

## سلولهای مشتق از سستیغ عصبی یا سیستم عصبی ترشحی

### (The APUD cells or the Neurosecretory System)

دکتر رضا سلطانی نسب

- ۴- وجود نجره‌های حاوی گروه‌های کربوکسیل.
  - ۵- دارا بودن استراژها مانند کلین استراز.
  - ۶- داشتن گلیسروفسفات دهیدروژناز.
  - ۷- قابلیت شناسایی با ایمونو هیستوشیمی مانند تست‌های فلورسانس و پراکسیداز. سلولهای APUD در هر جای بدن که باشند دارای ویژگیهای الکترون میکروسکوپی مشابه هستند.
- اهم این خصوصیات عبارتند از:
- ۱- وجود مقدار زیادی رتیکولوم اندوپلاسمیک ظریف بصورت وزیکولهای متعدد.
  - ۲- کمبود رتیکولوم اندوپلاسمیک خشن یا گرانولر.
  - ۳- داشتن ریبوزومهای آزاد به مقدار فراوان.
  - ۴- وجود میتوکوندریهای متراکم.
  - ۵- داشتن میتوکوندریهای که با فیکزاسیون از بین میروند.
  - ۶- داشتن وزیکولهای ترشحی چسبیده به غشاء سلولی با محتویات اسمفیلیک.
  - ۷- اندازه متوسط وزیکولهای ترشحی. این سلولها بین ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی میکرون است.
- از بین این ویژگیها، خاصیت ششم یعنی شکل، حجم و طرز توزیع وزیکولهای ترشحی از همه ثابت تر بوده برای تعیین هویت این سلولها مهم است.
- بنظر میرسد که وجود تعداد زیادی گرانول یا وزیکول ترشحی و مثبت بودن شدید تستهای ایمونوفلورسانس، مشخص انباشتگی پلی پپتید می باشد و فقدان یا کمبود این وزیکولها با ترشح فعال این سلولها تطبیق می نماید.
- در ابتدا Pearse و همکارانش ۸ نوع سلول APUD را به ترتیب زیر گزارش نمودند:

سلولهایی که از دولبه ناودان عصبی (Neural crest) یاستیغ عصبی در دوره جنینی سرچشمه میگیرند، همه قادرند که اسیدهای آمینه و یا پپتیدهای را از خون بگیرند، دکربوکسیله کنند و بصورت آمین‌های هورمونی به خون برگردانند؛ روی همین اصل دکتر Pearse که یک هیستوشیمیست انگلیسی است نام Amine Precursor Uptake And Decarboxylation cells یا به اختصار APUD system به این سلولها داده است.

این سلولها در هفته سوم زندگی جنینی از سستیغ عصبی شروع به مهاجرت کرده و در داخل مزودرم، مسبرهای کم و بیش طولانی پیموده در هیپوفیز قدامی، گردن، مدیاستن ریه‌ها، لوله گوارش، قسمت مرکزی غدد فوق کلیوی، عقده‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک، عقده‌های اسپینال و دستگاه تناسلی مستقر میشوند و وظیفه ترشحی و تحریکی خود را انجام میدهند. تعداد زیادی از این سلولها نیز در طول رشته‌های عصبی حرکت کرده به پوست میرسند و در داخل طبقه بازال اپی‌درم جایگزین گردیده ملانوسیت‌ها را بوجود می‌آورند که مولد ملانین پوست میباشد. بنا بر این سلولهای مشتق از سستیغ عصبی یک سیستم بسیار وسیع تحریکی و ترشحی در بدن بوجود می‌آورند که بنام Neurosecretory System نامیده میشود.

سلولهای APUD یا صحیح‌تر بگوئیم سلولهای Neurosecretory دارای هفت خاصیت هیستوشیمیکی میباشد که سه خاصیت اول برای تمام این سلولها ثابت میباشد.

این خواص بترتیب عبارتند از:

- ۱- دارا بودن آمین‌های فلوروزن مانند کاتکولامین و سروتونین.
- ۲- جذب مواد سازنده آمین‌ها مانند دوپاوترپتوفان.
- ۳- وجود آنزیم دکربوکسیلاز.

- ۱- سلولهای کرومافین غددفوق کلیوی که آدرنالین ترشح میکنند .
  - ۲- سلولهای کرومافین غددفوق کلیوی که نورآدرنالین میسازند .
  - ۳- ماستوسیتها (Mast cells) .
  - ۴- سلولهای ترشح کننده ACTH در هیپوفیز قدامی .
  - ۵- سلولهای ترشح کننده MSH در هیپوفیز قدامی .
  - ۶- سلولهای بتای جزایر لوزالمعده .
  - ۷- سلولهای پارافولیکولر تیروئید (C.Cells) .
  - ۸- سلولهای آنتروکرومافین روده .
- ولیکن تاکنون ۲۴ نوع سلول APUD شناخته شده که به دو گروه تقسیم میشوند :
- گروه اول سلولهایی که وجود پلی پپتیدهای هورمونی در آنها ثابت شده است .
- گروه دوم سلولهایی که هنوز وجود پلی پپتید هورمونی در آنها ثابت نشده ولیکن مشخص شده است ، که بعضی از این سلولها آمین ترشح میکنند و مسلماً دیربازود وجود پلی پپتید هورمونی نیز در آنها ثابت خواهد شد . در **تابلوی شماره (۱)** سلولهای گروه اول پلی پپتیدمر بوطه مشخص شده است .

### تابلوی شماره (۱)

پلی پپتید مترشحه	نوع سلول و عضو مربوطه	ردیف
انسولین	سلولهای بتای جزائر لانگرهانس	۱
گلوکاگون	سلولهای آلفای جزائر لانگرهانس	۲
گاسترین	سلولهای دلتای جزائر لانگرهانس	۳
گاسترین	سلولهای G مخاط معده	۴
آنتروگلوکاگون	سلولهای شبه آلفا در مخاط معده و روده	۵
سکرتین	سلولهای S مخاط روده باریک	۶
GIP	سلولهای شبه دلتای مخاط روده کوچک	۷
Motilin	سلولهای آرژانتافین	۸
VIP	سلولهای شبه دلتای روده بزرگ	۹
ACTH	سلولهای C هیپوفیز قدامی	۱۰
MSH	سلولهای M هیپوفیز قدامی	۱۱
کالسی تونین	سلولهای C تیروئید	۱۲

سلولهای گروه دوم بر طبق تابلوی شماره (۲) می باشد.

## تابلوی شماره (۲)

ردیف	نوع سلول	آمین مترشحه	پلمی پپتید
۱	سلولهای D مخاط معده	—	—
۲	سلولهای آرژانتافین مخاط معده	۵ هیدروکسی تریپتامین	—
۳	سلولهای آرژانتافین روده بزرگ	۵ هیدروکسی تریپتامین	—
۴	سلولهای I مخاط روده	—	کلیستو کینین و پانکراتوزیمین
۵	سلولهای اجسام کاروتید	کانکولامین و ۵ هیدروکسی تریپتامین	—
۶	ملانوسیتها	—	ACTH ?
۷	سلولهای کرومافین قسمت مرکزی سورنال	آدرنالین و نورآدرنالین	—
۸	سلولهای P ریه	—	VLP ?
۹	سلول U راههای ادراری تناسلی	—	اورگاسترون

تحقیقات هیستوشیمی نشان داده است که سلولهای APUD از نظر ساختمانی و شیمیایی به سلولهای گانگلیونی و نورسیتها شباهت دارند. در جنین شناسی تجربی ثابت شده است که سلولهای Neural crest دارای خصوصیات APUD هستند و نیز ثابت شده است که این سلولها در هفته های سوم تا پنجم دوره جنینی از دلبه ناودان عصبی مهاجرت کرده از یک طرف به مخاط لوله گوارش و دستگاه تنفس رسیده در بین سلولهای مخاطی مستقر میشوند؛ و از طرف دیگر در عقده های شوکی، عقده های سمپاتیک اجسام کاروتید و مرکز غدد فوق کلیوی جایگزین میگردند.

تعداد زیادی از این سلولها نیز بطرف اپیدرم رفته در طبقه بازال اپیدرم جای میگیرند و ملانوسیتها را تشکیل میدهند. بعضی از سلولهای دسته اخیر مهاجرت ناکامل کرد، به اپیدرم نمی رسد بلکه در داخل درم باقی میمانند و سلولهای خال را بوجود میآورند. سلولهای ستیغ عصبی در اول آمین های ناقل جریان عصبی را میساختند ولیکن بتدریج تکامل یافته و اینک میتوانند آمین های پیچیده تری درست کنند که اثری هورمونی داشته باشد.

تاکنون منشأ Neural Crest سلولهای زیر ثابت

شده است:

- ۱- سلولهای سمپاتیک.
- ۲- سلولهای مرکز سورنال.
- ۳- ملانوسیتها.
- ۴- سلولهای اجسام کاروتید.

۵- سلولهای C تیروئید.

۶- سلولهای M و C هیپوفیز قدامی.

۷- سلولهای G و EC معده و روده.

۸- سلولهای جزائر لانگرهانس.

۹- سلولهای P ریه.

۱۰- سلولهای U دستگاه ادراری تناسلی.

باید دانست که سلولهای پارا تیروئید و تعداد زیادی از سلولهای هیپوفیز قدامی و همچنین سلولهای هورمون ساز جفت با Neural Crest ارتباطی نداشته و خصوصیات سلولهای APUD را ندارند.

سلولهای APUD از نظر فونکسیون، بر روی سلولهای هم نوع خود در بعضی موارد اثر تقویتی و تحریکی داشته و در برخی جاها اثر مخالف دارند. مثلاً کالسی تونین سلولهای G معده و D لوزالمعده را تحریک کرده و ترشح گاسترین را تشدید میکند، در حالیکه سلولهای آلفا و بتای جزائر لوزالمعده که مجاور هم قرار دارند اثری ضدیکدیگر دارند؛ بدین معنی که اولی گلو کالگون ترشح میکند و دومی انسولین.

### THE APUDOMAS

تمام آدنوماها و کارسینوماهایی را که از سلولهای APUD سرچشمه گرفته اند میتوان Apudoma نامید، بنابراین سرطان: مدولاری تیروئید، تومور کارسینوئید، تومورهای جزائر لوزالمعده، فتو کروموسیتوم سرطان Oat-cell ریه، تومور جسم کاروتید و تومورهای بازوفیل هیپوفیز قدامی و ملانوماهای بدخیم همه Apudoma هستند.

مخاطاروده ، هیپرپلازی رشته‌های عصبی وسلولهای گانگلیونی را نشان دهد .

### راههای تشخیصی Apudomas

تومورهای سیستم Neurosecretary رامیتوان بطرق زیر تشخیص داد .

- ۱- بررسی بالینی سندرمهای ارتوآندوکراین ویا پارآندوکراین وعلائم حاصله ازشرح این تومورها .
- ۲- اندازه گیری مقدار آمینها وپلیپتیدهای حاصله از تومور درخون وریدی .

- ۳- تجزیه تومور وتعیین مقدار هورمونهای مربوطه .
- ۴- آزمایشهای هیستوپاتولوژیک شامل : مورفولوژی معمولی والکترون میکروسکپی ، هیستوشیمی وایمونوفلورسانت .

### علائم هیستوپاتولوژیک Apudomas

اغلب تومورهای APUD منظره هیستولوژیک مشابه داشته درمقاطع میکروسکوپیک منظره ارگانوئید دارند . بدینمعنی که سلولها ، کم و بیش مشابه یکدیگر بوده وبصورت دسته‌های کوچک وبزرگ پهلوئی هم قرار گرفته اند . این دسته‌های سلولی که بوسیله بافت همبند والیاف کلاژن ازهم جدا شده اند ، ممکن است جزیره مانند باشد ویابشکل طنابهای سلولی جلوه کنند . اغلب این توده‌های سلولی باکاپیلرها ارتباط نزدیک دارند . در بسیاری از مقاطع هیستولوژیک ، سلولهای جزایر لوزالمعده باسلولهای تومور کارسینوئید ومدولاری کارسینوما تیروئید شباهت کامل دارند . این شباهت نیز مؤید منشاء مشترک این تومورهاست .

تقریباً تمام Apudomas سلولهای ظاهراً خوش خیم دارند واندکس میتوتیک در آنها پائین است .

رشد وبیشرفت اغلب این تومورها کداست وبیمارمیتلاباین تومورها ممکن است بین ۱۰ تا ۳۰ سال ویا بیشتر زندگی کند ؛ باوجوداین بعضی ازاین نئوپلاسمها نسوج اطراف را موردتهاجم قرار داده ومتاستازمیدهند . اینگونه تومورها باستی بدخیم تلقی شوند ( چه منظره هیستولوژیک ، یکنواخت ومعصوم باشد و چه آناپلاستیک وناچور ) .

برای رنگ آمیزی سلولهای APUD علاوه بررنگهای هماتوکسیلین ائوزین از رنگ آمیزیهای نقره و Lead Hematoxylin استفاده میکنند .

انکوباسیون بافت تازه بااسیدآمینته L-DOPA وسپس بکاربردن تکنیک-

Formaldehyde Induced Fluorescent ( FIF ) یک راکسیون مثبت قوی میدهد که بنام APUD-FIF مشهور شده است .

بااینکه یک سلول APUD طبیعی را میتوان ازروی گرانولهای آن ( الکترون میکروسکوپی ) از سلول APUD طبیعی دیگر بازشناخت ، درتومورهای حاصله ازاین سلولها این کار مشکل ویاغیرممکن است . بدینمعنی که گرانولهای سلولهای Insulinoma ممکن است شبیه گرانولهای طبیعی سلولهای بتا باشد ، ولیکن اغلب بین شکل این گرانولها تفاوت کلی وجود

این تومورها را میتوان بر حسب ماده‌ای که بیشتر ترشح میکنند نامگذاری کرد مثلاً کلماتی مانند:

Calcitoninoma = Gastrinoma = Insulinoma = Glucagonoma = Corticotropinoma را بکاربرد . فایده این نامگذاری این است که با ذکر نوع تومور فونکسیون ترشحی آن نیز مشخص میگردد . درائر Apudomas ویادرنتیجه هیپرپلازی سلولهای APUD سندرمهای آندوکرینی بوجود می‌آیند که این سندرونها یا Orthoendocrine هستند ویا Paraendocrine .

درسندرمهای ارتوآندوکراین Apudoma هورمون یا پلیپتید مربوط بخود را بیش از حد ترشح میکند . مثلاً ، تومورسلولهای بتای جزایر لوزالمعده انسولین وتومورسلولهای آلفا گلوکاگون وتومورسلولهای دلتا ، گاسترین ترشح میکنند و سرطان مدولرتیروئید Calcitonin میسازد ولیکن درسندرمهای پارآندوکراین Apudoma ، علاوه برهورمون مربوطه ویابجای هورمون مربوطه هورمونی میسازد که مربوط به Apudoma دیگر است . مثلاً فتو کرموسیتوم سرطان مدولاری تیروئید تومور کارسینوئید وتومورهای جزایر لوزالمعده علاوه برهورمونهای آدرنالین ، کالسی تونین ، سروتونین وانسولین ACTH نیز میسازند ؛ ویا سرطان Oat cell وملانوم بدخیم ACTH ترشح میکنند .

بدین ترتیب ثابت میشود که اولاً این تومورها باهم قرابت داشته واین قرابت بعلت منشاء مشترک آنهاست ، زیرا سلول اولیه Neural crest است که پتانسیل ساختن هر گونه پلیپتید هورمونی را دارد . تومورهای سلولهای APUD مانند هر نئوپلاسم دیگر ممکن است موادی غیراختصاصی نیز ترشح کنند . مهمترین این مواد عبارتند از :

پروستاگلاندین ، هیستامین واریتروپوئیتین .

بعضی از Apudomas قسمتی از اختلالات مولتی گلاندولر هستند یعنی این تومورها یا در گروه یک دومی MEA قرار میگیرند . درگروه یک MEA که بنام سندرم Vomer نامیده میشود یک Islet cell tumor - که ممکن است ارتوآندوکراین ویا پارآندوکراین باشد - بایک تومور هیپوفیز قدامی وهیپرپاراتیروئیدسم دیده میشود ؛ درگروه ۲ MEA که سندرم Sipple را بوجود میآورد ، بگمدولاری کارسینوما تیروئید بافتو کرموسیتوم سورنال وهیپرپاراتیروئیدسم همراه است . بعلاوه درگروه ۲ نورینوماها ویانوروفیبروماهای مخاطی جلدی جلب توجه میکنند . دراین سندرم ممکن است بجای نوروفیبروماهای واضح هیپرپلازی بافت عصبی دردیواره لوله گوارش دیده شود ویا گانگلیو نوروماهای متعدد لوله گوارش اولین علامت بیماری باشند ؛ بدین معنی که قبل ازپیدایش تومور تیروئیدوسورنال ، نورینوماها ، نوروفیبروماها ویانگلیو نوروماهای جدار لوله گوارش دیده شوند . ونیز درمبتلابان به سندرم Sipple که تومورهای عصبی مخاطی جلدی واضحی ندارند ، ممکن است بیوسی مخاط وزیر

دارد . همینطور گرانولهای Argentaffinoma و Gastrinoma با گرانولهای سلولهای اصلی چندان شباهتی ندارند . و نیز ممکن است که گرانولهای يك سلول نئوپلاستیک APUD شباهت به گرانولهای مولد انسولین داشته باشند ؛ در حالیکه سلول ACTH ترشح کند و یا اصلا هورمونی ترشح نکند بعضی Apudomas با اینکه مقدار زیادی هورمون ترشح میکنند ممکن است مدتها علائم بالینی بوجود نیآورند ( مثلا Calcitoninoma ) . بطور کلی با مطالعات میکروسکوپ الکترونیک از روی شکل گرانولها تعداد و تراکم آنها ، میتوان به تشخیص Apudoma کمک کرد ولیکن نوع تومور و سلول منشأ تومور را با این وسیله نمیتوان مشخص نمود . با تکنیکهای ایمونوفلورسانت میتوان نوع پلی پپتید گرانولها را شناخت و یا بعبارت دیگر مشخص کرد که سلول چه نوع ترشحی دارد ولیکن باز نمیتوان گفت که منشأ تومور چه سلولی بوده است .

البته با توأم کردن علائم بالینی ، لوکالیزاسیون تومور و آزمایشهای هیستولوژیک و هیستوشیمیک ، هم میتوان به منشأ تومور پی برد و هم فونکسیون آن دو کرین آنرا شناخت .

#### REFERENCES

- 1 — Bloom, S.R., Polak, J.M., and Pearse, A.G.E.: Vasoactive intestinal peptide and watery — diarrhea syndrome. *Lancet*, 2:14-16, 1973.
- 2 — Cady Blake: Changing concepts in malignant melanoma; the *Med. Cl. N. Am.* P. 301 March 1973.
- 3 — Carney J.A. et al. Alimentary tract ganglioneuromatosis type 2 b multiple endocrine adenomatosis. *New Eng. J. Med.* 295: 1287 — 1291, 1976.
- 4 — Ganguli, P.C. Polak, J.M. Pearse, A.G.E., et al.: Antral G cell hyperplasia in peptic ulcer.
- 5 — Gonuz uria, A. and Pazianos, A.G: Syndromes resulting from ectopic hormone producing tumors: *The Med. Cl. N. AM.* P, 631 March 1973.
- 6 — Pearse, A.G., and Polak, J.N.: Neural crest origin of endocrine polypeptide (APUD) cells of gastrointestinal tract and pancreas, *Gut*, 12: Page 783 Oct. 1971.
- 7 — Meissner W.A. and Warren. S: Tumors of thyroid.
- 8 — Patten B.M. *Foundations of embryology*: Mcgrow — Hill New York. 1968.
- 9 — Welbourn, R.B.; pearse, A.G. E.; Polak, G.M. and Jaffe, S.N.: The APUD cells of the alimentary tract in health and disease: *The Med. Cl. of N.P.* 1359 Nov. 1974.