

HORMONAS GASTROINTESTINALES Y NEUROPEPTIDOS

Bases moleculares de su acción

Dr. EDMUNDO ESTEVEZ , Dr. EUGENIO FREIRE

Dr. PATRICIO LOPEZ-JARAMILLO

Laboratorio de Investigaciones de Bioquímica, Facultad de Ciencias Médicas, Quito.

RESUMEN

Las modernas técnicas bioquímicas desarrolladas en las últimas décadas han permitido obtener el conocimiento concerniente a la identificación química, mecanismo de acción y demás fenómenos fisiológicos de los péptidos gastrointestinales caracterizados como hormonas del tubo digestivo y su relación con el sistema nervioso. Las implicaciones clínicas y aplicaciones metabólicas de estos péptidos son el extenso campo de estudio de la endocrinología digestiva. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, 9: 115 1984*).

En las dos últimas décadas la endocrinología digestiva ha logrado significativos avances, gracias al conocimiento de los complejos mecanismos moleculares que rigen la función de las enterohormonas y de los neuropeptidos. Los innumerables péptidos involucrados en el control y modulación del sistema nervioso y digestivo, son sintetizados y liberados por células especializadas derivadas de la cresta neural. Su mecanismo de acción difiere notablemente entre unos y otros, siendo en ocasiones inhibitorio, excitatorio o paradójico (1, 2, 15, 16, 19, 75).

Varias han sido las denominaciones con las que se les ha descrito a estos péptidos: hormonas digestivas, enterohormonas, enteropéptidos, eupéptidos, hormonas gastrointestinales (HGI), hormonas gastroenteropancreáticas (HGEP), hormonas del sistema endocrino difuso (1, 15).

La endocrinología digestiva establece diferencias substanciales con el esquema de organización y control que posee el sistema endocrino clásico.

El sistema endocrino digestivo es un sistema difuso no organizado, su masa de ce-

lulas endocrinas no conforman un órgano glandular único, pero todas unidas tienen un peso superior a la de cualquier glándula endocrina.

— Los mecanismos de autocontrol (feedback), probablemente no son los mismos que rigen al sistema endocrino clásico.

— Algunos de estos péptidos son comunes al sistema nervioso y digestivo, es decir tienen función dual (1, 8, 9).

El siguiente es un listado bibliográfico de los avances más notables en el conocimiento de la estructura, función e inmunoreactividad de los enteropéptidos:

- 1964 Gastrina (21, 22, 23)
- 1966 Enteroglucagón (GLI) (38, 45, 46)
- 1966 Gastrina II (42)
- 1968 Colecistocimina (CCK) (35)
- 1970 Secretina (35)
- 1971 Péptido Inhibidor Gástrico (29)
- 1973 Péptido Intestinal Vasoactivo (26, 41)
- 1974 Polipéptido Pancreático (24, 50)
- 1975 Pancreatona (30)
- 1975 Somatostatina (25, 37, 39, 40)
- 1977 Encefalina (36)
- 1978 Neurotensina (27, 28)

1978 Motilina (33)
 1978 Bombesina (32, 33)
 1978 Incretina (FLIMGI) (34, 52, 53, 54, 55, 82)
 1978 Factor liberador de Tirotrófina (TRH) (31)
 1978 Adrenocorticotrofina (ACTH) (51)
 1978 Prolactina (51)
 1978 Péptido elevador del calcio (2, 52, 78)
 1978 PIHIA (2, 56)
 1978 SPCI (2, 57)

Las modernas técnicas bioquímicas de purificación y fraccionamiento, han permitido caracterizar químicamente a varios de estos péptidos, confirmando su estructura molecular en unos casos y en otros estableciendo su actividad biológica. La investigación en el campo de la endocrinología digestiva tiene complejos problemas que resolver en relación a la identidad estructural y funcional de estos enteropéptidos. Las siguientes son algunas de las características que se deben conocer para que los "candidatos a hormonas gastrointestinales" sean aceptados como hormonas de este sistema (1, 2):

- Conocimiento de su estructura química y secuencia de aminoácidos.
- Actividad biológica en los tejidos.
- Inmunoreactividad desarrollada.
- Síntesis peptídica.
- Origen celular, distribución, secreción y liberación.
- Establecer sus múltiples formas moleculares.
- Receptor y órgano blanco sobre el que actúa.
- Metabolismo y degradación.

Los péptidos actualmente identificados que cumplen con estos requisitos y que por lo tanto son aceptados como hormonas gastrointestinales se encuentran en la tabla 1.

Aquellos péptidos en los cuales no se ha establecido plenamente su estructura o función, comprende el grupo de candidatos a nuevas hormonas gastrointestinales y se encuentran enlistados en la tabla 2.

Tabla 1.— *Hormonas Gastrointestinales*

Gastrina (1, 2, 5, 9, 15, 21, 22, 23, 42)
Secretina (1, 2, 5, 9, 58)
Colecistocinina (1, 2, 5, 9, 20, 58)
Glucagón (1, 2, 5, 9, 38, 45, 46)
Péptido Intestinal Vasoactivo (1, 2, 5, 8, 9, 26, 35, 51, 51)
Péptido Inhibidor Gástrico (1, 2, 5, 29, 35, 51)
Motilina (2, 33, 35, 63)
Neurotensina (2, 27, 28, 35, 63)
Polipéptido Pancreático Humano (2, 24, 50)

Tabla 2.— *Candidatos a Hormonas Gastrointestinales.*

Quimodenina (43, 44, 16)
Enteroglucagón (GLI) (2, 38, 45, 46)
Substancia P (47)
Coherina (16, 48)
Urogastrona (16, 49)
Bombesina (16, 32)
Encefalinas, Endorfinas y Lipotrofinas (3, 5, 36)
Pancreatona (16, 30)
Somatostatina (2, 5, 25, 37, 39, 40)
Incretina (FLIMGI) (16, 34, 53, 54, 55, 82)
TRH (2, 3, 31, 49)
ACTH (3, 5, 51)
Prolactina (3, 51)
Péptido elevador del calcio (2, 52, 78)
PIHIA (2, 56)
SPCI (2, 57)

Estructura química

Tomando en cuenta la solubilidad de la molécula, las hormonas se clasifican en dos grupos:

A. Hidrosolubles, que actúan a través de receptores de membrana y son péptidos, polipéptidos, proteínas y catecolaminas (Autocoides).

B. Liposolubles, que actúan a través de receptores intracelulares y son hormonas esteroideas derivadas del colesterol y hormonas tiroideas.

Las hormonas gastrointestinales son péptidos constituidos por una secuencia lineal de aminoácidos establecida y ordenada, y un grupo de aminos con función hormonal. La estructura molecular de cada una de ellas es la siguiente:

Secretina:

His - Ser - Asp - Gli - Tri - Fen - Tri - Ser - Glu -
Leu - Ser - Arg - Leu - Arg - Asp - Ser - Ala - Arg -
Leu - Gln - Arg - Leu - Leu - Gln - Gli - Leu - Val -
NH₂

Colecistocinina:

Lis - Ala - Pro - Ser - Gli - Arg - Val - Ser - Met -
Ile - Lis - Asn - Leu - Gln - Ser - Leu - Asp -
Pro - Ser - Lis - Arg - Ile - Ser - Asp - Arg - Asp -
Tir - Met - Gli - Trp - Met - Asp - Fen - NH₂
S₀₃

Gastrina:

Glu - Gli - Pro - Trp - Leu - Gln - Glu - Glu -
Glu - Ala - Tir - Gli - Trp - Met - Asp - Fen - NH₂
S₀₃

Glucagon:

His - Ser - Glu - Gli - Tir - Fen - Tir - Ser - Asp -
Tir - Ser - Lis - Tir - Leu - Asp - Ser - Arg -
Arg - Ala - Gln - Asp - Fen - Val - Gln - Trp -
Leu - Met - Asn - Tir.

Péptido intestinal vasoactivo:

His - Ser - Asp - Ala - Val - Fen - Tri - Asp -
Asn - Tir - Tri - Arg - Leu - Arg - Lis - Gln -
Met - Ala - Val - Lis - Lis - Tir - Leu - Asn -
Ser - Ile - Leu - Asn.

Péptido inhibidor gástrico:

Tir - Ala - Glu - Gli - Tri - Fen - Ile - Ser - Asp -
Tir - Ser - Ile - Ala - Met - Asp - Lis - Ile - Arg -
Gln - Gln - Asp - Fen - Val - Asn - Trp - Leu -
Leu - Ala - Gln - Gln - Lis - Gli - Lis - Lis - Ser -
Asp - Trp - Lis - His - Asn - Ile - Tri - Gln.

Motilina:

Fen - Val - Pro - Ile - Fen - Tri - Tir - Gli - Glu -
Leu - Gln - Arg - Met - Gln - Glu - Lis - Glu -
Arg - Asn - Lis - Gli - Gln.

Neurotensina:

Glu - Leu - Tir - Glu - Asn - Lis - Pro - Arg -
Arg - Pro - Tir - Ile - Leu.

Polipéptido pancreático:

Ala - Pro - Leu - Glu - Pro - Gln - Tir - Pro - Gli -
Asp - Asp - Ala - Tri - Pro - Glu - Gln - Met -
Ala - Gln - Tir - Ala - Ala - Gln - Leu - Arg -
Arg - Tir - Ile - Asn - Met - leu - Tri - Arg - Pro -
Arg - Tir - NH₂.

Somatostatina:

Ala - Gli - Cis - Lis - Asn - Fen - Fen - Trp -
Lis - Tri - Fen - Tri - Cis.

Substancia P:

Arg - Pro - Lis - Pro - Gln - Gln - Fen - Fen -
Gli - Leu - Met - NH₂.

Leu-encefalina:

Tir - Gli - Gli - Fen - Leu - OH

Met-enkefalina:

Tir - Gli - Gli - Fen - Met - OH

Alfa-endorfina:

Tir - Gli - Gli - Fen - Met - Tri - Ser - Glu -
Lis - Ser - Gln - Tri - Pro - Leu - Val - Tri - OH.

Beta-endorfina:

Tir - Gli - Gli - Fen - Met - Tri - Ser - Glu - Lis -
Ser - Gln - Tri - Pro - Leu - Val - Tri - Leu -
Fen - Lis - Asn - Ala - Ile - Val - Lis - Asn - Ala -
His - Lis - Lis - Gli - Gln - OH.

Gamma - Endorfina:

Tir - Gli - Fli - Fen - Met - Tri - Ser - Glu -
Lis - Ser - Gln - Tri - Pro - Leu - Val - Tri -
Leu - OH.

Bombesina:

pGlu - Gln - Arg - Leu - Gli - Asn - Gln - Trp -
Ala - Val - Gli - His - Leu - Met - NH₂.

ACTH-39:

Ser - Tir - Ser - Met - Glu - His - Fen - Arg -
Trp - Gli - Lis - Pro - Val - Gli - Lis - Lis - Arg -
Agr - Pro - Val - Lis - Val - Tir - Pro - Asp - Gli -
Ala - Glu - Asp - Gln - Leu - Ala - Glu - Ala -
Fen - Pro - Leu - Glu - Fen.

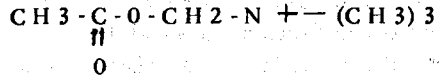
Angiotensina II:

Asp - Arg - Val - Tir - Ile - His - Pro - Fen - NH₂.

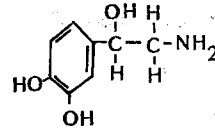
TRH:

pGlu - His - Pro - NH₂

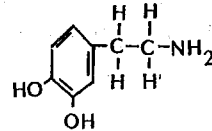
Acetilcolina:



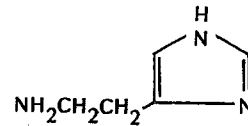
Norepinefrina:



Dopamina:



Histamina:



Serotonina:

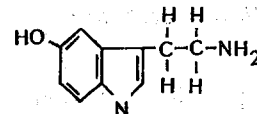
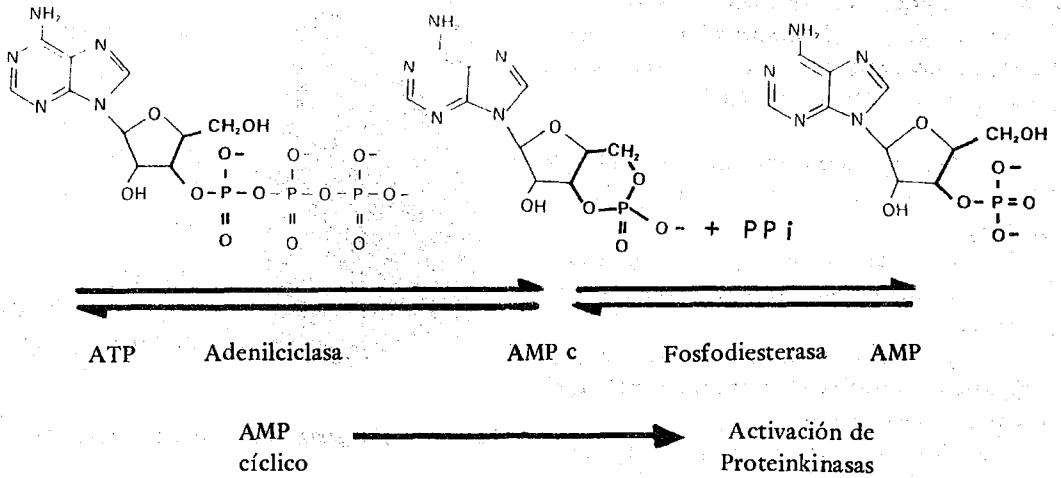


Figura 1. Mecanismo de acción de las hormonas hidrosolubles.



Mecanismo de acción

Todas las hormonas hidrosolubles interactúan reversiblemente con los receptores de membrana de las células blanco formando un complejo hormona-receptor. Esta combinación molecular inicia un mensaje transmembrana activando la enzima adenilciclase que convierte el ATP en AMP cíclico o "segundo mensajero" el cual actúa en el interior celular activando mediante fosforilación a enzimas especiales como las proteinkinasa. Estas enzimas son la vía común de los varios efectos biológicos de las hormonas hidrosolubles (Fig. 1).

El AMP cíclico (AMPc) es un nucleótido cíclico formado por una base nitrogenada, la adenina; un azúcar, la ribosa, y un grupo fosfato esterificado en las posiciones 3', 5' de la ribosa (adenosin 3', 5' monofosfato cíclico).

Es sintetizado a partir del ATP mediante una reacción catalizada por la adenilciclase, el Mg⁺⁺ y el Ca⁺⁺, liberando dos grupos pirofosfato (PPi) y esterificando el fosfato residual que se liga al carbono 5' de la ribosa con la función alcohólica en posición 3'.

Este enlace cíclico puede ser hidrolizado por la enzima Fosfodiesterasa que transforma el AMPc en AMP. Estas reacciones son termodinámicamente reversibles (5, 74).

Otros moduladores intracelulares propuestos son el Guanosinmonofosfato-cíclico (GMPc), las Prostaglandinas, el Ca⁺⁺, el Mg⁺⁺, el K⁺ y el Cl⁻ (5,74).

El sistema intestinal de células endócrinas

El epitelio que recubre las vellosidades intestinales está constituido por cinco tipos de células:

- células mucosas
- células de Paneth
- células endócrinas
- células indiferenciadas
- células diferenciadas

Las células endocrinas del sistema digestivo se originan de la cresta neural medial, así como los ganglios inferiores del intestino y otras estructuras nerviosas.

Estas células especiales comparten ciertas características en común, todas conforman el sistema endocrino difuso propuesto por Feyter (1938) y hoy conocido como sistema de células APUD (Pearse, 1968). Fujita (1976) denominó a estas células como Sistema Quimio-receptor paraneural (1, 3, 6, 10, 12, 13).

Los polipéptidos y aminos son sintetizados y liberados por las células APUD (amine precursor uptake and decarboxilase). Las características citofuncionales de estas células son las siguientes (5, 10, 60, 61, 106):

— Son neuronas especiales derivadas de la cresta neural que trabajan como células endócrinas.

— Se clasifican de acuerdo a su tinción en células entrocromafines, argentafines o argirófilas.

— Captan precursores aminados, los descarboxilan y sintetizan la mayoría de polipéptidos hormonales y aminos.

— Contienen en su interior dopamina, serotonina, histamina, y algunos polipéptidos hormonales.

— Las hormonas y aminos que producen actúan ligándose al receptor de membrana celular.

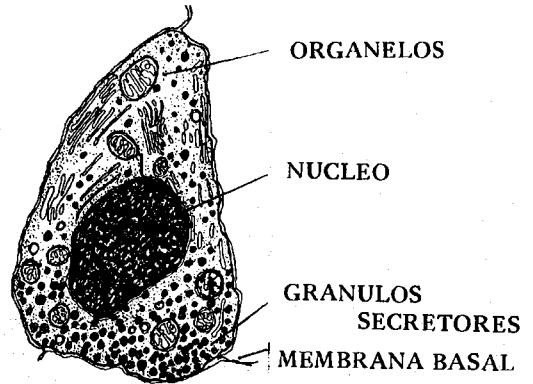


Figura 2. Ultraestructura de una célula APUD

Grube y Forssmann (79) han propuesto la clasificación que se encuentra resumida en la tabla 3 y que es un esfuerzo por integrar la morfofunción de las células entero-endócrinas.

Tabla 3. Hormonas liberadas por las células endocrinas y/o fibras nerviosas

POLIPEPTIDOS	CELULAS ENDOCRINAS		FIBRAS NERVIOSAS		
	CGI	Páncreas	SNC	GI	Páncreas
ACTH	G	+	+	+	+
Bombesina	P (D1)	—	+	+	—
Colecistocinina	I	A	+	+	+
Endorfina	G?	A	+	+	+
Encefalina	G?	A	+	+	+
Enteroglucagón	L (EG)	A	+	—	—
Gastrina	G	—	+	+	+
G I P	K	A	—	—	—
Glucagón	A	A	+	—	—
Insulina	—	B	+	—	—
Motilina	EC2	—	+	—	—
Neurotensina	N	—	+	—	—
PP	PP (D2)	PP (D2)	—	+	—
Secretina	S	—	—	—	—
Substancia P	EC 1	—	+	+	+
Somatostatina	D	D	+	+	+
TRH	+	+	+	—	—
VIP	H	D1	+	+	+

AMINAS	CELULAS ENDOCRINAS		FIBRAS NERVIOSAS		
Acetilcolina	-	-	+	+	+
Dopamina	ECL, G, S	-	+	+	+
Histamina	ECL, Mast.	-	+	+	+
Norepinefrina	-	D1, B, A	+	+	+
Serotonina	ECL, Mast.	B1, A	+	+	+

Secreción de péptidos intestinales y neuropéptidos

El funcionamiento armonioso de toda la economía humana está asegurado por la regulación ejercida por los sistemas endocrino y nervioso.

Estos dos sistemas utilizan como mensajeros químicos péptidos y aminas que modulan su función. El intestino y sus glándulas anexas están inervados por el sistema nervioso simpático, parasimpático, aminérgico y peptidérgico, que en común constituyen el sistema nervioso entérico, considerado como el cerebro del intestino. Sus terminales axónicos inervan las células musculares, secretoras, enterocitos y endócrinas. Las varicosidades de estas neuronas son de tres tipos:

- adrenérgicas o de granulación fina
- colinérgicas o agranulares y
- peptidérgicas o de granulación gruesa.

Los péptidos y aminas que almacenan estas varicosidades, se empaquetan en los corpúsculos de Golgi, desde donde son transportados por "flujo axoplásmico" al botón terminal para ser liberados por pinocitosis reversible. Este mecanismo es controlado por el sistema ATP-ATPasa calcio dependiente (5, 10, 74, 106). La secreción puede ser de tipo endócrino, neurócrina, paracrina, exócrina, neuroendócrina, o neurotransmisión (5).

Secreción endócrina, la sustancia liberada al plasma se une a su receptor de membrana modificando la función de la célula blanco. Ej: insulina, glucagón, secretina, GIP, gastrina y probablemente CCK.

Secreción neurócrina, la sustancia se libera al espacio extracelular para

unirse al receptor de membrana. Ej: VIP, CCK, substancia P, somatostatina, bombesina, encefalina.

Secreción paracrina, la sustancia se une al receptor de membrana cercano o adyacente a la célula endocrina. Ej: la somatostatina secretada en las células D del páncreas actúa sobre las células alfa y beta del mismo órgano.

Secreción exócrina, la sustancia sintetizada en las células endocrinas es secretada al lumen intestinal donde se acopla al receptor de membrana específico. Ej: gastrina.

Secreción neuroendócrina, la sustancia contenida en los terminales nerviosos y liberada al espacio extracelular se une al receptor de membrana a distancia. Ej: VIP y substancia P.

Neurotransmisión, la sustancia sintetizado en la neurona es liberado por el terminal axónico en la hendidura sináptica, donde se liga al receptor postsináptico. Ej: Adrenalina, noradrenalina, acetilcolina.

Finalmente, enumeramos los péptidos hormonales comunes al cerebro y al tubo digestivo: substancia P, neurotensina, somatostatina, bombesina, VIP, gastrina 17, CCK-33, ACTH-39, met-encefalina. El TRH, insulina, polipéptido pancreático, coherina y angiotensina son postulados como candidatos hormonales con función dual en estos dos sistemas (3, 4, 5).

Bibliografía

1. Buchanan, K. D.: Gastrointestinal Hormones: General Concepts. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. 8:2, 172, 1979.

2. Murphy, R. F.: The chemical characterization of gastrointestinal hormones. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 8:2, 281, 1979.
3. Powel, D., and Skrabaner, P.: Brain and Gut. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 8:2, 299, 1979.
4. Edelson, E.: Los Neuropéptidos. *Rassegna*, 3:3, 35, 1982.
5. Williams, R. H.: Gastrointestinal Hormones. In: *Textbook of Endocrinology*. Williams, R. H. (Eds). Sixth Ed., W B. Saunders C. Philadelphia, 1981.
6. Palacios-Pru, E.: Breves comentarios sobre neurobiología celular y del desarrollo. *Cátedra Santiago Ramón y Cajal*. IDEA. Instituto de Cooperación Iberoamericana, 1983.
7. Varas, M. J., Roca, M.: Niveles séricos de secretina en diversas enfermedades gastroduodenales y en la insuficiencia renal crónica. *Gastroenterología y Hepatología*, 4:407, 1981.
8. Pearse, A.G.E., Polak, J. M. and Bloom, S. R.: *The newer gut hormones*, 72: 746, 1977.
9. Low-Beer, T. S., Harvery, R. F., Heaton, K. W. and Read, A.: *Cut Hormone Profile*, 1: 1100, 1978.
10. Wingate, D.: The Eueptide System: A general theory of Gastrointestinal Hormones. *Lancet*, 1:529, 1976.
11. Chey, W. Y., Lee, K. Y.: Motilin. *Clin. Gastroenterology*, 9: 645, 1980.
12. Polak, J. M., Bloom, S. R.: The Neuroendocrine design of the Gut. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 8:2, 1979.
13. Varas, M. J.: Hormonas gastroenteropancreáticas. *Gastroenterología y Hepatología*, 6: 4, 205, 1983.
14. Jones, S. R.: The small Intestine. In: *Textbook of Surgery*. Sabinston (Eds). Chap: 33, 987. 12th Ed. I. W B. Saunders C. Philadelphia, 1981.
15. Rehfeld, J. , Schwartz, T. W. and Stadil, F.: Immunochemical studies on macromolecular gastrins. *Gastroenterology*, 73:469, 1977.
16. Grossman. M. I.: Candidate Hormones of the Gut. *Gastroenterology*, 67:730, 1974.
17. Polak, J. M., Bloom, S. R., Adrian, T. E., et. al.: Pancreatic Polypeptide in Insulinomas, Gastrinomas, Vipomas, and Glucagonomas. *Lancet*, 1:328, 1976.
18. Helman. C. A. and Barbezat, G. O.: The effect of gastric inhibitory polypeptide on human jejunal water and electrolyte transport. *Gastroenterology*, 72:376, 1977.
19. Bloom, S. R., Royston, C. M. S., and Thompson, J. P. S.: Enteroglucagon release in the dumping syndrome. *Lancet*, 2: 789, 1972.
20. Jorpes, J. E.: Memorial lecture: The isolation and chemistry of secretin and cholecystokinin. *Gastroenterology*, 55:157, 1968.
21. Gregory, R. A. and Tracy, H. J.: The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. *Gut*, 5:103, 1964.
22. Gregory, R. A.: The gastrointestinal hormones: A review of recent advances. *J. of Phy.*, 241: 1, 1974.
23. Gregory, R. A. and Tracy, H. J.: The preparation and properties of gastrin. *J. Physiol.*, 156: 523, 1961.
24. Lin, T. M. and Chance, R. E.: Spectrum gastrointestinal actions of a new bovine pancreas polypeptide (BPP). *Gastroenterology*, 62: 852, 1972.
25. Arimura, A., Coy, D. H., Chihara, M., Fernandez-Durango, R., Samols, F., Chihara, K., Meyers, C. A., and Schally, A. V.: Somatostatin. In: *Cut hormones* Bloom, S. R. (Ed.) pp 437 Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982.
26. Bodanszky, M., Klausner, V. S. and Said, S. I.: Biological activities of synthetic peptides corresponding to fragments of and to the entire sequence of vasoactive intestinal peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 70:382, 1973.
27. Buchan, A. M. J., Polak, J. M., Sullivan, S., Bloom, S. R., Brown, M. and Pearse, A.G.E.: Neurotensin in the gut. In: *The gut hormones* Bloom, S. R. (Ed.) pp. 544. Edinburgh: Churchill Livingstone.

28. Carraway, R. and Leeman, S. E.: Characterization of radioimmunoassayable neurotensin in the rat. *Journal of Biological Chemistry*, 251: 7045, 1976.
29. Brown, J. C. and Dryburgh, R. J.: A gastric inhibitory peptide. The complete amino acid sequence. *Canadian Journal of Biochemistry*, 49:867, 1971.
30. Harper, A. A., Hood, A. J. C., Mushens, J. and Smy, J. R.: Inhibition of external pancreatic secretion by extracts of ileal and colonic mucosa. *Gut*, 15: 825, 1974.
31. Dolva, O., Hanssen, K. F., Stadaas, J. and Berstad, A.: Thyrotropin releasing hormone inhibits the pentagastrin stimulated gastric secretion and gastric motility in man. *S. J. of Gast.*, 13:49, 1978.
32. McDonald, T. J., Nilsson, G., Vagne, M., Bloom, S. R., Chatei, M. and Mutt, V.: Purification of a porcine intestinal peptide with bombesin-like properties. *S. J. of Gast.*, 13:119, 1978.
33. Brown, J. C., Cook, M. A. and Dryburgh, J. R.: Motilin, a gastric motor activity stimulating polypeptide: Final purification, amino acid composition and C-terminal residues. *Gastroenterology*, 62: 401, 1972.
34. Levin, S., Goldberg, M., Pehlevanian, M. and Adachi, R.: Nutrient independent incretin: secretion from the isolated perfused rat intestine and from human intestine. *S. J. of Gast.*, 13:114, 1978.
35. Mutt, V. and Jorpes, J. E.: Hormonal polypeptides of the upper intestine. *Biochemical J.*, 125: 57, 1971.
36. Polak, J. M., Sullivan, S. N., Bloom, S. R., Facer, P. and Pearse, A. G. E.: Enkephalin-like immunoreactivity in the human gastrointestinal tract. *Lancet*, 1:972, 1977.
37. Schally, A. V., Dupont, A., Arimura, A., Redding, T. W., Nishi, N., Linthicum, G. L. and Schlesinger, D. H.: Isolation and structure of growth hormone-release inhibiting hormone (somatostatin) from porcine hypothalamy. *Biochemistry*, 15:509, 1976.
38. Unger, R. H., Ketterer, H. and Eisentraut, A. M.: Distribution of radioimmunoassayable glucagon in gastrointestinal tissues. *Metabolism*, 15:865, 1966.
39. Arimura, A., Sato, H., Dupont, A., Nishi, N. and Schally, A. V.: Somatostatin: abundance of immunoreactive hormone in rat stomach and pancreas. *Science*, 189: 1007, 1975.
40. Bloom, S. R.: Somatostatin and the gut. *Gastroenterology*, 75: 145, 1978.
41. Bryant, M. G., Bloom, S. R., Polak, J. M., Albuquerque, R. H., Modlin, I. and Pearse, A. G. E.: Possible dual role for VIP gastrointestinal hormone and neurotransmitter substance. *Lancet*, 1: 991, 1976.
42. Bentley, P. H., Kennner, G. W. and Sheppard, R. C.: Structures of human gastrins I and II. *Nature*, 209: 583, 1966.
43. Chang, R., Glaser, C. B. and Adelson, J. W.: Structural studies on chymodenin, a hormone-like gastrointestinal polypeptide related to GIP and glucagon. *S. J. of Gast.*, 13:36, 1978.
44. Adelson, J. W., Rothman, S. A.: Selective pancreatic enzyme secretion due to a new peptide called chymodenin. *Science*. 183:1087, 1974.
45. Samols, E., Tyler, J., Megyesi, C., et. al: Immunochemical glucagon in human pancreas, gut and plasma. *Lancet*, 2:727, 1966.
46. Eisentraut, A. M., Ohneda, A., Parada, E., et al.: Immunologic discrimination between pancreatic glucagon and enteric glucagon-like immunoreactivity (GLI) in tissues and plasma. *Diabetes (suppl. 1)*, 17:321, 1968.
47. Amin, A. H., Crawford, T. B. B. and Gaddum, J. H.: The distribution of substance P and 5-HT in the central nervous system. *J. of Phys.*, 126:596, 1954.
48. Goodman, I., Hiatt, R. B.: Coherin: a new peptide of the bovine neurohypophysis with activity on gastrointestinal motility. *Science*, 178:419, 1972.
49. Gray, J. S., Wiczzerowski, E., Ivy, A. C.: Inhibition by extracts of normal male urine. *Science*, 89:489, 1939.
50. Lin, T. M., Chance, R. E., Evans, D. C.: Stimulatory and inhibitory actions of a bovine pancreatic peptide (BPP) on gastric and pancreatic secretions of dogs. *Gastroenterology*, 64:865, 1973.

51. Mc Farland, R. J.: Gastrointestinal hormones and disease of the gastrointestinal tract. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 8:2, 1979.
52. Kaplan, E. L., Tager, H. S., Klementsitsch, and Lagocki, R.: The calcium elevating peptide from the pancreas. *S. J. of Gast.*, 13: (Suppl) 49, 1976.
53. Youngs, G.: Hormonal control of pancreatic endocrine and exocrine secretion. *Gut*, 13: 154, 1972.
54. Sum, P. T., Preshaw, R. M.: Intraduodenal glucose infusion and pancreatic secretion in man. *Lancet*, 2:340, 1967.
55. Boyns, D. R., Jarrett, R. J., Keen, H.: Intestinal hormones and plasma insulin. *Lancet*, 1:409, 1974.
56. Tatémoto, K. and Mutt, V.: Chemical determination of gastrointestinal hormones. *S. J. of Gast.*, 13: (Suppl) 181, 1978.
57. Pansu, D., Bosshard, A., Vagne, M. and Mutt, V.: A fraction isolated from porcine upper small intestine inducing the absorption of water and sodium in duodenum of rats. *S. J. of Gast.*, 13:(Suppl) 139, 1978.
58. Mutt, V. and Jorpes, J. E.: Hormonal polypeptides of the upper intestine. *Biochemical Journal*, 125:57, 1971.
59. Straus, E.: Adelantos recientes en el conocimiento de las hormonas gastrointestinales. *Clin. Med. de Norteamérica*, 1:21, 1978.
60. Buchan, A. M. and Polak, J. M.: The classification of human gastroenteropancreatic endocrine cells. *Inv. Cell. Pathol.*, 3:1, 51, 1980.
61. Welbourn, R. B., Pearse, A.G.E., Polak, J. M., Bloom, S. R. and Joffe, S. N.: Células APUD en el tubo digestivo en salud y enfermedad. *Clin. Med. de Norteamérica*, 1:1357, 1974.
62. Hansky, J.: Aspectos clínicos de la fisiología de la gastrina. *Clin. Med. de Norteamérica*, 1:1216, 1974.
63. Bloom, S. R. and Polak, J. M.: Motilin and Neurotensin. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 8:401, 1979.
64. Iseberg, J. I.: Gastric secretory testing. In: Sleisenger, M. H. and Fortran, J. S. (Eds.) *Gastrointestinal diseases, Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia, W. B. Saunders Co. 536, 1973.
65. Iseberg, J. I.: Peptic ulcer: medical therapy. In: Beeson, P. B., Mc Dermott, W, and Wyn-gaarden, J. B. (Eds): *Textbook of Medicine*. Philadelphia. W. B. Saunders, Co., 1513, 1979.
66. Ouyang, A., and Cohen, S.: Effects of hormones on gastrointestinal motility. *The Med. Clin of North Am.*, 65: 1111, 1981.
67. Thompson, J. C.: The stomach and duodenum. In: *Textbook of Surgery*. Sabinston (Ed) 12th. I. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 896, 1981.
68. Rudick, J. and Janowitz, H. D.: Fisiología del estómago En: Bockus, H. L. (Ed): *Gastroenterología I 3a Ed.* Cap 20, 424, 1980.
69. Thomas, J. E. y Pincus, I. J.: Fisiología del Páncreas. En: Bockus, H. L. (Ed): *Gastroenterología I 3a. Ed.* Cap 134, 987, 1980.
70. García San Miguel, J.: Tubo digestivo. Gastroenterología; En: Ferreras, V. (Ed.): *Medicina Interna I.* : 26, 1980.
71. Watson, D. W. y Sodeman Jr., W. A.: Intestino delgado. En: Sodeman (Ed.): *Fisiopatología Clínica*. 5a Ed. Interamericana Ed. México: 26:697, 1978.
72. Kirsner, J. B.: Estómago. En Sodeman (Ed.): *Fisiopatología Clínica*. 5a Ed. Interamericana Ed. México. 25:675, 1978.
73. Baxter, J. D. and Mc Ledd, K. M.: Molecular Basis for hormone action. In: *Metabolic Control and Diseases*. Bondy, P. K. and Rosemberg, L. E. (Eds.). Chap. 4:103, 8 Ed., W. B. Saunders Co. Philadelphia. 1980.
75. Weichert, R. F.: The neural ectodermal origin of the peptide-secreting endocrine glands. *Am. J. of Med.*, 49:232, 1970.
76. Walsh, J. H. and Grossman, M. I.: Gastrin. *New Eng. J. Med.*, 202:1324, 1975.

77. Grossman, M. I. and Konturek, S. J.: Inhibition of acid secretion in dog by metiamide a histamine antagonist acting on H2 receptors. *Gastroenterology*, 66:517, 1974.
78. Barreras, R. F.: Calcium and gastric secretion. *Gastroenterology*, 64:1168, 1973.
79. Grube, D. and Forssmann, W. G.: Morphology and function of the enteroendocrine cells. *Horm. Met. Res.*, 11:589, 1979.
80. Jorpes, J. E. and Mutt, V.: The preparation of secretin *Biochem. J.*, 52:328, 1952.
81. Gregory, R. A. and Tracy, H. J.: The preparation and properties of gastrin. *J. Physiol.*, 156: 523, 1961.
82. Boyns, D. R., Jarrett, R. T., and Keen, H.: Intestinal hormones and plasma insulin. *Lancet*, I:409, 1966.
83. Varas, M. J.: Control hormonal de la motilidad gastrointestinal. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digestivo*, 11:519, 1978.
84. Walsh, J. H.: Cholecystokinin—octapeptide like immunoreactivity in human plasma. *Gastroenterology*, 82:438, 1982.
85. Scarpello, J. H.: The intestinal phase of pancreatic polypeptide release. *Gastroenterology*, 82:406, 1982.
86. Takahashi, I.: Comparison of gallbladder contractions induced by motilin and cholecystokinin in dogs. *Gastroenterology*, 82: 419, 1982.
87. Rayford, P. L., Miller, T. A. and Thompson, J. C.: Secretin cholecystokinin and newer gastrointestinal hormones. *New Eng. J. Med.*, 294:1093, 1976.
88. Bloom, S. R., Polak, J. M and Pearse, A.G.E.: Vasoactive intestinal peptide and watery—diarrhea syndrome. *Lancet*, 2:14, 1973.
89. Buffa, R.: Immunohistochemical identification of the Cholecystokinin cell in the intestinal mucosa. *Gastroenterology*, 70:528, 1976.
90. Uddman, R.: Peptidergic (VIP) innervation of the oesophagus. *Gastroenterology*, 75:5, 1978.
91. Johnson, L. R.: The tropic action of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology*, 70:278, 1976.
92. Konturek, S. J.: Inhibition of pancreatic secretion by enkephalin and morphine in dogs. *Gastroenterology*, 74: 851, 1978.
93. Ganda, O. P.: Somatostatinoma—a somatostatin—containing tumor of the endocrine pancreas. *New Eng. J. Med.*, 296:963, 1977.
94. Chayvialle, J. A.: Somatostatin in mucosa of stomach and duodenum in gastroduodenal disease. *Gastroenterology*, 75:13, 1978.
95. Varas, M. J.: Síndrome del Somatostatinoma. *Med. Clin.*, 78:246, 1982.
96. Creutzfeldt, W., Feurle, G., and Ketterer, H.: Effect of gastrointestinal hormones on insulin and glucagon secretion. *New. Eng. J. Med.*, 282: 1139, 1970.
97. Mc Guigan, J. E.: Antibodies to the carboxy-terminal tetrapeptide of gastrin. *Gastroenterology*, 55: 697, 1967.
98. Brown, J. C., Coock, M. A. and Dryburgh, J. R.: Motilin: a gastric motor activity stimulating polypeptide: final purification, amino acid composition and c-terminal residues. *Gastroenterology*, 62:401, 1972.
99. Johnson, L. R.: Control of gastric secretion: no room for histamine? *Gastroenterology*, 61: 106, 1971.
100. Heding, L. G.: Radioimmunological determination of pancreatic and gut glucagon in plasma. *Diabetologia*, 7:10, 1971.
101. Low—Beer, I.: Gut—hormone profile. *Lancet*, I:1100, 1978.
102. Jorpes, J. E.: Memorial lecture: The isolation and chemistry of secretin and cholecystokinin. *Gastroenterology*, 55:157, 1968.
103. Henry, R. W.: Secretin: A new role for an old hormone. *Lancet*, I:202, 1975.
104. Polak, J. M., Bloom, S. R., Hobs, S., et al: Distribution of a bombesin—like peptide in human gastrointestinal tract. *Lancet*, I:1109, 1976.

105. Li, C. H. and Chung, D.: Primary structure of human beta-lipoprotein. *Nature*, 260:622, 1976.
106. Mroz, E. A. and Leeman, S. E.: Substance P. *Vit. Horm.*, 35:209, 1979.
107. Lin, M. T.: Posible relación de los receptores de gastrina e histamina con la secreción de ácido clorhídrico gástrico. *Clin. Med. de Norteamérica*, 1:1247, 1974.
108. Daniel, E. E.: Peptidergic nerves in the gut. *Gastroenterology*, 75:142, 1978.
109. Gregory, R. A.: Memorial lecture: The isolation and chemistry of gastrin. *Gastroenterology*, 51:953, 1966.
110. Boden, G., Essa, N., and Owen, D. E.: Effects of intraduodenal amino acids, fatty acids and sugars on secretin concentrations. *Gastroenterology*, 68:722, 1975.