

A DIFFERENCIÁLÓDÁS ÉS DEDIFFERENCIÁLÓDÁS A SZERKEZET ÉS MŰKÖDÉS TÜKRÉBEN

TÖRŐ IMRE, r. tag

A különböző sejtek és szövetek fejlődésében és átalakulásaiban lejátszódó alapjelenségek kérdése különösképpen az érdeklődés központjában áll. Indokolja ezt az, hogy ezek a jelenségek képezik alapját a hisztogenezisnek, a regenerációnak, a sebgyógyulásnak, a metapláziának és egyéb kóros szöveti átalakulásoknak, sőt a daganatok keletkezésének, növekedésének, szerkezeti átalakulásainak is. Ez alapjelenségek között is különös érdeklődésre tarthat számot az a probléma, hogy egy szövettípus, vagy ami ugyanaz, ezen belül az egyes sejtek képesek-e a fejlődés bizonyos fokát elérve, ismét a fejlődés korábbi szakaszába visszamenni és ezáltal ébrényi pluripotenciájukat visszaszerezni, vagy nem. Ez a kérdés azért is érdekes, mert egyrészt ez a probléma a sejt- és szövetszételődés kérdésével azonos, másrészt pedig e kérdésnek nagy jelentősége van a fejlődés fogalmának a tisztázásában is.

Az egyéni fejlődésben a szerveződés igen korai időszakában a felszaporodó sejtek *három csíralemezre* csoportosulnak, az ektodermára, az entodermára és a mesodermára. A sejtek tehát elkülönülnek, differenciálódnak egymástól. E csíralemezek közül az ekto- és entoderma mindig hámszerűen, a mesoderma részben hám, részben hálózatszerűen helyezkedik el, elindítva ezáltal nemcsak az alaki, hanem a funkcionális differenciálódást is. A külső felszínt borító ektoderma, a szíken elhelyezkedő entoderma és a kettő között levő mesoderma egyaránt más-más milióban él és fejlődik, más és más lesz a fejlődés alatt az őket körülvevő anyag fizikokémiai összetétele, ami a sejtekben az alaki differenciáció mellett megindít egy *kemodifferenciálódást* is. Ez a kemodifferenciáció a protoplazma belsejében a sejt differenciálódásához vezet, ami determinálni fogja a sejt anyagcseréjét, s ezáltal további sorsát is. A kemodifferenciálódást hisztodifferenciálódás követi, s tulajdonképpen az ezáltal láthatóvá vált struktúra mutatja meg a lefolyt kémiai differenciálódás eredményét.

A kemodifferenciáció megállapítására még nem állanak korlátlanul rendelkezésünkre mikrometódusok, s annak lefolyására még csak a megtörtént hisztodifferenciáció megállapítása után következtethetünk. A további fejlődés során a differenciálódás továbbhalad, s a szervtelepek kifejlődésével mind jobban és jobban beszűkülnek az egyes szervtelepek sejtjeinek a lehetőségei, s a determi-

náció mind nagyobb és nagyobb különbségeket hoz létre a különböző primitív szervek sejtjeinek szerkezetében. Ez arra utal, hogy ezekben a továbbdifferenciálódó és helyenként mindjobban specializálódó sejtekben a speciális kemo-differenciációs folyamatok következtében különböző anyagcseretípusok alakulnak ki. Ennek lehetőségét az biztosítja, hogy a fejlődő szervezet összes sejt-csoportjai törvényszerűen más és más milióbe kerülnek. A determinációs folyamatok közben kialakult kemo- és hisztosztuktúra tehát minden sejtnak a környezettel lefolytatott és folytonosan változó kölcsönös anyagcseréjében nyer kifejezést.

Mit jelent ez a funkció szempontjából? Azt jelenti-e, hogy a sejt számára egyetlen működési lehetőség a szerkezetükben megváltozhatatlanul determinált funkció? Vagy pedig azt jelenti, hogy a sejtekben megvan az életfunkciók minden formájára a képesség, de csak időlegesen magára öltött struktúrának megfelelő funkció manifesztálódik?

Minél kevésbé differenciált kémiai és szerkezeti tekintetben a sejt, annál inkább képzelhető el a lazább, tágabb determináltság. ZAVARZIN szerint a differenciálódás dacára a szövetekben mindig marad a kiinduló differenciálatlan anyagból, ami a szövet állandó csíraanyaga, s amely közvetlenül a szövet embrionális telepéből származik. Ez a nem differenciált elemek tartaléka. Ebből több-kevesebb marad meg az egyes sejtekben. A fejlődésben lejátszódó sorozatos differenciálódás, a szövetek egymásutáni determinációja megváltoztatja az anyagcserét, s a különböző szervcsoportok, szervtelepek, anyagcseretípusához vezet. Ez a különböző anyagcseretípus mikroszkópiailag megállapítható különböző szöveti struktúrák kialakulását eredményezi.

A korai embryogenesis részletei sokkal jobban ki vannak dolgozva, mint a későbbi fejlődés kérdései, pedig a későbbi fejlődés kérdései is ugyanilyen fontosak, hiszen a későbbi stádiumokban alakul ki a funkció és a különösen fontos reintegráció azon folyamata, amelyet funkcionális adaptációnak lehet nevezni.

Éppen ezért sokkal nehezebb annak a kérdésnek a vizsgálata, hogy több-kevesebb fejlett szervezet szövetei a determináltság milyen fokát érték el. Megkapta-e minden egyes sejt a maga visszavonhatatlan jellemző és egyedüli rendeltetését, vagy pedig az adott körülmények között mutatkozó funkció nem az egyedüli? Vajon, ha megváltoztatjuk a környezetet, s ezáltal megváltoztatjuk a kemo-, illetőleg a hisztodifferenciáció útját, s ezáltal a sejt anyagcseréjét, megváltozik-e a sejt funkciós képessége? Képesek-e a sejtek megszerzett differenciáltságukat elveszteni, majd az eredetitől eltérő fejlődési irányt felvenni?

Ezeket a kérdéseket legjobban a szövettenyésztés technikájával vizsgálhatjuk. Bármilyen szervet ültetünk is ki tenyészetbe, az ott szöveteire bomlik, az összes szövETFÉLÉSÉGEK leegyszerűsödnek, a szervek dezorganizálódnak. A tenyészet körülményei között az explantátumban számos változás történik. A magasabbrendű szervezetek sejtjei igen karakterisztikus morfológiai szerkezettel rendelkeznek, de sok jellegzetességük a tenyészetben eltűnik. Akik a sejtek és

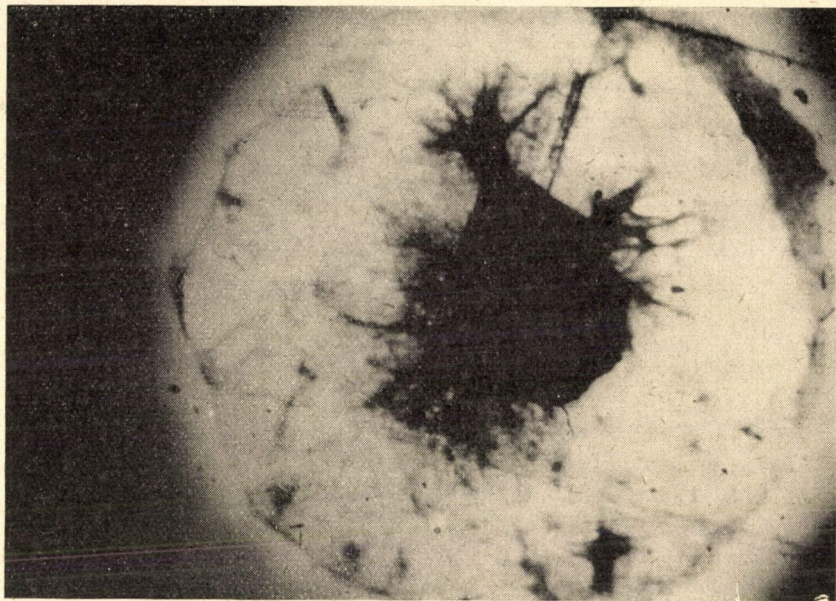
szövetek meghatározásánál a hangsúlyt a merev morfológiai szervezetre tették, igen meglepődtek, amikor olyan szabályosan és tömötten felépített szövet, mint a hámszövet, szövettényészetben laza szerkezet formájában jelent meg, sőt ebből egyes hámsejtek izolálódhattak is, s mint különálló sejtek élhettek tovább. Mindenki meg tudja különböztetni valamely mirigy hámját a mellékvése sejteitől. De sohasem tudja ezt megtenni, ha izolált sejtekről van szó. A májtenyészetben pl. az egyes májsejtek izolálódhatnak, amikor megváltozik ezeknek az alakja, de táplálkozási igénye is. A tenyészet feltételei között a táplálkozási viszonyok mások, mint a szervezetben, s ez eredményezi, hogy a sejteken változások folynak le, s a sejt megváltoztathatja alakját is. A tenyészet úgy fogható fel, mint egy primitív szervezet, amelyben a kiültetett szerv szerkezeti egysége megbomlik, a szövetek külön-külön kezdenek nőni az adott körülményekhez történő különböző igényeik által megszabott lehetőségeik szerint, reguláris szerveződés nélkül.

Szövettényészetben a szerkezet fokozatos leegyszerűsítése folyik le. Míg az ébrényi fejlődés megindulásakor a három említett csíralemezből indul el a fejlődés, úgy a tenyésztés alkalmával a szervezet különböző szervei és szövetei a tenyészetben is háromféle szövetre redukálódnak, ún. 1. szorosan egymáshoz simuló hámsejtek epithelocyták, 2. lazán összefüggő mesenchymasejtek mechanocyták és 3. szabad amoeboid mozgású sejtek, amoebocytákra. Ez már visszatérés a primitív formához. Meg kell jegyeznünk, hogy ugyanezt a jelenséget mutatják a kóros szövetek is a tenyészetben. A carcinomás szövetek hámszerűleg, a sarkoma sejtei mint mechanocyták, a leukémiás, illetőleg kereksejtes sarkomás szövetek mint amoebocyták nőnek. Ez a három alapvető sejtfeleség az a három forma, amelyekből a különböző szervek és ezek szövettényészetei is felépülnek. A tenyészetben kapott ezen fenti primitív formák nem azonosak a csíralemezekkel, mert hám mind a három csíralemezből keletkezhet és az amoebocyták sem csak mesenchymából származhatnak. Ezen három szöveti forma az evolúció korai időszakában, már a szivacsokban is elkülönült, a felszínen a hám jelent meg, míg a belső sejtek fibroblastszerű scleroblastokat produkáltak, s az amoebocyták itt mint ivari sejtek jelentek meg.

A fenti ezen primitív formák szerinti szöveti elkülönülés már a szerveződés korai stádiumában megvan. Ez arra mutat, hogy ez a jelenség, az organizáció igen korai szakaszában fellépő differenciálódás, a szerveződés alapjelenségének tekinthető, amelyet a szövetek minden körülmények között megőriznek. Míg a blastula csak epithelocytákból áll, igen korán jelentkezik egy eddig ismeretlen tényező, minek következtében a felszínről a sejtek bevándorolnak a mélybe s kialakítják a mechanocytákat, illetve amoebocytákat, amelyeknek most már eltérő igényeik vannak. Megmutatkozik ez az alapsajátosság az ún. tiszta tenyészetekben.

A tenyészetekben különvált szövetekből tiszta tenyészeteket készíthetünk, amelyek homogének, egyforma sejtekből állanak és mint tiszta epithelocytá-

mechanocyta vagy amoebocyta tenyészetek tenyészthetők tovább. Ezek előállítása sorozatos átültetések útján történik, miközben a jobban proliferáló szövet fogja lassanként a képet uralni, míg végül csak egyfajta sejtből látszik állani az egész tenyészet. Ennek elősegítésére több methodikai fogás van. A hámtenyészetek lemez alakjában, a fibroblastok radiaer irányú fűszerű növekedés formájában, az amoebocyták pedig szétszórt izolált sejtek formájában nőnek. Nem kívánok jelenleg ezeknek a tenyésztéséről írni, csak arra szeretnék rá-



1. ábra. Tiszta tüdőhám-tenyészet. Egy hetes tenyészet 10 napos csirkeembryo tüdejéből. Csirkeplasma + thyrode 10%-os embryokivonata aa keveréke, mint táptalaj. Maximov-tenyészet. Vashaematoxylin festés

mutatni, hogy a komplikált felépítésű szervekből e technikával sikerül egyszerű, homogén összetételű szöveteket előállítani, amelyek szerveződést nem mutatnak. E fokon a szövetek és sejtek morfológiailag nem különböztethetők meg származásukat illetőleg. A tüdő fibroblast ugyanúgy néz ki, mint a vese vagy a szívből kitenyésztett tiszta tenyészet, a tüdő hámja (1. ábra) ugyanúgy néz ki, mintha bélből vagy uterusból történt volna a kitenyésztése. A régi hisztológusok éppen ezért fogadták csalódással a szövettenyésztést, mivel a sejtek üvegben elvesztik eredeti morfológiájukat és nem osztályozhatók a megszokott formában. A sejtek uniformizálódnak, éppen azokat a tulajdonságaikat veszítik el, amelyek őket jellemezték és amelyeket a differenciálódás alatt nyertek, más szóval dedifferenciálódtak. A porcejtek mobilizálódnak, kikúsznak a szövetből, a porcra jellemző

alapállományból kikerülnek, s mint közönséges fibroblastok elvesztik jellegzetességüket. A többrétegű laphám, csillószőrös hengerhám, urothel és mesothel egyaránt egyrétegben növe palisád szerkezetet mutat. Eltűnnek a belső protoplazma jellegzetességű fibrillumok, granulomok. Az izom elveszti myofibrillumait, az idegsejt neurofibrillumait. Az alaki és szerkezeti különbség még inkább elmosódik a mesenchymális elemek között, amennyiben az életbenmaradó sejtek lassanként mind fibroblast alakot vesznek fel vagy azért, mert a fibroblastok szaporodása gyorsabb és túlszárnyal minden más sejtet, vagy azért, mert a különböző sejtek érett granulocyták, lymphocyták, elpusztulnak, eltűnnek.

Minél gyorsabban nő egy tenyészet, annál gyorsabban következik be a dezorganizáció, a morfológiai dedifferenciálódás. A sejtproliferáció és differenciáció incompatibilis jelenségek. Mindazok a tényezők, amelyek elősegítik a szövetszaporodást, elősegítik a dezorganizációt, a dedifferenciálódást. A dedifferenciáció alkalmával a sejtek elvesztik szerkezeti jellegzetességüket és funkcionális aktivitásukat. Azok a tényezők, amelyek gátolják a sejtek oszlását, gátolják a dedifferenciálódást, sőt megindítják a differenciálódást.

Minden egyensúlyzavar a sejt fiziológiás életében végeredményben a sejtek protoplazmáját reorganizációra készíti, aminek következtében a sejt képes lesz új életfeltételekhez alkalmazkodni. A sejt pl. valamilyen táptalajon élve és szaporodva lassanként a médiumot bomlástermékeivel alkalmatlanná teszi a mitosiskeltéshez, ami miatt a sejt proliferációja lassanként megáll, a sejt differenciálódása, átalakulása ezzel szemben azonban megindul. Az átalakult, differenciálódott sejt az adott médiumhoz alkalmazkodik, s a sejtszaporodás ismét lehetővé válik.

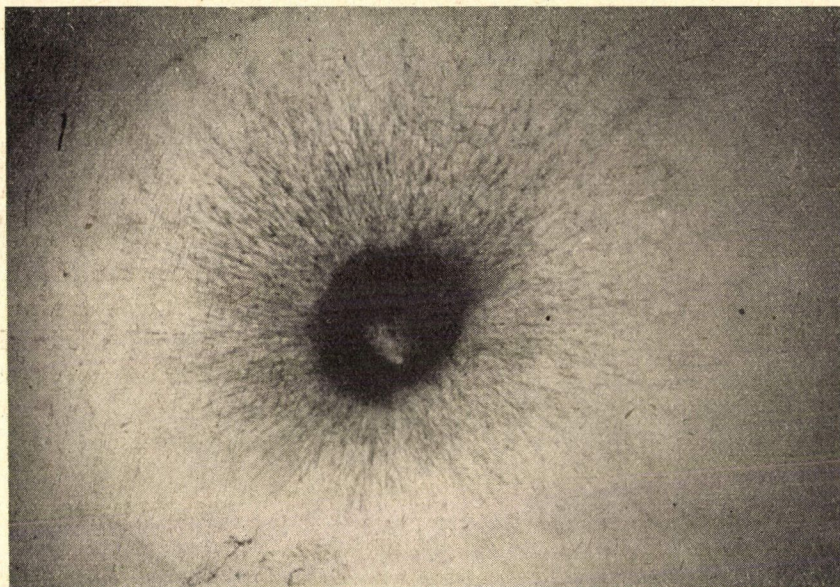
Csirke scleraporcából kitenyésztett tiszta fibroblastkultúra széli részében találjuk a homogén, oszló aktív mozgó sejteket, míg a tenyészet centrumában megindul a porcképződés a differenciálódás (2. ábra). Nem kedvező feltételek, pl. oxigénhiány, szintén elindíthat differenciálódást *in vitro*, pl. az iris hámja tenyészetben szarusodást mutathat, amelyet a szervezetben sohasem tesz. Olyan szövet, amely a szervezetben nem képez porcot, tenyészetben képezhet.

A dedifferenciálódást tehát a proliferáció foka határozza meg. Számos különböző sejtípus képes tenyészetben olyan képességeket realizálni, melyek a szervezetben nem voltak meg benne. Nem voltak meg akkor, amikor a szervezetben determináló faktorok hatása alatt állott. Miután a differenciálódást előidéző tényező kisebb a tenyészetben és nagyobb az organizmusban és fordítva, a dedifferenciálódást előidéző tényező, a proliferáció nagyobb a tenyészetben, mint az organizmusban, érthető, hogy a tenyészet abban különbözik a szervezettől, hogy az előbbi egy nyílt, ez utóbbi pedig egy zárt rendszer (FISCHER).

Az elmondottak alapján világosan kitűnik, hogy a környezet megváltoztatásával megváltoztathatjuk a sejtek chemodifferenciációját, az anyagcseréjét, aminek következtében ez a sejt vagy szövet strukturális változásaihoz vezet.

A struktúra változása együttjár a funkció változásával. Kérdés tehát, hogy ez a tenyészetben látható morfológiai dedifferenciálódás együttjár-e a sejt karakterisztikus képességeinek a megváltozásával? A morfológiai dedifferenciálódás együttjár-e funkcionális dedifferenciálódással? Ez tulajdonképpen az a kérdés, amely a sejt karakterváltozásának a kérdése, s amely a gyakorlat szempontjából a legfontosabb.

GASSUL és ERDMANN feltették, hogy a sejt heterológ közegben elveszti fehérjespecifikus karakterét és transzplantálhatóvá válik. A tenyészetben levő



2. ábra. Tiszta sclera fibroblast tenyészet. Egy hónapos tenyészet, 10 napos csirkeembryo sclerájából. Csirkeplasma + thyrode 10%-os embryokivonat aa keveréke, mint táptalaj. Maximov-tenyészet, haematoxylin-eosin festés

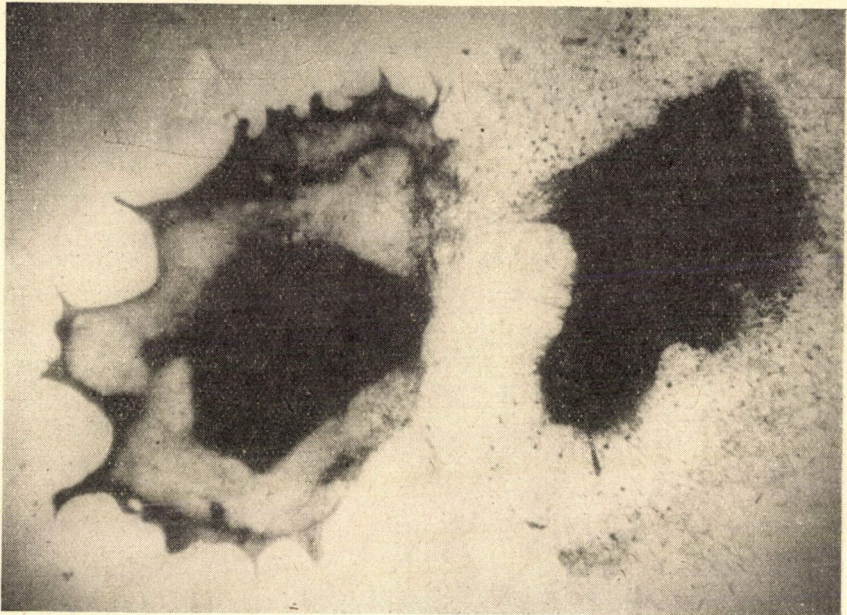
sejt ugyanis fel tudja használni az idegen fehérjét, s hosszú ideig tenyészik. Bár az eddigi tapasztalat azt mutatja, hogy a táptalaj karaktere nem változtatja meg a tenyészet sejtjeinek fehérjekarakterét, a kérdés immunbiológiai részleteiben még nincs kivizsgálva. A táptalaj jellegétől függetlenül a tenyészet sejtjeiben karakterizálva marad az ember, nyúl, patkány stb. jelleg kémiai, serológiai és fiziológiai viszonylatban, mégis a különböző sejtek különbözőképpen válogatnak a különböző eredetű táptalajban. Mindezek a különbségek nem a rövid idejű, hanem a tartós tenyésztésnél jönnek ki. Ismeretes pl., hogy a nyúlplazma, illetve savó, mérgező hatású. Általános az a felfogás, hogy az idősebb állatok vére mitosist gátló anyagokat tartalmaz, s ezért kevésbé alkalmas szövettenyészetek táptalajául, s hiányzik belőle egyszersmind a mitosist serkentő anyag.

Különböző mesenchyma-származású sejtek tenyészetben bár nem különíthetők el morfológiailag egymástól, mégis bizonyos anyagcsere, illetőleg szövet-fiziológiai szempontból különbséget mutatnak. A porcból készített fibroblast-tenyészet növekedése ugyanolyan táptalajon nagyobb, mint a szívfibroblastoké (FISCHER). 20% embryokivonatot tartalmazó táptalajon már fordított a helyzet. Az osteoblastok és chondroblastok növekedési optimuma 15% embryokivonatot tartalmazó táptalaj esetében van. Négy fibroblast sejtípus: 1. osteoblast, 2. chondroblast, 3. izomfibroblast és 4. szívfibroblast, bár morfológiailag egyformák, mégis fundamentális különbségekkel rendelkeznek. Az osteoblastok anyagcséréje a leukocytákhoz hasonló. A leukocyták abban is különböznek más szöveti sejtektől, hogy egyedül szérumban is tudnak élni és más szövetek növekedését elősegítő trephonokat termelnek. Anyagcseretípusbeli különbség mutatkozik az osteoblast és a szívfibroblast között is, amennyiben az osteoblast élni tud tisztán plazma médiumban, ami viszont a szívfibroblast továbbtenyésztésére nem elég. A sejteket tehát nemcsak morfológiai, hanem más szempontokból is lehetne osztályozni. Gondoljunk csak arra, hogy a monocyták endothelsejteké tudnak átalakulni és viszont, hogy a pericyták, a histiocyták, fibroblastok, fibrocyták, retikulumsejtek, közvetlenül vagy közvetve a kötőszövet állandóan dinamikus változó viszonyainak megfelelően egymásba átalakulhatnak. Az átalakulás minden bizonnyal nemcsak morfológiai, hanem élettani, anyagcserebeli, tehát funkcionális is. Különböző vitalis festékek segítségével a kötőszöveti sejtek mobilizációjával, pl. gyulladásoknál kísérletileg képesek vagyunk az anyagcsere változtatását és így ezzel együtt a sejtek chemo-, illetve histodifferenciálódását előidézni. A tenyészetekben látható sejtek nem egyformák, bár alakilag egyformának látszanak.

Kétségtelen, hogy a szervek *in vitro* bekövetkező dezorganizációjánál, s a fokozatosan kialakuló tiszta tenyészetek esetében a morfológiai dedifferenciálódás bekövetkezhetik, s feltehető, hogy ez a dedifferenciálódás nemcsak alaki, hanem fiziológiai is. A sejtek elvesztve differenciáltságuk jellegzetességét hasonlóvá válnak a differenciálódás előtti állapothoz, s ezáltal visszanyerhetik azt a sokoldalú képességüket, amellyel korábbi fejlődési stádiumban rendelkeztek. Ha ez feltehető, akkor biztosra vehető az is, hogy a megváltozott környezetben a megfiatalodott sejtek nem az a képessége manifesztálódik, ami volt, hanem a megváltozott környezeti befolyásnak a hatása alatt egy másik, a környezeti kapcsolatnak megfelelő. A differenciáltság elvesztése és a pluripotencia visszanyerése a sejtontogenesis különböző fokáig mehet vissza. A teljes dedifferenciáció, a pluripotencia teljes visszanyerése természetesen nem képzelhető el, de a primitívebb anyagcserehez, környezethez történő adaptáció a dedifferenciáció bizonyos fokát lehetővé teszi.

Fontos volna tudni, hogy azok a sejtek és szövetek, amelyek morfológiailag egyformák, származásukat illetőleg különbözőek, szerkezetileg azonosak-e? E szövetek viselkedését ugyanis sokszor csak az evolúció viszonyai világítják

meg. A mesothel pl. különbözik a mesenchyma viselkedésétől. A mesothel ugyanis az evolúcióban hám volt, de a sajátos belső körülmények miatt lassanként elvesztette elsődleges morfológiai tulajdonságait. A legprimitívebb gerinceseknél, a körszájúaknál a cölomabélés teljesen epitheljellegű. Ugyancsak a cölomabélésből származnak a *Sertoli*-sejtek és follikularis-sejtek, de a myocardium is. Ezek mind közös eredettel bírnak, s a fejlődésben fokozatosan térnek el egymástól. Bár az állati szervezetekben a történeti fejlődés során bekövetkező szöveti változások a progresszív specializálódás különböző útjain haladnak, mégis valamely

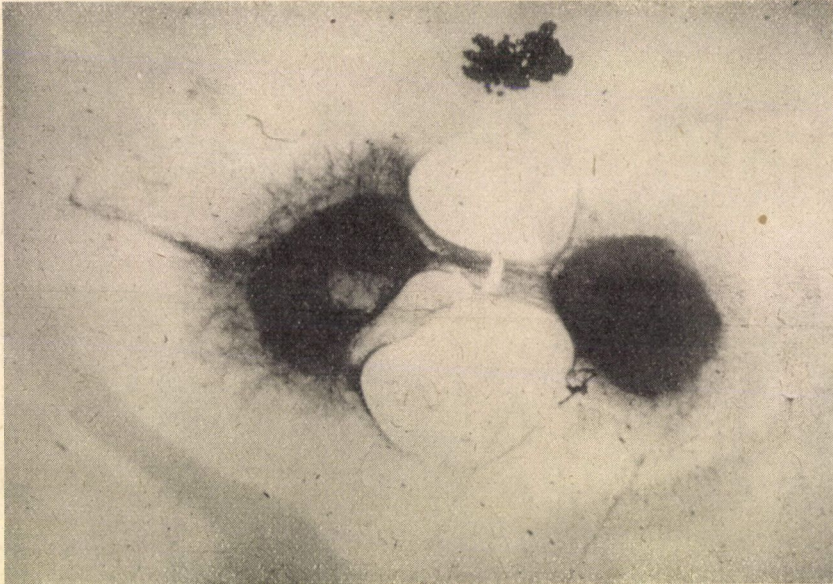


3. ábra. Hám és fibroblast társított tenyésztete. A hám 7 napos csirke embryo cornea-tenyésztetéből a fibroblast a csirkeembryo iriséből készült. Táptalaj: csirkeplasma + thyrode 10%-os csirkeembryo kivonat aa keveréke. Vashaematoxylin festés

alapvető tulajdonságukat, amely a közös eredetre utal, megtartják. Izomszövetekről és nem általában izomszövetről szoktunk beszélni, mert az izmok nem egységes forrásból származnak, s nem is viselkednek egyformán szövettenyésztetben. A mirigyek myoepithelje hámszerűen, a mesenchimalis izomzat fibroblastszerűen viselkedik, az iris izomelemei pedig glia tulajdonságokat mutatnak. Csak az izommá történő differenciálódás, a kontraktilis elemek fellépése hozta mindezeket egy csoportba, az izmok csoportjába. Miután pedig a jellegzetes elemek fellépésének oka az anyagcseretípust biztosító környezeti hatásokban van, jogos a szövet-differenciáció kérdésének a felvetése és indokolt keresni a szövetek fejlődésének azon stádiumát, azt az eljárást, amellyel lehetővé válik

a különböző szövetfeleségek differenciálódásának a megállítása, sőt a már kifejlett differenciálódási jeleknek az eltüntetése, s a környezet változtatásával az így dedifferenciálódott szövet fejlődésének megfelelő irányba történő terelése.

Ezeknek meggondolása alapján a következő kísérleti methodikát dolgoztuk ki a kérdés vizsgálatára. Tiszta tenyészeteket állítottunk elő különböző szervekből, azokat egymás mellé ültettük, társítottuk. Más kísérletben tiszta tenyészeteket különböző más tiszta tenyészetekkel társított kombinációban a szervezetbe

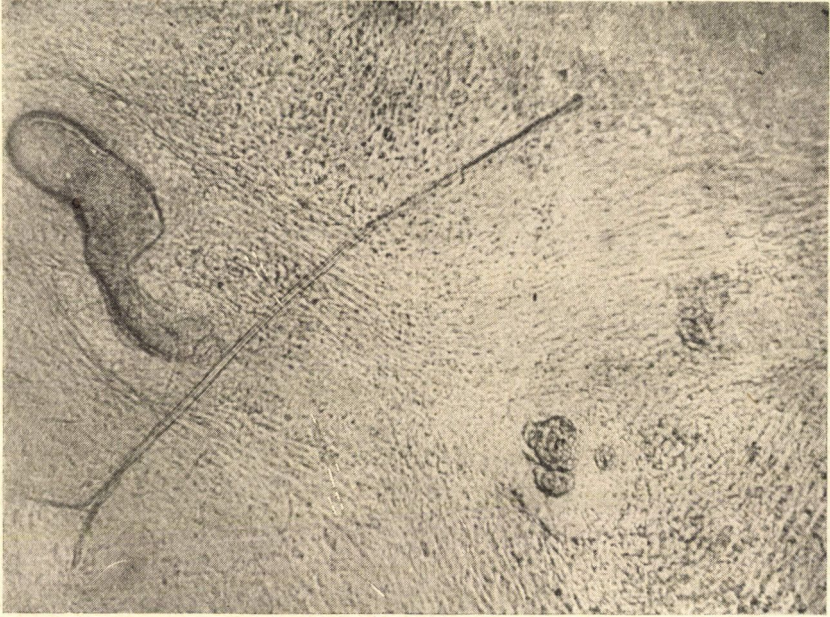


4. ábra. A hám és kötőszövet tartalmú tenyészetek egységes tenyészetében üregképződés lép fel. Mesonephros-hám és fibroblast tenyészet társítása

ültettünk, s megfigyeltük, hogy a különböző környezeti hatások alatt a tenyészetet felépítő sejtek milyen átalakulást mutatnak. Abból indultunk ki, hogy a tenyészetben nemcsak morfológiai, hanem élettani dedifferenciálódás is történik, ezért, ha a tenyészeteket a szervezetbe visszaoltjuk, a szervezetben uralkodó tényezők hatása alatt a dedifferenciálódott szövet újra differenciálódni fog. A differenciálódás eredménye lehet az, hogy a fellépő szövet teljesen a kiindulási szövetnek megfelelő formát veszi fel, mutatva, hogy a tenyészetben nem történt semmi változás, vagy pedig a tenyésztés után a szervezetbe ültetett tenyészet sejtjei a környezet hatása alatt az eredeti szövetnek megfelelő struktúrától eltérő szerkezetet vesznek fel, jelezve, hogy a dedifferenciálódás nemcsak morfológiai volt. Ez utóbbi volna a tulajdonképpeni dedifferenciálódás.

Az első kísérleti típusban a szabályosan radiaer növekvő tiszta fibroblast tenyészet mellé hámszövetet ültettünk (3. ábra). A tiszta hám és tiszta fibroblast-

tenyészetet egymásmellé ültetjük, megváltozik mindkettő növekedése. Ha veséből tenyésztett hámot és fibroblastot egymásmellé ültetve olyan képződmények, üres területek jönnek létre, amelyeket belülről hám, kívülről kötőszövet vesz körül (4. ábra). A hám a kötőszövet hatására tehát hámmal bélelt üregeket hozott létre (5. ábra). Ugyanez következik be, ha ezeket a tenyészeteket a szervezetben társítjuk azáltal, hogy a kombinált tenyészetet a szemgolyó belsejébe ültetjük. A szervezetben hámmal bélelt cysták keletkeztek! (6. ábra.)

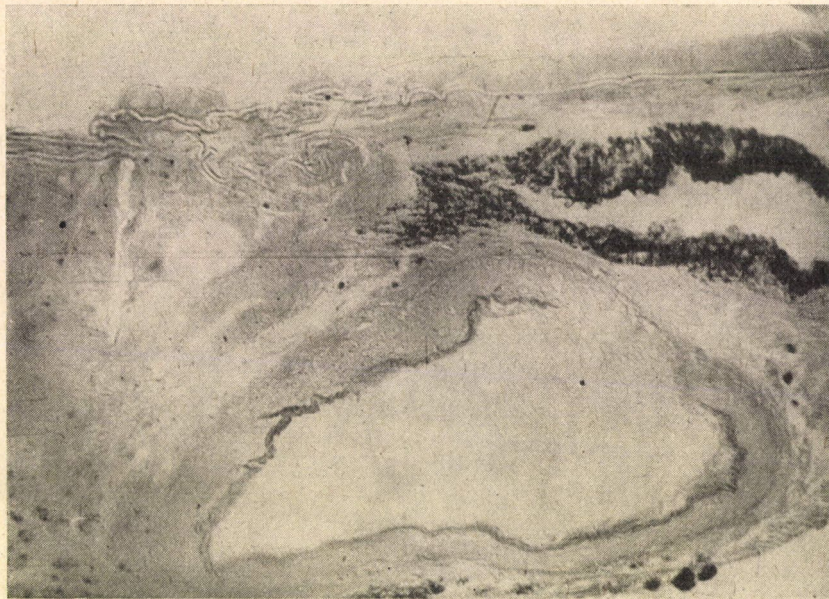


5. ábra. Nyelősőből tenyésztett hám és fibroblast tenyészetek egyesítése szövettenyészetben. Csirkeplasmát és thyrode 10%-os embryolét tartalmazó táptalajon. Jól látható a tömörült hám és a hám által orientált fibroblast növekedés. A hám belsejében jelenik meg később a lumen. Natív felvétel

Ilyen szerkezetet vesz fel az irishám tenyészete is, ha fibroblast tenyészetet ültetünk mellé. Ha irishámtenyészet oxigénhiányban nő, elszarusodást mutat. A hám tehát olyan képességeket nyer, amelyet egyébként a szervezetben sohasem mutatott. Bőralatti kötőszöveti fibroblast tenyészet porcot képes képezni szövettenyészetben megfelelő körülmények között, holott a szervezetben ezt sohasem tette volna.

Mi történt ezekben a szövetekben? A sejt differenciálódás alkalmával elvesztett potenciáját nyerte vissza, vagy új tulajdonságot nyert? Más szóval feltehető-e az, hogy a nem realizálódott képességek a differenciálódás alatt elvesztek, vagy az, hogy lappangva megmaradtak?

Ismeretes pl., hogy tüdő explantátumából többek között kapillarisok is nőnek ki a tenyészetben (7. ábra). Egy bizonyos idő múlva azonban a hajszálerek disszociálódnak az őket felépítő szövetekké, sejtekké, s a tenyészetből lassanként tiszta fibroblast tenyészet lesz. Hova lettek az endothel-sejtek, elpusztultak, vagy átalakultak dedifferenciálódtak? Ugyanígy: ha embryonális szívből tenyészetet készítünk, abból myoblastok és fibroblastok is nőnek ki egyaránt, de nem lehet megállapítani, hogy az így nyert tenyészetben a sejtek való-

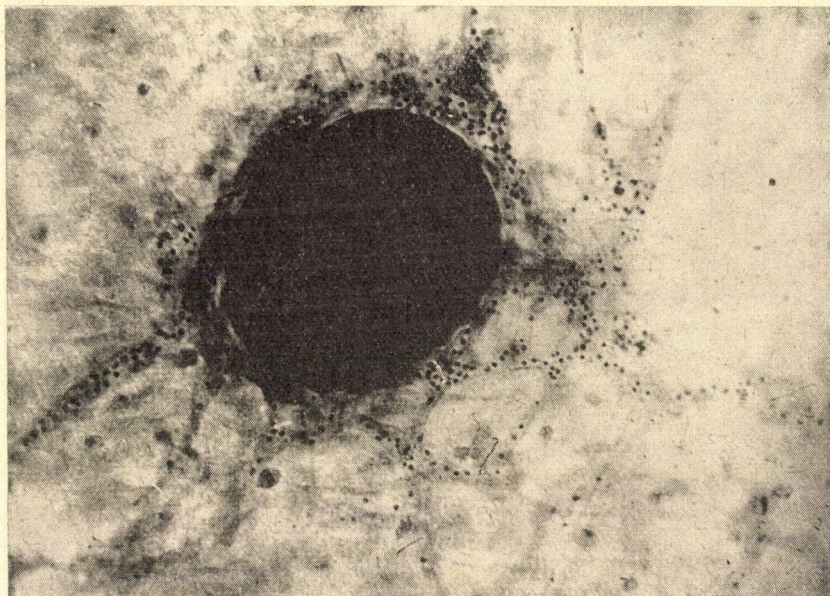


6. ábra. A csirke szemlencse belsejébe ültetett corneahám és fibroblast egy hetes tenyészete. Szarusodást mutató többretegű laphámmal bélelt tömlő képződik. Egy hét múlva a beültetés után eltávolítva. Haematoxylin-eosin festés

ban egyformák-e, amint ezt a sejtek egyforma alakja alapján ítélnénk, vagy az egyforma sejtek között különböző potenciájú sejtek húzódtak meg. E célból különböző korú csirkeembryók szívből fibroblast tenyészetet készítettünk, majd ezeket az elülső szemcsarnokba az eltávolított szemlencse helyére ültettük. 8–10 nap múlva ismét kivettük és szövettanilag megvizsgáltuk. Azt találtuk, hogy azokban a fibroblast tenyészetekben, amelyek 6 napnál fiatalabb embryoból származtak, szívizom differenciálódott. Azokban, amelyek 6–14 napos embryoszívből származtak, csak részben differenciálódik izom, másik része kötőszövetté alakul át. A 14 naposnál idősebb szív teljes egészében kötőszövetté alakul. Ebből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a tiszta fibroblast tenyészetek készítésénél nem szabad egész korai anyagból kiindulni. Másodszor arra a következtetésre jutottunk, hogy a tenyészetben elmosódnak a különbségek a myo-

blastok és a fibroblastok között, de ez csak látszólagos, mert a szervezetben ismét megnyilvánul a myoblastoknak a determináltsága és újra izommá képes differenciálódni. A dedifferenciálódás tehát csak az adott környezetben — in vitro — mutatkozik. A szervezet tényezői, amelyek általános és helyi hatásokat kifejtve más anyagcserét biztosítanak, mint az in vitro uralkodó viszonyok, manifestálásra kényszerítik az üvegben megtartott karaktert.

HARRISON szerint determináció nincs, mert minden szövetrész determináltsági állapota függ a környezeti feltételektől, a kölcsönös kapcsolatoktól. Éppen



7. ábra. 7 napos csirkeembryo tüdőtenyésztete. Egy hetes tenyészet. Táptalaj: csirkeplasma + thyrode 10%-os embryokivonat aa keveréke. Maximov-tenyészet. Giemsa festés

az a kérdés, hogy minden körülmények között igaz-e ez? A fenti kísérletek arra mutattak, hogy a szívizom determinálódik a 14. napon. Az ezután kinövő sejtek már csak fibroblastok, s a korábbi stádiumban növekvő izomsejtek a tenyésztés ellenére sem veszítették el karakterüket.

Ennek további bizonyítására régebbi kísérleteinkben tiszta hámtenyészetet és tiszta fibroblast tenyészetet állítottunk elő embryonalis bélből. A hámtenyészet a hámlémez ismert képét, a tiszta fibroblast tenyészet pedig a szokásos fibroblast tenyészet képét mutatta. A kettőt együtt beültettük a szem belsejébe a lencse helyére, ahol a két tenyészet egységes képlet formájában fejlődött tovább. Az implantátumban, amint azt a későbbi hisztológiai vizsgálat kimutatta, az történt, hogy a hám körülötte az összegömbölyödött fibroblast tenyészetet,

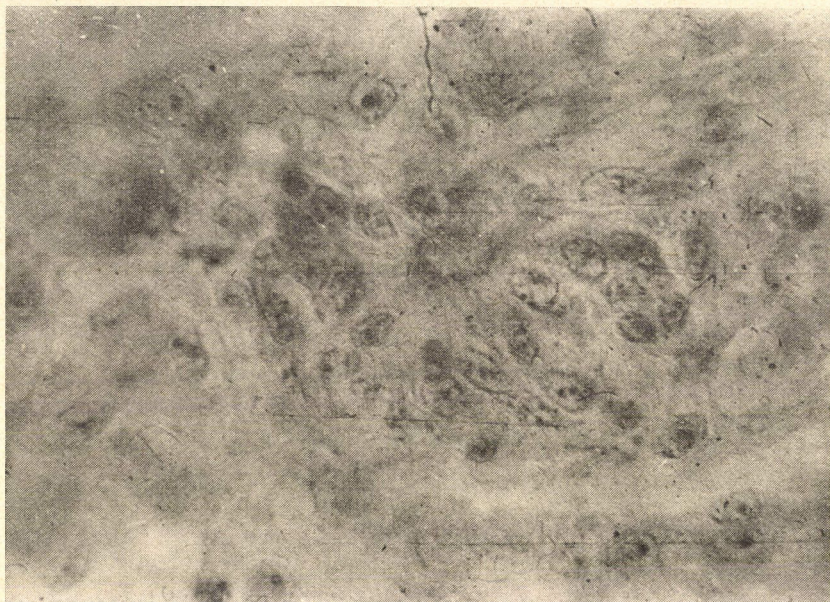
majd vályúszerűen betüremkedve később csővé zárult. Így egy olyan bélső jött létre, amelynek belső és külső felszínén egyforma hám lett, s ez a hám a bél ismert cuticulás hengerhámjának a képét mutatta, még kehelysejtek is voltak benne. A fibroblast tenyésztéssel pedig szabályos rétegződésben a bélfal mesenchymalis sejtjei bontakoztak ki haemopoetikus szigetekkel.

Ebből a kísérletről kitűnik, hogy a bélhám megtartotta bélhám karakterét. A tenyésztésben lejátszódott morfológiai dedifferenciálódás tehát nem volt fiziológiai dedifferenciálódás. A hámsejtben levő chemodeterminációt nem befolyásolta az az alaki változás, amely a tenyésztés következtében előállt, s a tenyésztésben uralkodó anyagcsereviszonyok nem változtatták meg a bélhámra jellegzetes anyagcserét. Másképpen áll azonban a helyzet a fibroblastokkal. Itt kötőszöveti vér- és izomsejtek is találhatóak, amelyek mind fibroblastsejtek alakjában voltak a tenyésztésben, s amelyek a szervezetbe oltva ismét differenciálódtak. Itt kétféle elképzelés lehetséges. Vagy az, hogy mindazon sejtféleségek determináltak fibroblastalakban megvoltak a tenyésztésben, s a szervezetben ismét felvették szokásos alakjukat, vagy dedifferenciálódás történt, a mesenchymalis sejtek visszanyerték korai pluripotenciájukat, s a bélhámszövet milióhatása, s a vele folytatott közvetlen anyagcsere következtében a bélfalat építő különböző sejtekre differenciálódtak. Megállapíthatjuk FISCHERREL, EBELINGGEL ÉS CHLOPINNAL, hogy a szövettenyésztésben tartott hám élettani értelemben a sejtek potenciáját illetően nem dedifferenciálódik, hanem korlátlanul növekszik és úgy morfológiai, mint biokémiai karakterét megtartja. Megállapíthatjuk azt is, hogy a hám a kötőszövetből kapja a szerkezetképzés indítékát, de a kötőszövet esetében másképpen van a helyzet.

Egy másik, ugyancsak régebbi kísérletben ezzel szemben azt találtuk, hogy a tenyésztésben uralkodó viszonyok mégis képesek bizonyos esetekben karakterváltozást is eredményezni. Ismeretes pl., hogy egyes kétélűeknél, ha kiirtjuk a szemlencsét, az regenerálódni fog, de nem arról a helyről, ahonnan a normális fejlődésben formálódik, hanem az iris hámjából. Megfigyelhető, hogy mielőtt a lencse eltávolítása után az új lencse regenerációja elindul, az iris hám elveszti pigment szemcséit, melyeket az embryonális differenciálódásban nyert. Az irishám dedifferenciálódik. A madarak és emlősök iris-hámja nem rendelkezik ezzel a képességgel, mert ha ezek kis darabját a kiirtott lencse helyére ültetjük, az lencsét sohasem tud képezni. Ha azonban csirkeembryo irisdarabjából előállított tiszta hámkultúrát, amelyet hosszabb ideig üvegben tenyésztettünk, az eltávolított lencse helyére implantáljuk, az implantátum sejtjeiből lencserostok képződése indul el. Ez azt jelenti, hogy a madaraknál és az emlősöknél is megvan az irishámnak a lencseképzőképessége, ez azonban a szervezetben sohasem manifesztálódik.

A tenyésztés speciális körülményei, a tenyésztésben uralkodó anyagcsereviszonyok szükségesek ahhoz, hogy a hám dedifferenciálódjon, visszanyerje ekközben pluripotenciáját, s a szem belsejébe ültetve az ott uralkodó speciális

viszonyok között, a lencse hiányában lencserostot tudjon képezni. Ez esetben tehát igenis bekövetkezett egy dedifferenciálódás nemcsak morfológiai, hanem fiziológiai funkcionális tekintetben is. 7 napos csirkeembryo agyának tenyészetében kapott neuroepithel a szemesarnokba visszaültetve megismétli azt a fejlődési folyamatot, amit a velőlemez korában már egyszer megtett. A sejtekből magas elnyúlt stereociliás hengersejtekkel bélelt cső jött létre, egy új, de a korai szerkezetnek megfelelő velőcső (8. ábra).

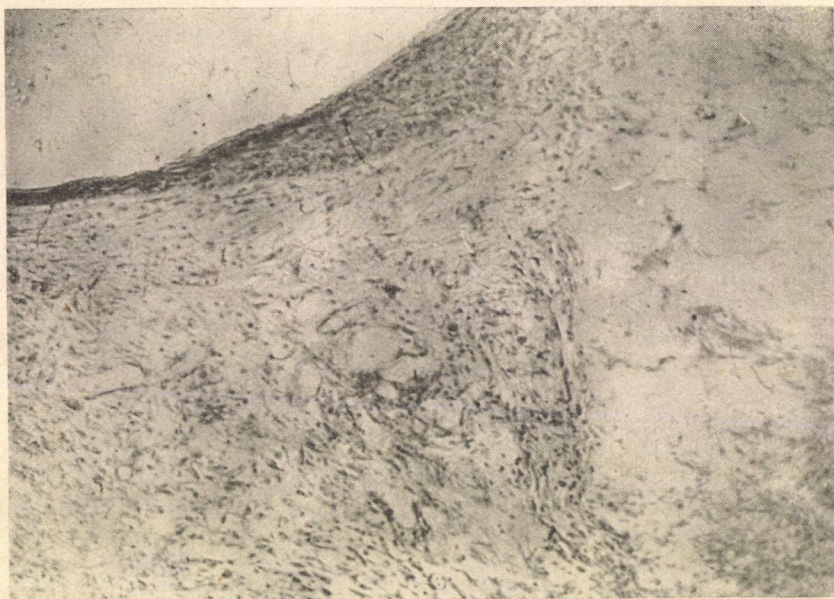


8. ábra. 7 napos csirkeembryo agytenyészetéből kapott neuroepithel, a csirke elülső szemesarnokába ültetve, 6 nap múlva velőcsőszerű képződményt hozott létre. Jól látható a hosszúra nyúlt stereociliás sejtek által körülvevett lumen. Methylenkék-festés

Ha a tenyészetben uralkodó viszonyok egyes mesenchymalis szöveteknél, sőt egyes háموknál is képesek dedifferenciálódást elindítani, úgy nem lehet lehetetlennek tartani azt sem, hogy a szervezetben fellépő rendkívüli viszonyok között szintén szerepet játszik a dedifferenciálódás.

Vegyük pl. a regeneráció jelenségét. A kísérleti deffektusokat követő regenerációban megindul egyrészt a sejtek szaporodása, mint a tenyészetben, s ezt a sejtproliferációt megelőzi egy dedifferenciálódás, amelyben a sejtek éppen úgy elvesztik jellegzetességüket, mint tenyészetben. A hám mindegyik fajtája egy éppen olyan ellapult réteg formájában kúszik a seb felszínére (9. ábra), mint amilyen formában a tenyészetben látjuk, az izomelemből myoblastok válnak le, amelyek nem különíthetők el a fibroblastoktól, az átvágott kapillarisok ugyanazon dezorganizációt mutatják, amilyent a tenyészetben észleltünk,

az ellapult, kevésbé mozgó fibrocyták behúzza nyúlványaikat mobilizálódnak, s a sejtek ismét ugyanolyan nukleinsavgazdagságot mutatnak, mint az embryonális korban, ami valószínűvé teszi, hogy nemcsak egy morfológiai, hanem egy kémiai dedifferenciálódás is bekövetkezik. A regenerációs blastémát, amely így a megszorodott és a sebszélek szövetéből bevándorló sejtekből áll, feltehető, hogy tulajdonképpen a régi sejtek építik fel. A fibrocyták fibrocytát, a histiocyták histiocytát, az izomelemek izomelemeket, a vérsejtek vérsejteket, az



9. ábra. Patkánybőr-sebgyógyulás. A bőr differenciált hámja ellapult egy rétegre elvékonyult hámlemez formájában nő a sebet kitöltő pörk helyére. Methylzöld-pyronin festés

endothelsejtek endothelsejteket képeznek. Feltehető az is, hogy mindezeknek megfelelő rezervsejtek vannak a szövetekben változó alakban, de determinált képességekkel, s ennek manifesztációját a sebzéssel kapcsolatos fizikai és kémiai tényezők indítják el. Feltehető végül, hogy a regenerációs blastéma azáltal keletkezik, hogy a sebdeffektus szélén levő sejtek mielőtt proliferálódnának, vagy mobilizálódnának, dedifferenciálódnak, pluripotenciájukat visszanyerik, s ebből a pluripotens, alakilag a tiszta tenyészetekhez hasonlóan homogén sejt-tömegeből indul el újra a differenciálódás, a környezet által nyújtott fizikai és anyagcserefeltételeknek megfelelően.

Egy kifejlett götte lábából eltávolították az összes csontot, majd a végtag distális részét levágták. Az így kialakított végtagcsontokban a csontképződés a regenerátum legperifériásabb részében indult meg, kétségtelenné téve, hogy a csontregenerátum nem származhatott a régi csontból. A blastéma kétféle

módon származhatott. Vagy a vér vitte oda a blastéma sejtjeit, vagy ott helyben keletkezett. Az előbbi feltétel bebizonyosodott, hogy nem állja meg a helyét, csak a második eset lehetséges. Ebben az esetben pedig a környezet sejtjeinek is két lehetősége van, és pedig: vagy a környezet sejtjei dedifferenciálódnak, feladják speciális karakterüket és egy primitív kondícióba térnek vissza, s ugyanekkor visszanyerik korábbi potenciájukat. A másik lehetőség pedig, hogy a blastémát rezervsejtek képezik, olyan sejtek, amelyek megálltak a fejlődés alsó fokán, nem differenciálódtak, s elvegyültek a differenciált sejtek közé s bennük a fejlődés alatt nem realizált képességek lappangva megmaradtak.

Általánosan elfogadott, hogy a blastémában indifferens sejtek szerepelnek, de eltérők a vélemények, hogy ezek rezervsejtek formájában, vagy funkcionáló sejtek dedifferenciálódása útján jöttek-e létre? Itt a kérdés már a regeneráció kérdésébe torkollik, amivel természetesen itt nem foglalkozhatom, de a fent elmondottak alapján azt hiszem jogos azt következtetni, hogy általános szabályt e tekintetben nem áll módunkban felállítani. Vegyük tekintetbe a következőket: egyes kagylóknál a regenerációs képesség olyan magas, hogy egy kis kopoltyúrekeszből az egész állat regenerálódhat. Egyesek szerint ez bizonyítja legjobban, hogy a fenti kopoltyúdarabka sejtjei először dedifferenciálódtak, s azután egy harmonikus differenciálódás lépett fel, amely az új szervezetet és különböző szöveteit létrehozta. Vitális-festéssel mások arra a következtetésre jutottak, hogy a regeneráció itt is differenciálatlan rezervsejtekből történik. Ezeket a rezervsejteket viszont nem sikerült megtalálni. Csak utalni szeretnék a már említett lencseregenerációra az irishámból. Hol lehet ott rezervsejtet találni? Felmerül a kérdés, hogy egy regenerációs blastémát lehet-e összehasonlítani egy embryonalis szervdarabbal? Inkább hasonlítanám a blastémát egy olyan szövettenyészethez, amelyben a különböző tiszta tenyészetek többszörös társításban nőnek. Vannak kísérletek, amelyek azt igazolják, hogy a blastéma sejtjei aequipotensek. Ha ugyanis a götte levágott végtagja helyén növe regenerátumból, amely képes egy egész végtagot létrehozni, kisebb vagy nagyobb darabot levágunk, az ott maradt részből is egész végtag fejlődik. De akkor is egész végtag fog fejlődni, ha a regenerátumhoz mondjuk egy farkregenerátum darabkáját ültetjük hozzá. A regenerációban is szerepel az, hogy a gyors sejtoszlások gátolják a differenciálódást és ezalatt az idő alatt a környezeti hatások eltéríthetik a fejlődés irányát. Kétéltűek farkregenerátuma az amputált végtag helyére ültetve egy bizonyos ideig végtagszerű képletet képez. JAKOVLEVA a gyíkok regenerációját vizsgálva megállapította, hogy nem lehet semmiféle specifikus morfológiailag elkülöníthető cambiális sejtet találni. A blastéma regenerációs sejtjei morfológiailag differenciált sejtek átalakulása útján jönnek létre. Magam is egyetértek ezzel a megállapítással, ami más szóval kifejezve azt jelenti, hogy nincsenek morfológiailag specifikus rezervsejtek, hanem a blastéma egyrészt differenciált sejtekből, másrészt az oszlásképes dedifferenciált sejtekből tevődik össze. Így értékelem pl. a különböző sebekben (bőrben, uterusban) képződő porc- és csontszigeteket is.

Az említett neuroepithellel kapcsolatos kísérletben, de a többi említett kísérletben sem az evolúció visszapergetéséről van szó, hanem arról, hogy az élőanyag plaszticitása és a környezettel kapcsolatos anyagcseréje létre tud hozni olyan szerkezeti változásokat, amelyek a funkció megváltoztatását is magukkal hozzák. Ez nincs ellentétben, hanem teljesen fedi a fejlődés fogalmát.

A sejtek anyagcseréjének a megváltozása a szervezetben lejátszódó szöveti folyamatok kapcsán létre tud hozni strukturált dedifferenciálódást annak a kémiai dedifferenciálódásnak a következtében, amit a táplálkozás megváltozása és az ezzel kapcsolatos adaptáció eredményez. Ennek lehetőségét a szövetek genezise biztosítja. Az ontogenezis korai stádiumaiban az anyagcsere plasztikus, könnyen megváltoztatható, viszont a későbbi stádiumokban fokozatosan állandósult jellegű és nehezebben változtatható meg. Ahogyan a differenciálódásnak különböző fokozatai vannak, úgy különböző fokozatai lehetnek a dedifferenciálódásnak is. Vizsgálunk kellene tehát részletesebben a különböző korú szövetek különböző anyagcsereigényeit, hogy a kérdésre pontosabb választ tudjunk adni. Bizonyos szövetkategóriákon belül lehetséges dedifferenciálódás, azontúl nem. Nincs kikísérletezve, hogy melyek ezek a kategóriák.

MOSCONA több munkájából ismeretes az az eljárás, amelynek segítségével izolált sejtek szuszpenzióját részben homogén, részben kevert összetételben tenyésztani lehet. Ez a metódus további fejlesztéssel remélhetővé teszi azt, hogy az organizációnak a kérdésében a dedifferenciálódás problémáját pontosabb eljárásokkal kutathassuk.

Véleményem szerint csakis a dedifferenciálódás felvételével lehet magyarázni a metaplázia fellépését, bizonyos teratomák keletkezését is. A sejtek és szövetek pontosabb anyagcserekutatása mindinkább követelően merül fel, de mindinkább jobban és jobban lehetővé is válik. A szubmikroszkópos szerkezet kutatása, a hisztokémia kvalitatív és kvantitatív lehetőségei közelebb fognak vinni az ép és kóros fejlődés kutatásának lehetőségéhez, s alapot fognak nyújtani az orvosi gyógyítási tevékenységnek olyan területre történő kiterjesztéséhez, amely eddig el volt zárva tevékenységünk elől.

Összefoglalás

A differenciálódás és dedifferenciálódás a sejtek és szövetek fejlődésében és átalakulásában lejátszódó alapjelenségek közé tartozik, amelyeknek kérdése az embriológia és histogenezis kívül a metaplázia, a regeneráció, a törzsfajlás, a törzsfajlás, a daganatos fejlődés és még számos más biológiai jelenség megértésében szerepel.

A szerző a differenciálódás és dedifferenciálódás kérdésével kapcsolatban rámutat arra, hogy a modern vizsgálómódszerek segítségével a fénymikroszkópon keresztül történt megítélésen túl a kérdés eldöntésében hisztofiziológiai adatokat is tekintetbe kell venni.

Egy szerv desorganizációjánál, amint azt szövettenyésztés segítségével kimutatták, éppen úgy háromféle alapszövet-típus lép fel, mint ahogy az organizációban a szervezet három csiralemezből indul fejlődésnek. A kettő természetesen nem azonos egymással. Nagyrészt saját vizsgálatai alapján mutat rá arra, hogy a sejtekben lezajló kemodifferenciáció minden esetben megelőzi a hisztodifferenciációt és mivel a kemodifferenciáció időpontját nincs módunkban megállapítani, kísérletes úton kerülhetjük meg a kérdést. A szerző azt kívánja kidomborítani, hogy nem lehet kategorikus és általánosító kijelentést tenni arra vonatkozólag, hogy dediffe-

renciáció nincs és hogy a regenerációban is esetlegesen történő új szövet fellépése ún. differenciálatlanul maradt tartalékszövetekből történik. Ismerteti azon kísérleteit, amelyekben különböző szövetekből tiszta tenyészeteket állított elő és megfigyelte a desorganizáció közben fellépő változásokat. Ezeknek a tenyészeteknek a szervezetbe történő visszaoltásával ki tudta mutatni, hogy ugyanolyan morfológiai alak más-más funkcionális képességet takart és hogy a funkcionális potencia a tenyészet és a szervezet különböző viszonyai között megváltozott alakban hosszú ideig rejtett maradt. Rámutat arra, hogy a sejtoszlások sűrűsége, tehát a fokozott szaporodás a dedifferenciációt a csökkentett szaporodási képesség pedig a differenciációt indítja meg. Tiszta tenyészetek konfrontálásával és a szervezetbe történő visszaoltásával rámutat arra, hogy a környezet megváltoztatásával megváltoztathatjuk a sejt kemodifferenciációját, anyagcseréjét és ezen keresztül dedifferenciációt hozhatunk létre, ami olyan karakterváltozásokat eredményezhet, amely megváltoztatja a szövet fejlődésének az irányát a környezeti tényezők hatása alatt. Rámutat a kérdés megítélésének szempontjából fontos evolúciós hisztogenetikai szempontokra, amelyek világosan vehetőek össze az ontogenezis adataival is. Arra a konklúzióra jut, hogy mind jobban és jobban felmerül a szükségessége, de adódik a lehetősége is annak, hogy különböző szövetek anyagcsereigényeit, azok folyamatát tanulmányozzuk, mert ezek alapján bebizonyosodik, hogy a szöveti anyagcsere megváltozásával egyes szövetfélésegeket potenciális változásra lehet bírni és ezzel együtt a transzplantáció kérdését is új megvilágításba lehet helyezni.

IRODALOM

1. *Chlopin, N. V.*: Über die Verwandlungsfähigkeit verschiedener Epithelgewebe ausserhalb des Organismus und ihre Bedeutung für das Problem der histologischen Determination. Arch. exp. Zellforsch. 15. 149. 1934.
2. *Driesch, A.*: The Science and Phylosophy of the Organism. London. 1929.
3. *Ebeling, A. H.*: A pure strain of thyroid cells and its characteristics. J. exp. Med. 41. 337. 1925.
4. *Erdmann, R.*: Production of transplantable growth. Proc. Soc. Biol. Exp. Med. 15. 96—98. 1918.
5. *Erdmann, R.*: Über die Wachstformen verschiedener in vitro gezüchteter Gewebe. Ein Beitrag zum Differenzierungsproblem der Zellen. Zool. Anz. Suppl. 3. 226—38. 1929.
6. *Fischer, A.*: Biology of Tissue Cells. Churchill Ltd. London. 1946.
7. *Gassul, R.*: Homoplastische Transplantation von Explantaten aus erwachsener Froschhaut. Deut. Med. Wschr. 48. 1163—1164. 1922.
8. *Gassul, R.*: Experimentelle Studien über Auspflanzung und Regeneration von Explantaten aus erwachsener Froschhaut. Roux' Arch. 52—97. 400—447. 1923.
9. *Harrison Ross, G.*: Wound healing and reconstruction of the central nervous system after removal of parts of the neural plate. J. exp. Zool. 106. 27—84. 1947.
10. *Jakovleva, T. M.*: Obrazovanie kletok „embrionalnogo tipa” pri regeneracii u jascserizu Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Biol. (3). 37—52. 1953.
11. *Moscona, A.*: Cell suspensions from organ rudiments of chick embryos. Exp. Cell. Res. 3. 535—539. 1952.
12. *Moscona, A.*: Formation of Lentoid by dissociated retinal cells of the chick embryo. Science. 125. 598—599. 1957.
13. *Törő, I.*: Die Regeneration der Linse in frühen Entwicklungsstadien bei Amblystoma mexicanum. Roux' Arch. 126. 1. 1932.
14. *Törő, I.*: Organisation und Selbstdifferenzierung der an die Stelle der Linse implantierten Gewebekulturen. Arch. exp. Zellforsch. 14. 1933.
15. *Törő, I.*: Über Einpflanzung von Gewebekulturen. Arch. exp. Zellforsch. 15. 1934.
16. *Törő, I.*: Über Urnierenregression. Ztschr. mikr. Anat. Frsch. 37. 1934.
17. *Törő, I.*: Untersuchungen über die Potenz der Endothelzellen bei der Gefäßbildung in der Gewebekultur. Arch. exp. Zellforsch. 20. 1937.
18. *Törő, I.*: Über die Potenz der Zellen in den Herzfibroblast-Kulturen. Arch. exp. Zellforsch. 24. 4. 1941.
19. *Weiss, P.*: Principles of Development. New York. Henry holt and Comp. 1939.
20. *Weiss, P.—Andres, G.*: Experiment on the fate of embryonic cells (chick) disseminated by the vascular route. J. exp. Zool. 121. 449—487. 1952.
21. *Willmer, E. N.*: Tissue Culture. London: Methuen and Co. Ltd. New York: J. Wiley and Sons. Inc. 1953.
22. *Zavarzin, A. A.*: Ocserki evolucionnoj gistologii krowi i soedinitelnoj tkani I—II. Moszkva—Leningrad. 1945—47.