *post mortem* describieron la presencia de una baja densidad de somas y fibras marcadas con neuroquinina B en la sustancia gris periacueductal, colículo inferior, núcleo ventromedial, núcleo cuneato, núcleo praepusitus, formación reticular (mesencefálica, pontina y bulbar), sustancia negra, núcleo espinal del trigémino, núcleo salivatorio inferior, núcleo espinal vestibular inferior y núcleo solitario.[3]

Existen otros neuropéptidos, uno de los más estudiados es el neuropéptido Y (NPY), que es un miembro de la familia del polipéptido pancreático que está altamente concentrado en el hipotálamo.[27] Estudios de radioinmunoensayo han demostrado la presencia de receptores de NPY en el hipocampo (capas piramidales), región de cabeza y cola del caudado, *locus coeruleus* y sustancia negra.[27] Mientras que por medio de la técnica de inmunocitoquímica e hibridación *in situ* se observó una amplia distribución de NPY en ganglios basales, amígdala y núcleo *accumbens*, putamen, giro dentado, tálamo, astas de amon (CA), en donde no sólo se han observado receptores a nivel del CA1, sino somas y/o fibras inmunomarcadas en CA1, CA2, CA3.[28,29] Además, mediante el uso de técnicas como el *track-tracing* e inmunocitoquímica, se han descrito circuitos y vías corticales que contienen NPY.[30] También por hibridación *in situ* se encontraron altas concentraciones de NPY en la corteza frontal y parietal, cuerpo amigdaloide y giro dentado en el humano.[31] Otros estudios han evidenciado una alta densidad, así como una amplia distribución de NPY en la formación hipocampal del humano adulto, especialmente en regiones como por ejemplo, el complejo subicular y el complejo entorrinal, así como también las astas de amón (subcapa CA1) y haz angular.[32,33]

Otro neuropéptido es la somatostatina, un tetradecapéptido que fue originalmente aislado del hipotálamo ovino con base a su habilidad de inhibir la liberación de la hormona de crecimiento de las células de la hipófisis anterior.[34] Algunos estudios han mostrado la presencia del precursor de somatostatina (prosomatostatina) en el sistema nervioso central de humano. Así, se ha descrito la presencia de somas marcados con prosomatostatina en áreas corticales y paleocorticales, en la sustancia gris subcortical, en el núcleo *accumbens*, núcleo caudado, putamen, hipotálamo, núcleo reticular talámico y la formación reticular. También fueron observadas fibras marcadas en regiones como, núcleos talámicos, en el tronco del encéfalo y en la médula espinal.[35] Además, en un estudio autorradiográfico se han descrito la presencia de receptores para somatostatina en núcleos sensoriales, complejo trigeminal, núcleo del tracto solitario, núcleo vestibular, *locus coeruleus*, complejo olivar inferior, formación reticular, núcleo parabraquial, entre otros.[36,37] Por otro lado, fueron observadas estructuras inmunomarcadas con somatostatina en encéfalos de infantes, destacando la presencia de este neuropéptido en regiones como la sustancia gris periacueductal, núcleo *praepusitus*,

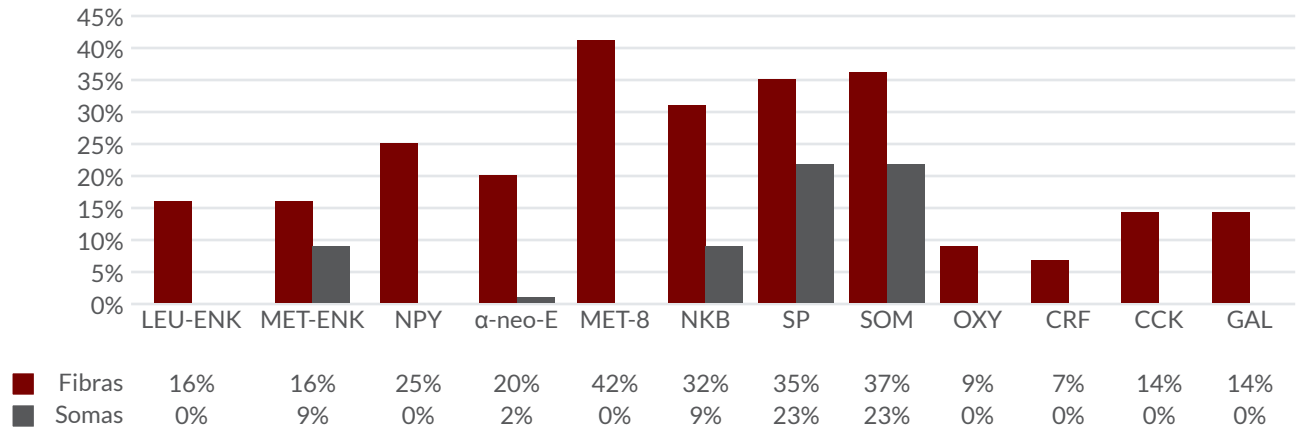


Figura 1. Porcentaje de estructuras inmunomarcadas (somas y/o fibras) con los diferentes neuropéptidos estudiados en el encéfalo humano.

núcleo hipogloso, núcleo cuneato, núcleo del trato solitario, núcleo interpeduncular y núcleo central superior.[37] Adicionalmente, proyecciones de neuronas marcadas con somatostatina-28 fueron observadas en el prosencéfalo humano. En este estudio somas y fibras ampliamente dispersas fueron descritos en el estriado ventral (núcleo *accumbens*, tubérculo olfatorio y la base del núcleo de la estría terminal).[23,32] Finalmente, se ha descrito la presencia (baja densidad) de somas y/o fibras marcadas con neuropéptidos como oxitocina,[38] hormona liberadora de corticotropina (CRF),[38,39] colecistoquinina (CCK)[25,38] y Galanina (GAL),[38] en diversas regiones del encéfalo como por ejemplo, sustancia gris periacueductal, área tegmental ventral, velo medular superior y *locus coeruleus*. Finalmente, la *figura 1* muestra el porcentaje de núcleos con estructuras inmunorreactivas (somas y fibras) para los diferentes neuropéptidos. Así, se describe que el más alto porcentaje de núcleos marcados con somas corresponde a somatostatina (SOM) con 23%; mientras que el mayor porcentaje de núcleos marcados con fibras corresponde a metionina encefalina-8 (Met-8) con 42%. Estos altos porcentajes núcleos en donde se observaron somas marcados con estos neuropéptidos, sugieren que estas regiones pueden actuar como centros reguladores en la liberación de estas sustancias y que pueden proyectar axones hacia otras áreas del encéfalo.

Posibles funciones fisiológicas de los neuropéptidos en el encéfalo humano

La amplia distribución de neuropéptidos en el encéfalo humano, sugiere que algunas de estas sustancias estarían involucradas en un amplio número de funciones. Por ejemplo, en el humano la presencia de fibras que contienen metionina-encefalina-Arg^{6}-Gli^{7}-Leu^{8} encontradas en el núcleo espinal del trigémino, sugiere una relación con mecanismos de percepción del dolor y temperatura. Además, la presencia de fibras marcadas con este neuropéptido en el núcleo solitario está relacionada con la sensibilidad visceral.[14] Se ha demostrado también que la presencia de somas y/o fibras marcadas con alfa-neo-endorfina en varias regiones encefálicas, están relacionadas con mecanismos nociceptivos (sustancia gris periacueductal, núcleo espinal del trigémino) y mecanismos visuales (colículo superior).[3] Se ha demostrado también que la expresión en niveles elevados de mRNA de precursores como la pro-dinorfina, está jugando un papel importante en los circuitos relacionados con el control de las emociones Así, la alta expresión de mRNA de precursores como la pro-dinorfina es clave en los circuitos relacionados con control emocional y respuesta al estrés, por lo que se ha propuesto un rol importante de las dinorfinas en la ansiedad, control emocional y desordenes psicóticos.[40,41]

Se ha evidenciado el rol que tienen las taquiquininas como las neurokininas en el sistema nerviosos

central. Es así como diferentes investigaciones han demostrado, por ejemplo, el papel de los receptores de neurokinina-1 (NK-1) unidos a SP, en cuanto a la regulación de muchas acciones fisiológicas tales como el comportamiento emocional, ansiedad, vómitos, migrañas, adicción, convulsiones y neurodegeneración. Así, se ha observado que en algunos casos, los eventos depresivos tienen como consecuencia la activación de la cascada SP/NK-1, reflejándose con inmunosupresión y un fenómeno apoptótico que pueda acarrear otro tipo de enfermedades como el cáncer, problemas hepáticos, infecciones, etc.[42] Otros estudios evidencian que las taquiquininas han estado relacionados con el eje reproductivo del sistema nervioso central.[43,44] Sin embargo se demostró que mediante la microinyección a nivel ventricular de NK-1 y NKB estaba relacionada con la regulación de funciones autonómicas tales como mecanismos de control cardiovascular y respiratorio, los cuales sugieren un posible papel de esta familia de neuropéptidos en estos fenómenos.[45] En este trabajo la administración ventricular de NK-1 y NKB produjo un ascenso en la presión arterial y el ritmo cardiaco. Así mismo, se ha demostrado una bradipnea después de administrar mediante microinyección NKB en el núcleo del tracto solitario.[46] De esta manera, de acuerdo con los resultados de Duque *et al*., (2013) la presencia de fibras inmunomarcadas con NKB en el núcleo del tracto solitario sugiere que este neuropéptido está relacionado con mecanismos respiratorios y cardiovasculares.[3]

En el sistema nervioso central el NPY es sintetizado en neuronas del núcleo arcuato (ARC) el cual proyecta a muchos otros núcleos hipotalámicos, incluyendo el núcleo paraventricular (PVN). Este péptido exhibe bioactividad en múltiples sistemas en concentraciones nanomolares y está altamente conservada a través de las especies, reflejando su posible importancia como un neuromodulador encefálico. Así, existe evidencia de la relación que tiene el NPY con procesos fisiológicos como la ingesta de alimentos, sistema endocrino y ritmo circadiano.[47] Otros estudios han demostrado que la presencia de estructuras (fibras) inmunomarcadas con NPY en conjunto con el péptido intestinal vaso activo (VIP) y la SP alrededor de vasos sanguíneos que limitan con la corteza visual, pueden estar ejerciendo un papel en la regulación del flujo sanguíneo cortical.[48] También se ha demostrado la presencia de somas y/o fibras marcados con NPY en los núcleos hipotalámicos, lo que sugiere un papel modulador de la acción neuroendocrina y otras funciones de regulación básicas concernientes a la ingesta de alimentos y líquidos.[49]

Se conoce el papel de la somatostatina en cuanto al control inhibitorio de hormonas hipotalámicas.[50] Sin embargo, los resultados de otros estudios sugieren otras posibles acciones fisiológicas. La presencia de estructuras inmunomarcadas con somatostatina en el núcleo del tracto solitario del tronco del encéfalo de niños puede estar asociado con el control respiratorio.[37] Finalmente, se sugiere que la somatostatina puede jugar un rol muy importante en la generación del sueño paradójico y la modulación de la integración central autonómica. Esto tiene soporte en estudios donde se ha observado a través de autorradiografía un alto número de receptores de somatostatina en el *locus coeruleus*.[34,36]

Coexistencia de neuropéptidos en el encéfalo humano

La presencia de varios neuropéptidos en las mismas regiones y núcleos del encéfalo humano indican una posible interacción entre tales neuropéptidos, así como una elaborada modulación en la cual están involucradas algunas regiones del encéfalo *(tabla 1)*. Además, la localización de distintos neuropéptidos en los mismos núcleos indica que dos a más de ellos pueden coexistir en la misma neurona, por ejemplo, en el humano se ha encontrado la coexistencia de encefalinas (metionina-encefalina, leucina-encefalina y metionina-encefalina-8) y SP en el *locus coeruleus* y en el núcleo del tracto solitario.[9,11,12]

De acuerdo a la distribución y características peptidérgicas de los somas encontrados en el encéfalo del humano *(tabla 1)*, las siguientes son las posibles coexistencias que se pueden sugerir:

1. Alfa-neo-endorfina y neuroquinina B en la sustancia gris periacueductal.[3]
2. Sustancia P y somatostatina en el núcleo espinal del trigémino.[17,18,22,35,36]

3. Neuroquinina B y somatostatina en la formación reticular pontina.[3,36]

Para demostrar la coexistencia de los neuropéptidos indicados anteriormente, deben llevarse a acabo estudios a futuro usando doble marcaje (inmunofluorescencia).

Investigaciones futuras sobre los neuropéptidos en el encéfalo humano

Hay mucho por hacer a fin de obtener plena comprensión de la distribución y las funciones fisiológicas de los neuropéptidos en el sistema nervioso central del humano. Por lo tanto, además de estudiar la distribución de otros neuropéptidos que en la actualidad no se han estudiado en detalle en el encéfalo humano, a futuro es importante desarrollar trabajos usando técnicas de radioinmunoensayo e hibridación *in situ* y poder relacionar los resultados obtenidos con estas técnicas y los resultados descritos usando técnicas de inmunocitoquímica. Además en el encéfalo humano deben ser explorados en profundidad aspectos que no han recibido suficiente atención como:

1. La distribución de los receptores de los neuropéptidos.
2. La distribución de las neuropeptidasas.
3. La ubicación de los somas neuronales que originan aferencias peptidérgicas al encéfalo.
4. Las proyecciones de las neuronas peptidérgicas observadas en el encéfalo.
5. Las conexiones sinápticas que contienen neuropéptidos.
6. La coexistencia de los neuropéptidos.
7. Las funciones fisiológicas de los neuropéptidos.

En resumen, se requiere la aplicación de otras metodologías (combinando inmunocitoquímica y vías de trazado retrógrado, así como métodos de microscopía electrónica, inmunofluorescencia, etc.) a fin de obtener una mayor comprensión de la distribución y funciones de los neuropéptidos en el encéfalo humano.

Conclusión

La amplia distribución de neuropéptidos en el encéfalo humano sugiere que estas sustancias neuroactivas podrían estar involucradas en varias acciones fisiológicas, actuando como neurotransmisor y/o neuromodulador. Así por ejemplo, la presencia de neuropéptidos en regiones como el núcleo parabraquial, sugiere que estos pueden estar mediando en fenómenos respiratorios. Si bien se conoce la distribución de muchos neuropéptidos, aún hay mucho por explorar sobre este tema. El conocer más sobre la distribución de este tipo de sustancias en el sistema nervioso central, permitirá establecer mecanismos eficientes que puedan coadyuvar a la solución de problemas propios de la neurología (trastornos, neurodegeneración, entre otros).

Declaración de conflictos de interés

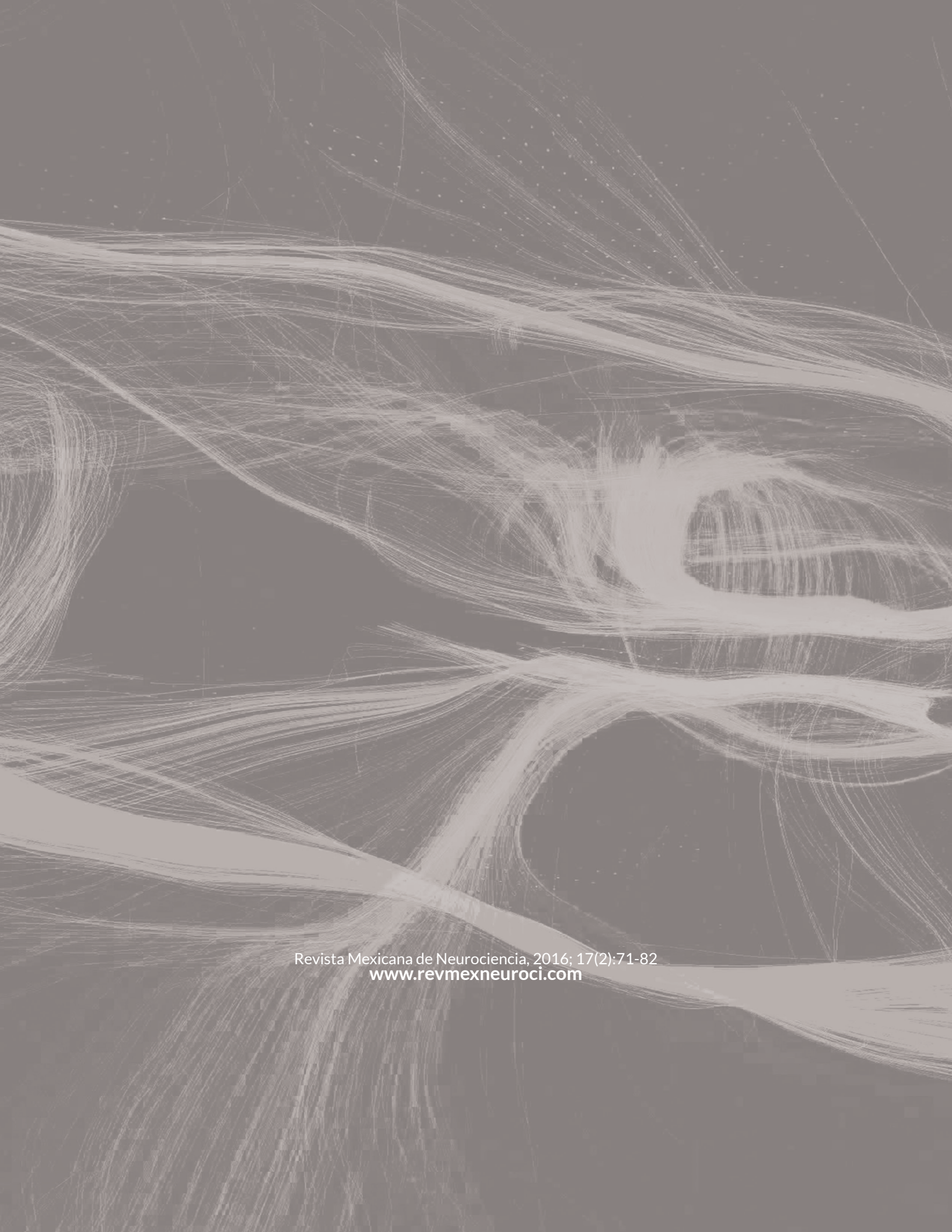
Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

Este trabajo ha sido apoyado por la vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad de Santander UDES.

Referencias

1. Coveñas R, Duque E, Mangas A, Marcos P, Narváez JA. Neuropeptides in the monkey (Macaca fascicularis) brainstem. In: Brain Molecules: from Vitamins to Molecules for Axonal Guidance. Mangas, A., Coveñas, R., Geffard, M, editors. Transworld ResearchNetwork, Trivandrum; 2008. p. 131-156.
2. Duque E, Mangas A, Díaz-Cabiale Z, Narváez JA, Coveñas R. Neuropeptides in the monkey brainstem. In: Monkeys: Biology, behavior and disorders, Rachel M. Williams, editors. Nova Science Publisher 2011. P 151-166.
3. Duque E, Mangas A, Salinas P, Díaz-Cabiale Z, Narváez JA, Coveñas R. Mapping of alpha-neo-endorphin-and neurokinin B-immunoreactivity in the human brainstem. Brain Struct Funct 2013; 218: 131-149.
4. Haines DE. Neuroanatomy. An Atlas of Structure, Section, and Systems. Urban and Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1987.
5. Coveñas R, Mangas A, Narváez JA. Introduction to neuropeptide. En: Focus on neuropeptide research, Coveñas R, Mangas A, Narváez J editors. Transworld ResearchNetwork Trivandrum; 2007. p. 1-26.
6. Roumy M, Zajac JM. Neuropeptide FF, pain and analgesia. Eur J Pharmacol 1998; 345: 1-11.
7. Newton BW, Maley B, Sasek C, Traurig H. Distribution of FMRF-NH2-like immunoreactivity in rat and cat area postrema. Brain Res Bull 1984; 13: 391-399.
8. Raffa RB. The action of FMRFamide (Phe-Met-Arg-Phe-NH2) and related peptides on mammals. Peptides 1988; 9: 915-922.
9. Bouras C, Taban CH, Constantinidis J. Mapping of enkephalins in human brain: an immunohistofluorescence study on brains from patients with senile and presenile dementia. Neuroscience 1984; 12: 179-190.
10. Sapp E, Ge P, Aizawa H, Bird E, Penney J, Young, AB, et al. Evidence for a preferential loss of enkephalin immunoreactivity in the external globus pallidus in low grade Huntington's disease using high resolutionmimage analysis. Neuroscience 1995; 64: 397-404.
11. Rinne JO. Human brain methionine-and leucine-enkephalins and their receptors during ageing. Brain Res 1993; 624: 131-136.
12. Rinne JO, Lönnberg P, Marjamäki P, Mölsä P, Säkö E, Paljärvi L. Brain methionine-and leucine-enkephalin receptors in patients with dementia. Neurosci Lett 1993; 161: 77-80.
13. Iadarola MJ, Flores CM, Cadet JL, Suddath R, Illowsky B, Berman KF. Met−5-Enkephalin-Arg−6-Gly−7-Leu−8 immunoreactivity in rat and human encéfalospinal fluid: Influence of neuroleptic drugs and electroconvulsive shock. Brain Res 1988; 474: 75-85.
14. Coveñas R, Martin F, Salinas P, Rivada E, Smith V, Aguilar LA et al. An immunocytochemical mapping of methionine-enkephalin-arg6gly7-leu8 in the human brainstem. Neuroscience 2004; 128: 843-859.
15. Pasi A, Mehraein A, Jehle A, Traub M, Morniroli G, Bär W et al. β-Endorphin: regional level profile in the brain of the human infant. Neurochem Int 1992; 20: 93-95.
16. Coquerel, A, Buser M, Tayot J, Pfaff F, Matray F, Proust B.. Beta-endorphin and neurotensin in brainstem and cerebrospinal fluid in the sudden infant death syndrome. Neurochem Intern 1992; 20: 97-102.
17. Del Fiacco M, Dessi ML, Levanti LC. Topographical localization of substance P in the human pot-morten brainstem. An inmunohistochemical study in the newborn and adult tissue. Neuroscience 1984; 12: 591-611.
18. Chigr F, Najimi M, Leduque P, Chayvialle JA, Bouvier R, Kopp N. Anatomical distribution of substance P-immunoreactive neurons in human brainstem during the first postnatal year. Brain Res Bull 1991; 26: 515-523.
19. Muñoz M, Coveñas R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in human pathology. Amino Acids 2014; 46: 1727-1750.
20. Marcos P, Coveñas R, De León M, Narváez JA, Tramú G, Aguirre JA et al. Neurokinin A-like immunoreactivity in the cat brainstem. Neuropeptides 1993; 25: 105-114.
21. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. Principles of neural science. New York: McGraw-Hill. 2000; 4: p. 1227-1246.
22. Del Fiacco M, Dessi ML, Atzori MG, Levanti MC. Substance P in the human brainstem. Preliminary

results of its immunohistochemical localization. Brain Res 1983; 264: 142-147.
23. Biggins, JA, McDermott JR, Smith AI, Candy JM, Perry RH, Bateman DE et al. Chromatographic characterization of neuropeptides in postmortem human brain. J Neurol Sci 1984; 66: 47-58.
24. Bergström L, Lagercrantz H, Terenius, L. Post-mortem analyses of neuropeptides in brains from sudden infant death victims. Brain Res 1984; 323: 279-285.
25. Kleiman JE, Hong J, Laradola M, Govoni E, Guilin CJ. Neuropeptides in the human brain-postmorten studies. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1985; 9: 91-95.
26. Mai JK, Estephens TH, Hopf A, Cuello AC. Substance P in the human brain. Neuroscience 1986; 3: 109-139.
27. Akabayashi A, Wahlestedt C, Leibowitz-Alexander JT, Leibowitz SF. Specific inhibition of endogenous neuropeptide Y synthesis in arcuate nucleus by antisense oligonucleotides suppresses feeding behavior and insulin secretion. Mol Brain Res 1994; 21: 55-61
28. Yu MC, Luo CB, Long L, Yew DT. An immunohistochemical study of neuropeptide Y positive sites in the developing human hippocampal formation. Dev Brain Res 1993; 72: 277-281.
29. Caberlotto L, Fuxe K, Overstreet DH, Gerrard P, Hurd YL. Alterations in neuropeptide Y and Y1 receptor mRNA expression in brains from an animal model of depression: region specific adaptation after fluoxetine treatment. Molecular brain research 1998; 59: 58-65.
30. Haber S. Tracing intrinsic fiber connections in postmortem human brain with WGA-HRP. J Neurosci Meth 1988; 23: 15-22.
31. Brené S, Lindefors N, Kopp J, Sedvall G, Persson H. Regional distribution of neuropeptide Y mRNA in postmortem human brain. Mol Brain Res 1989; 6: 241-249.
32. Gaspar P, Berger B, Lesur A, Borsotti J, Febvret A. Somatostatin 28 and neuropeptide Y innervation in the septal area and related cortical and subcortical structures of the human brain. Distribution, relationships and evidence for differential coexistence. Neuroscience 1987; 22: 49-73.
33. Lotstra F, Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ. Neuropeptide Y-containing neurons in the human infant hippocampus. Brain Res 1989; 478: 211-226.
34. Carpentier V, Vaudry H, Mallet E, Laquerrière A, Tayot J, Leroux P. Anatomical distribution of somatostatin receptor in the brainstem of the human fetus. Neuroscience 1996; 73: 865.
35. Bouras C, Magistretti PJ, Morrison JH, Constantinidis J. An immunohistochemical study of pro-somatostatin-derived peptides in the human brain. Neuroscience 1987; 22: 781-800.
36. Carpentier V, Vaudry H, Laquerrière A, Tayot J, Leroux P. Distribution of somatostatin receptors in the adult human brainstem. Brain Res 1996; 734: 135-148.
37. Chigr F, Najimi M, Leduque P, Charnay Y, Jordan D, Chayvialle JA et al.. Anatomical distribution of somatostatin immunoreactivity in the infant brainstem. Neuroscience 1989; 29: 615-628.
38. Fodor M, Görcs TJ, Palkovits M. Immunohistochemical study on the distribution of neuropeptides within the pontine tegmentum—particularly the parabrachial nuclei and the locus coeruleus of the human brain. Neuroscience 1992; 46: 891-908.
39. Austin MC, Janosky JE, Murphy HA. Increased Corticotropin-releasing hormone immunoreactivity in momnoamine-containing pontine nuclei of depressed suicide men. Mol Pshyc 2003; 8: 324-332.
40. Schwarzer C. 30 years of dynorphins-new insights on their functions in neuropsychiatric diseases. Pharmacol Ther 2009; 123: 353-370
41. Wittmann W, Schunk E, Rosskothen I, Gaburro S, Singewald N, Herzog H et al. Prodynorphin-derived peptides are critical modulators of anxiety and regulate neurochemistry and corticosterone. Neuropsychopharmacol 2009; 34: 775-785.
42. Coveñas R, Martín F, Belda M, Smith V, Salinas P, Rivada E et al. Mapping of neurokinin-like immunoreactivity in the human brainstem. BMC neuroscience 2003; 4: 1-13.
43. Rance NE, Krajewski SJ, Smith MA, Cholanian M, Dacks PA. Neurokinin B and the hypothalamic regulation of reproduction. Brain Res 2010; 1364: 116-128.
44. Topaloglu AK, Semple RK. Neurokinin B signalling in the human reproductive axis. Mol Cell Endocrinol 2011; 346: 57-64.
45. Picard P, Regoli D, Couture R. Cardiovascular and behavioural effect of centrally administered tachykinins in the rat: characterization of receptors with selective antagonists. Br J Pharmacol 1994; 112: 240-24.
46. Mazzone SB, Geraghty DP. Respiratory actions of tachykinins in the nucleus of the solitary tract: characterization of receptors using selective agonists and antagonists. Br J Pharmacol 2000; 129: 1121-1131.
47. Allen JM, Ferrier IN, Roberts GW, Cross AJ, Adrian TE, Crow TJ et al. Elevation of neuropeptide Y (NPY) in substantia innominata in Alzheimer's type dementia. J Neurol Sci 1984; 64: 325-331
48. Van Reeth O, Goldman S, Schiffmann S, Verstappen A, Pelletier G, Vaudry H et al. Distribution of

neuropeptide Y immunoreactivity in human visual cortex and underlying white matter. Peptides 1987; 8: 1107-1117.
49. Walter A, Mai JK, Jiménez-Härtel W. Mapping of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the human forebrain. Brain Res Bull 1990; 24: 297-311.
50. Shepperd G. Neurobiology, Oxford University press, 2th ed. New York, USA. 1988.