

IV. MC-29 VÍRUSSEL CSIRKÉBEN KELTETT MÁJRAK- BÓL KIALAKÍTOTT TRANSPLANTÁLHATÓ HEPATOMA FINOMSZERKEZETI VONÁSAI*

LAPIS KÁROLY, az MTA levelező tagja

Közlésre érkezett: 1975. II. 27.

Bevezetés

Korábbi közleményeinkben leírtuk a csirkékben MC-29 vírusfertőzéssel előidézett májrakok biológiai, histológiai (*Lapis és mtsai* 1973.) és finomszerkezeti (*Lapis*, 1974.) sajátosságait. Ismertettük e vírussal előidézett májrakokból kialakított transplantálható csirkehepatoma növekedési sajátosságait és histológiai vonásait is (*Lapis és mtsai*, 1974., *Lapis és mtsai*, 1975.).

Jelen közlemény célja e transplantálható hepatoma finomszerkezeti vonásainak leírása az első 10 passage-ból származó szövetminták vizsgálata alapján, továbbá annak ismertetése, hogyan változtak a szóban forgó hepatoma finomszerkezeti vonásai két éves fenntartás folyamán, a sorozatos transplantációk során.

Anyag és módszer

Vizsgálatainkat MC-29 vírussal csirkékben előidézett primaer májrakokból (*Lapis és mtsai*, 1973.) kialakított transplantálható hepatoma törzsből (*Lapis és mtsai*, 1974., *Lapis és mtsai*, 1975.) vett szövetmintákon végeztük. A kialakított vírus eredetű átoltható hepatomából az első 15 passage mindegyikéből történt anyagvétel elektronmikroszkópos vizsgálatra. A továbbiakban pedig minden 5. továbboltás kapcsán vettünk szövetmintákat elektronmikroszkópos vizsgálat céljára. A hepatoma törzset Durhamben (North Carolina) 12 passage-on át tartottuk fenn, ezt követően a mélyfagyasztott állapotban félretett daganatszövetből Budapesten Hunnia hibrid csibékre történt az átoltás és e budapesti törzs sorozatos átoltással történő fenntartása során jelenleg az 58. passage-nál tartunk. Szövetmintákat az első 10 passage során intraperitoneálisan, subcutan és intramuscularisan oltott daganatokból egyaránt vettünk, a későbbiekben

* Szerző e helyen is köszönetét fejezi ki Professor J. W. Beardnek és D. Beardnek a Duke Medical Center (USA, North Carolina) Department of Surgery, Division of Experimental Surgery vezetőjének, illetve munkatársának, hogy laboratóriumukban 1972. folyamán meghívott visiting professzori minőségben dolgozhatott. Külön köszönet illeti őket azért is, hogy a szerző által ott kialakított hepatoma törzs Magyarországra történő áttelepítését elősegítették.

subcutan oltva tartottuk fenn a törzset. Közleményünkben a durhami első 10 passage-ból származó szövetmintákon tett megfigyeléseinkről és a budapesti törzs 44—58. átoltásból származó szövetmintákra vonatkozó megfigyeléseinkről számolunk be (I. táblázat). Palade (1952.) szerint, részben pedig 3,5%-os

I. táblázat

A közlemény tárgyát képező elektronmikroszkóposan tanulmányozott átoltható hepatomák táblázatos áttekintése

Csirketörzs	Passage száma	Oltás módja			Vizsgált hepatomák száma összesen
		Intra-peritoneális	Subcutan	Intra-muscularis	
Fehér leghorn 15 és Shaver fehér leghorn (Durham)	I.	2	4	2	46
	II.	2	2	3	
	III.	1	2	2	
	IV.	1	2	1	
	V.	2	3	2	
	VI.	1	2	—	
	VII.	2	—	2	
	VIII.	2	—	—	
	IX.	1	1	1	
	X.	1	1	1	
Hunnia hibrid (Budapest)	XLIV.	—	3	—	12
	XLVIII.	—	2	—	
	LI.	—	2	—	
	LIV.	—	3	—	
	LVIII.	—	2	—	

glutaraldehydben és OsO_4 -ben rögzített szövetminták elektronmikroszkópos célra történő feldolgozása korábbi (Lapis, 1974.) közlésünkben leírt eljárás szerint történt. Az uranyl acetát telített vizes oldatával 30 percig „festett”, majd Reynolds (1963.) szerint ólomcitráttal kontrasztosított ultravékony metszeteket JEM 7 A és JEOL 100 B típusú elektronmikroszkóppal vizsgáltuk és fényképeztük.

Elektronmikroszkópos megfigyelések

A daganatsejtek finomszerkezeti vonásai az első néhány átoltás során

A transzplantált tumor szorosan egymáshoz simuló polygonalis daganatsejtekből áll. A sejttesthez képest a sejtmagvak nagyok, alakjuk változatos: kerekded vagy polygonalis. A chromatinszegény sejtmagvak többségében erősen megnagyobbodott nucleolusok tűnnek szembe. Helyenként az intercellularis terekben vörösvérsejtek foglalnak helyet (1. ábra).

Az egymással szomszédos daganatsejtek között többnyire csak igen keskeny intercellularis rések húzódnak és a szomszédos sejtek párhuzamos lefutású sejtmembránján tagoltság, sajátos differenciálódás jelei hosszú szakaszokon nem mutatkoznak. Az első 10 passage során a transzplantált tumorokban még

rendszeresen megfigyelhető volt elszórtan epecanaliculusszerű struktúrák kialakulása (2., 3. ábra). Olykor microvillusok is kiképződnek, máskor microvillusok ugyan nem alakulnak ki, de az intercellularis tér lacunaszerűen kitágult szakaszát a normál epecanaliculusokra jellemző desmosoma típusú sejtkapcsoló struktúrák zárják le. Szokatlanul tág epecanaliculusok is előfordultak (2. ábra), ezeket rendszerint több daganatsejt határolta, s a határoló sejtfelszínnek rendszerint elsimultak s csak helyenként volt egy-egy abortív microvillus-csonk megfigyelhető. A szomszédos intercellularis terek felé az ilyen erősen tág epecanaliculusokat is desmosomák zárják le, bár azok egy része csökevényes fejlettségű. Az epecanaliculusokban csakúgy, mint az intercellularis terekben gyakran víruspartikulumok voltak megfigyelhetők kisebb-nagyobb számban (3., 4. a, b, c. ábra). Nem ritkán a vírusbudding képe is megfigyelhető volt (4. b, c. ábra). Olykor az epecanaliculusszerű formációk üregét finom filamentumok rendezetlen halmazából álló elektrondenz szálcás anyag tölti ki és a víruspartikulumok ezen anyagba ágyazva foglalnak helyet (4. a. ábra).

Az első 10 passage során a daganatsejtek a májsejtekhez hasonlóan viszonylag bőséges és sejtorganellumokban gazdag cytoplasmával rendelkeztek. Nagy számban figyelhattunk meg változó alakú és nagyságú mitochondriumokat (5. ábra). A mitochondriumok matrixa csökkent elektrondenzitású, a cristaállomány fejlettsége egyugyanazon sejt mitochondriumaiban is meglehetősen eltérő. Némelyik mitochondriumban annak hossz tengelyére verticalisan álló nagyszámú crista látható, másokban viszont alig néhány crista-csonk figyelhető meg. A cytoplasma a sok ribosoma és polysoma mellett bőségesen tartalmaz durvafelszínű endoplasmás reticulumot. A durvafelszínű endoplasmás reticulum változó hosszúságú és változó tágasságú tubulusok, cisternák formájában van jelen (5. ábra). Az endoplasmás reticulumnak a primaer májtumorokban oly gyakran észlelt mitochondriumokkal való társulása itt nem igen fordult elő, gyakori volt viszont a tubulusok, cisternák elágazódása. Egy-egy cisterna lacunaszerűen kitágult üregében néha lefűződött cytoplasma-részletek voltak megfigyelhetők. E lefűződött cytoplasma-részleteket a külső, üreg felé tekintő felszínén sima, míg a másik oldalán ribosomáktól fedett membrán határolta (5. ábra). Multivesicularis testecskék és lipidcseppek is rendszeresen előfordultak kisebb-nagyobb számban, olykor a cytoplasma körülírt területére halmozott formában. A Golgi készülék viszonylag fejlett és nagy kiterjedésű volt, s rendszerint a mag közelében helyezkedett el (6. a. ábra). A Golgi-zóna komponenseitől eltekintve simafelszínű membrán-struktúrákat nem észleltünk a daganatsejtekben. Glycogen granulumok ugyancsak nem fordultak elő. Előfordultak a daganatsejtekben kis számban különböző nagyságú nagy elektrondenzitású kerekded, ovális alakú microbodyk is (7. b. ábra). Ezek a biliaris pólus, illetve ahol ez nem alakult ki, a lateralis sejtfelszín közelében foglalnak helyet. Némely sejt cytoplasmájában egy-egy kisebb-nagyobb autophag vacuolum is előfordult, leépülőben levő sejtkomponensek maradványainak

megfelelő elektrondenz tartalommal (7. a. ábra). Olykor vírusparticulumok is felismerhetők voltak az autophag vacuolumokban. Máskor az intracellularis vírusparticulumok egyszerű elektronáteresztő, sejtdeitritust nem tartalmazó vacuolumokban helyezkedtek el (7. c. ábra).

A daganatsejtek egy részében sajátos, hullámos lefutású elektrondenz membránok halmazából álló zárványszerű képlet is előfordult a cytoplasmában, rendszerint a mag közelében és az endoplasmás reticulum állománnyal szoros összefüggésben (5., 6. a., 9. ábra).

A daganatsejtek magva megnagyobbodott, chromatinszegény, a chromatinállomány egyenletes eloszlású. Az elektronáteresztő magban az interchromatikus granulumhalmazok jól felismerhetők (6. a. ábra). Feltűnő és állandó vonásuk e daganatsejteknek az erősen megnagyobbodott nagy elektrondenzitású nucleolus. A nucleolusok alakja meglehetősen változatos a transzplantált hepatoma sejtjeiben (1., 2., 5., 6. a., 7. a. ábra). Állandó vonás viszont, hogy a hypertrophiás nucleolusokban a granuláris komponens erősen felszaporodott. A nucleolusok egy részében a nucleolonema fonatai is felismerhetők, olykor annak feltöredezése figyelhető meg (8. a., b. ábra). Rendszeres jelenség, hogy a nucleolus állományát világos, kisebb elektrondenzitású mezők szövik át; ezek invaginált karyoplasma-részletek átmetszeteinek felenek meg. Ritkán előfordulnak gyűrű alakú nucleolusok is. Transzplantálható hepatomáinkban előfordultak két vagy többmagvú daganatsejtek is, ezek ultrastrukturális organizációja azonban lényegében megegyezett az egymagvú daganatsejtekével.

A daganatsejtek finomszerkezeti vonásai sorozatos átoltásokkal történő két éves fenntartás után.

A Hunnia hibrid csirkékre átvitt és sorozatos transzplantációval több, mint két éve fenntartott daganattörzs morfológiai vonásainak alakulását általában minden 5. átoltásból történő mintavétellel és azok vizsgálatával követtük. Alábbiakban az utolsó félévben a 44—58. passage-okból származó minták elektronmikroszkópos vizsgálata alapján ismertetjük röviden, hogy változtak e vírus eredetű transzplantálható hepatoma sejtjeinek ultrastrukturális vonásai a két éves fenntartás folyamán.

Ezen úgynevezett késői passage-okban a mag - plasma arány méginkább a mag javára tolódott el. A cytoplasma organellumokban elszegényedett, ultrastrukturális organizációja leegyszerűsödött. Legfeltűnőbb a durvafelszínű endoplasmás reticulum állomány jelentős megkevesedése. Durva felszínű endoplasmás reticulum csak néhány rövid tubulus formájában fordul elő. Ezzel párhuzamosan viszont nagymértékben megnőtt a cytoplasma szabad ribosoma, de főként polysoma tartalma (9., 10. a., c., d., 11. a. ábra). A polysomák hajtű, vagy spirálszerűen meghajtott fonal mentén elhelyezkedő 6—8 granulumból

állnak (10. d. ábra). A mitochondriumok száma is megkevesbedett, a Golgi-zóna kisebb kiterjedésű (9., 10. ábra). A lipidcseppek száma nem változott, a microbodyk száma viszont csökkent a daganatsejtekben. Autophag vacuolumok valamivel gyakrabban fordulnak elő, mint az első 10 passage során. A sajátos hullámos lefutású elektronrendez membránok halmazából álló zárványszerű formációk a dedifferenciálódott daganatban is számos sejtből megfigyelhetők (9., 10. a. ábra). A mag és nucleolus organizációjában nem észlelhető lényeges változás a korábbi passage-ok daganatsejtjeinek magjához és nucleolusához képest (12. b. ábra).

A polygonális sejtek szorosan egymáshoz simulnak, a szomszédos sejtek plasmamembránjai párhuzamos lefutásúak. A sejtek között kisszámú, változó fejlettségű, tight junction típusú desmosomák laza összeköttetést biztosítanak (10. a., b. ábra). Az intercellularis tér körülírt tágulatai ugyan előfordulnak, epcanaliculuszerű képletek kialakulása azonban nem észlelhető. Vírusszerű particulumok az intercellularis térben kis számban a későbbi passage-ok során is megfigyelhetők (10. c. ábra).

Többmagvú daganatsejtek a későbbi passage-ok során is előfordultak a transzplantált hepatomákban. E sejtek ultrastrukturális organizációja éppen úgy leegyszerűsödött és cytoplasmája éppen úgy elszegényedett organellumokban, mint az egymagvú daganatsejtek esetében (12. a. ábra) történt.

Az átoltatható hepatomákban a vérellátást capillarizált sinusoidoknak vagy valódi capillarisoknak minősíthető vascularis hálózat biztosítja (9., 11. b. ábra). A kiscócás necrosisok gyakorisága a daganat úgynevezett késői passage-aiban gyakoribbá vált, s azt olykor a daganat gócás bevérzése kísérte. Elektronmikroszkóposan az unicellularis vagy kiscócás necrosisoknak megfelelően teljesen jól megőrzött finomszerkezetű, ép daganatsejtek szomszédságában az elhalt daganatsejtek helyén sejtdehritus elemei, különböző leépülőben levő sejtorganellumok, lipidcseppek, myelin figurák láthatók, s olykor kötőszöveti elemek; basalmembrán- és fibrinszerű anyag lerakódása, s helyenként collagen fibrillumok megjelenése is megfigyelhető (12. b. ábra).

Megbeszélés

A daganatos szövet biokémiai jellegzetességeinek tanulmányozására irányuló vizsgálatokban előszeretettel használják a transzplantált hepatomákat (Weber, 1966., Murray és mtsai, 1968., Moyer és mtsai, 1970., Weber, 1973.). Lehetőség nyílik ugyanis annak összehasonlítására, hogy a hepatomáknál vizsgált paraméterek hogyan viselkednek az ép, nyugvó és regenerálódó májszövetben, valamint a máj praeblastomatosus elváltozásaiban, és ez az észlelt elváltozások értékelése, pathogenetikai jelentőségének megítélése szempontjából igen fontos (Weber, 1966., Hruban és mtsai. 1972.).

Nagyszámú különböző eredetű, spontán keletkező és különböző vegyszerekkel előidézett primaer májrákból kialakított átoltható hepatoma törzs létezik, közülük talán a Morris (*Morris és Wagner*, 1968.), Reuber (*Reuber*, 1961., *Reuber*, 1966.), Novikoff (*Novikoff*, 1957.), Yoshida (*Odashima*, 1964., *Yoshida*, 1956., *Yoshida*, 1957.) és Zajdela (*Augé és mtsai*, 1972.) hepatomák váltak legismertebbekké és legelterjedtebbekké. Különösen a Morris és Yoshida hepatomák esetében, azok különböző növekedési sebességű selectált vonalait is kialakították (*Usui*, 1967., *Moyer és mtsai*, 1970., *Urban és mtsai*, 1972.). Az eltérő növekedési sajátosságokkal rendelkező törzsekre vonatkozó összehasonlító vizsgálatok során egyértelműen megállapítást nyert, hogy a hepatomák növekedési sebességének fokozódásával együtt jár a tumorsejtek metabolikus folyamatainak, enzim patternjének és cytoplasma organizációjának leegyszerűsödése (*Bruni*, 1962., *Dalton*, 1964., *Porter és Bruni*, 1964., *Dalton*, 1965., *Weber*, 1966., *Usui*, 1967., *Moyer és mtsai*, 1970., *Hruban és mtsai*, 1972/a., *Malick*, 1972.). Ugyanakkor az is világossá vált azonban, hogy végeredményben minden hepatoma megőriz bizonyos individualitást — éspedig histológiai, finomszerkezeti és biokémiai vonások tekintetében egyaránt —, tükrözvén a kialakulásukban szerepet játszó individuális genetikai és a környezeti faktorok együttes meghatározó szerepét (*Weber*, 1966., *Hruban és mtsai*, 1972/a., *Hruban és mtsai*, 1972/b., *Weber*, 1973.).

A sokoldalúan tanulmányozott átoltható hepatomák között egy sincs, mely vírus eredetű májrákból származna. Éppen ezért egy vírus eredetű májrákból kialakított átoltható hepatoma törzsnek az egyéb eredetű, már sokoldalúan kivizsgált és jól ismert hepatomákkal történő többirányú összehasonlítása alapvetően fontosnak tekinthető.

Az MC-29 vírussal indukált primaer májtumorból (*Lapis és mtsai*, 1973., *Lapis*, 1974.) kialakított transzplantált hepatoma (*Lapis és mtsai*, 1974., *Lapis és mtsai*, 1975.) első 10 passage-ban történő elektronmikroszkópos tanulmányozása révén elsősorban arra kerestünk választ, mennyiben ismerhető fel ultrastrukturális jegyek alapján a transzplantálható tumor májrák eredete, sejtjeinek májsejt jellege.

Elektronmikroszkópos vizsgálataink szerint az első 10 passage során a szóban forgó transzplantálható tumor májrák-eredete biztonsággal megállapítható. Legmegbízhatóbb jelnek e tekintetben epecanaliculusok jelenlétének kimutatása bizonyult. Csökevényes fejlettségű, abortív epecanaliculusok az első 10 passage során mindig fellelhetők voltak a daganatokban. Az epecanaliculusok észlelt elváltozásai lényegében azonosak voltak az epecanaliculusoknak primaer májrákokban megfigyelt és leírt (*Lapis és mtsai*, 1971., *Schaff és mtsai*, 1971., *Lapis*, 1974.) elváltozásaival.

A transzplantált hepatomák, különösen a Morris-hepatomák többségében a sejtek polarizáltak, vagyis a sejtfelszínen eltérő differenciáltságú szakaszok: az epecapillariseket határoló canalicularis, lateralis, valamint a vérerek felé

tekintő vascularis felszínszakasz különíthető el (*Hruban és mtsai*, 1972/b.). Valódi epecanaliculusra emlékeztető struktúrák kialakulását a késői passage-okban e tumorokban is ritkán észlelték (*Hruban és mtsai*, 1972/b., *Urban és mtsai*, 1972.). Morris hepatomáiban az intercellularis terek kiszélesedett voltát jellemzőnek találták, s ezzel kapcsolatban sajátos microvillus-pinocytosis komplex előfordulásáról számoltak be (*Hruban és mtsai*, 1972/b.). Az ismertetett gyors növekedésű csirke-hepatoma az első 10 átoltás során még tartalmazott epecanaliculus jellegű struktúrákat, késői passage-aiban azonban felismerhető epecanaliculusok nem voltak megfigyelhetők. Az intercellularis terek szakaszos lacunaris tágulata ugyan előfordult, úgynevezett microvillus pinocytosis komplex kialakulását szórványosan észleltük, de az távról sem volt olyan állandó, vagy gyakori jelenség, mint Morris hepatomában leírták (*Hruban és mtsai*, 1972/b.). Közös vonása viszont e csirke-hepatomának más ismert hepatoma törzsekkel (*Hruban és mtsai*, 1972., *Hruban és mtsai*, 1972/b.), hogy nincsenek benne sinusoidok. A daganatok vérellátását basalis membránnal rendelkező, úgynevezett capillarizált sinusoidoknak, de még inkább valódi capillarisonak megfelelő képletekből álló vascularis hálózat biztosítja.

A sejtfelszín epecanaliculusok formálásában megnyilvánuló sajátos differenciálódása mellett bizonyos mértékig a tumorsejtek egyéb finomszerkezeti vonásai is hasznosíthatók azok májsejt-eredetének megállapításában. Dalton (1964, 1965.) a magasan organizált ergastoplasmát, a glikogenolysis területeit representáló simafelszínű endoplasmás reticulum mezők, típusos mitochondriumok, denz core-val rendelkező microbodyk és secretiók aktivitást mutató Golgi készülék jelenlétét tekinti ilyen vonásoknak.

Transzplantált hepatománk sejtjei a korai passage-okban viszonylag bőségesen tartalmaztak durvafelszínű endoplasmás reticulumot, annak organizáltsága azonban távról sem érte el a normális májsejtekben szokásos magas fokot, de még a primaer májtumorok differenciáltabb formáiban (*Lapis*, 1974.) észlelhető organizáltsági fokot sem. Ez érthető, a vizsgált tumor ugyanis a gyors növekedésű hepatomák közé tartozik, és más hepatomákra vonatkozó vizsgálatból már ismeretes, hogy organizáltabb ergastoplasma előfordulása csak a lassúbb növekedésű hepatomákra jellemző és általában a tumor növekedési rátája és a finomszerkezeti differenciáltság megtartottsága között fordított viszony áll fenn (*Bruni*, 1962., *Essner és Novikoff*, 1962., *Hoshino*, 1963., *Dalton*, 1964., *Porter és Bruni*, 1964., *Dalton*, 1965., *Novikoff és Biempica*, 1966., *Pitot*, 1969., *Moyer és mtsai*, 1970., *Hruban és mtsai*, 1972/a.).

Említést érdemel viszont, hogy a transzplantált hepatomáink sejtjeiben az első 10 passage során a durva felszínű endoplasmás reticulum mennyisége nagyobb volt, mint a vírusindukált primaer májrákok differenciálatlanabb típusainak sejtjeiben (*Lapis*, 1974.). Érdekes ugyanakkor, hogy a durvafelszínű endoplasmás reticulum membránoknak a primaer májrákokban (*Lapis*, 1974.), sőt bizonyos átoltható hepatomákban is (*Hruban és mtsai*, 1972/a) megfigyelt

— mitochondriumokkal való szoros társulása e transzplantálható hepatoma sejtjeiben nem alakult ki. Sima felszínű endoplasmás reticulumot transzplantált hepatománk sejtjeiben nem észleltünk, több ismert transzplantált hepatoma törzsben — kivéve a gyors növekedésű hepatomákat — viszont a sima felszínű endoplasmás reticulum frakció növekedését észlelték a normál májhoz képest (*Hruban és mtsai*, 1965., *Moyer és mtsai*, 1970., *Hruban és mtsai*, 1972/a.). Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy eltérően a kémiai carcinogenekkel előidézett májrakoktól, (*Pitot és Peraino*, 1964., *Steiner és mtsai*, 1964., *Pitot*, 1969., *Smuckler és Arcasoy*, 1969., *Stenger*, 1970.) a sima felszínű endoplasmás reticulum szaporulatát átoltható hepatoma törzsünk kiindulását képező primaer májrakokban sem észleltük (*Lapis*, 1974.), és ezt a tumorok víruseredetével kapcsolatos eltérő pathogenesissel magyaráztuk. Microbodyk már az első néhány passage során is gyér számban fordultak elő a hepatoma sejtekben, ez szintén a daganat gyors növekedésével lehet kapcsolatos, mert a microbodyk hiányát más rapidan növekvő hepatomákkal kapcsolatban is kiemelik (*Dalton*, 1965.), míg a microbodyk komplex formáinak jelenlétét lassú növekedésű hepatomákra tartják jellemzőnek (*Essner és Novikoff*, 1962.). Fejlett és secretios aktivitásra utaló jeleket mutató Golgi-készülék jelenlétét főként a közepes növekedési sebességű hepatomákra tartják jellemzőnek (*Essner és Novikoff*, 1962., *Malick*, 1972.). Meglepő ezért, hogy a gyors növekedésű hepatománk sejtjeiben, legalábbis az első 10 passage során többnyire jól fejlett nagy kiterjedésű Golgi-zónát találtunk, igaz viszont, hogy secretios jeleket nem észleltünk bennük. A sorozatos átoltás során a Golgi-zóna csökevényessé vált, miként az más gyors növekedésű hepatomákra is jellemző (*Hruban és mtsai*, 1972/b., *Malick*, 1972.). Glycogent a hepatoma sejtekben nem észleltünk, de azt a vírussal indukált primaer májrakok sejtjeiben is csak elvétve és kis mennyiségben figyeltük meg (*Lapis*, 1974.).

Elektronmikroszkóposan számos átoltható hepatomában találtak glycogent, másokban viszont annak teljes hiányát észlelték. A glycogen — jelenléte esetén — a sima felszínű endoplasmás reticulummal szoros kapcsolatban áll és a daganatokban gyakrabban monoparticularis, mintsem rosetta formában fordul elő (*Hruban és mtsai*, 1972/a.). Általában úgy vélik, hogy főként a rapid növekedésű hepatomákból hiányzik a glycogen. Úgy látszik azonban, ez sem általánosítható törvényszerűség, mert a gyors növekedésű Novikoff ascites hepatoma sejtekben, cytoplasmában és magban egyaránt glycogen particulumok állandó jelenlétét mutatták ki (*Karasaki*, 1971.). Az átoltható hepatomák, úgy látszik, kifejezetten szeszélyesen viselkednek glycogen tárolás és glycogenolysis szempontjából, mert megfigyelték, hogy azonos hepatoma törzs sejtjeiből eltűnt, majd újra megjelent bennük a glycogen (*Hruban és mtsai*, 1972/a.). Carcinogen vegyületek adagolását követően is egészen eltérő módon változhat a máj glycogen tartalma (*Hruban és mtsai*, 1972/a.). E vírus eredetű hepatomák talán kedvezőbb objektumnak bizonyulnak a daganatos proliferáció és szénhidrát

anyagcsere változások összefüggéseinek tanulmányozására, mert ez esetben legalább a vegyszeres károsodás következményeivel nem kell számolnunk.

A daganatsejtekben korai és késői passage-okban egyaránt megtalálható elektrondenz, unduláló membránokból álló, cytoplasmatiskus zárványtest genesisével és jelentőségével külön közleményben (Schaff és mtsai, 1975.) foglalkozunk.

A transzplantált hepatoma sejtek magjának és nucleolusának szerkezete hasonló volt a vírussal indukált primaer májrákokra jellegzetesnek talált (Lapis, 1974.) sejtmagok és nucleolusok szerkezetéhez. A transzplantált hepatomákban a nucleolust általában megnagyobbodottnak találták, s gyakran a hepatoma sejtekben több nucleolus jelenlétéről számolnak be (Usui, 1967., Hruban és mtsai, 1972/a., Hruban és mtsai, 1972/b., Malick, 1972.). A Morris hepatomáknál (Hruban és mtsai, 1972/a.) leírt úgynevezett spotted nucleolusok kialakulását, vagy a nucleolaris komponensek kifejezett segregációját esetünkben nem észleltük, jóllehet spotted nucleolusok kialakulását vírusfertőzött sejtekben egyébként is gyakori jelenségnek tartják (Bernhard és Granboulan, 1968.). A granularis komponens hepatománk nucleolusaiban észlelt túlsúlyra jutását kísérletes (Smetana és mtsai, 1968., Unuma és mtsai, 1968.) és emberi hepatocellularis rák sejteiben is leírták (Smetana és mtsai, 1972.), és azt a 45 S RNS rapidan burjánzó daganatokban észlelt felgyorsult átalakulásával magyarázták.

A más, gyorsan növekvő hepatomák sejteiben gyakran megfigyelt cytoplasma invaginatumok (Hoshino, 1961., Karasaki, 1970.) és a maghártya belső lemezének invaginációi e tumor sejteiben viszonylag ritkán fordulnak elő. A Novikoff hepatomában leírt intranuclearis canaliculusoknak (Karasaki, 1970.) és intranucleolaris tubularis struktúráknak (Babai és mtsai, 1969.) megfelelő képletek kialakulását nem észleltük.

Áttekintve e vírus eredetű hepatoma sejteinek ultrastrukturális vonásait, tapasztalataink abban összegezhetők, hogy az első néhány passage során a sejtek subcellularis organizációja még elég jellegzetes maradt ahhoz, hogy akár e epecanaliculusok jelenléte nélkül is támpontot nyújtson a tumorsejtek májsejt eredetének felismeréséhez. Legmegbízhatóbb jel azonban e tekintetben ilyenkor is az epecanaliculusok jelenléte, ha mégoly abortív, vagy alterált canaliculusok is azok. Epecanaliculusok jelenlétén kívül Dalton (1964., 1965.) szerint mindekelőtt a sejtek gazdag durva felszínű endoplasmás reticulum állományát, fejlett Golgi-zóna, valamint microbodyk előfordulását tekinthetjük májsejt eredet további bizonyítékaiként.

A transzplantált hepatomák sejtes összetétele már az első néhány passage során is — a primaer tumoroktól eltérően — meglehetősen homogénnek bizonyult. A sejtpopuláció homogénebb voltát az elsődleges májtumorokat alkotó sejtpopuláció nagyfokú változatosságával szemben más elektronmikroszkóposan tanulmányozott transzplantálható hepatoma törzsekkel kapcsolatban is kiemelik (Salomon és Jézéquel, 1963., Dalton, 1964., Dalton, 1965., Hruban

és mtsai, 1965., *Locker és mtsai*, 1968., *Hruban és mtsai*, 1972/a., *Hruban és mtsai*, 1972/b.).

Két éven át tartó sorozatos transplantáció után a hepatomák finomszerkezeti vonásaiban lényeges változásokat észleltünk. Ezek közül az epcanaliculusok és desmosomák eltűnése a legszembetűnőbb. Ismeretes, hogy a malignus hámeredetű daganatokban a sejtkapcsoló struktúrák száma csökken, a csökkenés azonban nem egyforma mértékű a sejtkapcsoló struktúrák különböző típusai esetében (*Farquhar és Palade*, 1963., *Usui*, 1967., *Hruban és mtsai*, 1972/b., *Malick*, 1972., *Tremblay és Babai*, 1972.). A sejtkapcsoló struktúrák megőrzöttsége, differenciáltsági foka és száma tekintetében a különböző emlős hepatoma törzsek között is lényeges különbségeket észleltek és kiemelték a struktúrák fontos szerepét a hepatomák morfológiai stabilitásának megőrzésében (*Campbell és Campbell*, 1971., *Hruban és mtsai*, 1972/b., *Kojima és Mae-kawa*, 1972., *Tremblay és Babai*, 1972.).

A sejtfelszíni specializálódás jelentős beszűkülése mellett a sorozatos transplantáció során a tumorsejtek cytoplasmájának ultrastrukturális organizáltsága is lényegesen leegyszerűsödött. A sejtek sejtkapcsolóorgániumokban elszegényedtek, különösen a durvafelszínű endoplasmás reticulum állomány nagymértékű megkevesbedése volt feltűnő, mely a szabad ribosoma és polysoma állomány felszaporodásával járt együtt. *Morris és Reuber* hepatomák esetében a szabad kötött ribosoma arány megnövekedéséről számoltak be (*Webb és mtsai*, 1964., *Webb és mtsai*, 1965., *Moyer és mtsai*, 1970.). A sorozatos passzálás folyamán ez esetünkben is bekövetkezett. Más hepatomákra vonatkozó vizsgálatok alapján úgy vélik, hogy a daganat növekedésének gyorsulása, fokozódó dedifferenciálódása, és a szabad ribosoma állomány megnövekedése között szoros kapcsolat van (*Moyer és mtsai*, 1970.). Ezzel a nézettel saját leleteink is összhangban állnak. A mitochondriumok számának megkevesbedése, a microbodyk számának további csökkenése és a Golgi-komplex megkisebbedése is a daganatsejtek dedifferenciálódása mellett szól. Kétéves passzálás után a hepatomák sejtes összetétele teljesen homogénnek és igen állandónak bizonyult. A tumorok olyan leegyszerűsödött ultrastrukturális organizáltságú sejtekből épülnek fel, melyeknél a cytoplasma ultrastrukturális vonásai már nemcsak hogy a normális májsejtek cytoplasmájának finomszerkezetére nem emlékeztettek, de nem hasonlítottak azok ugyanezen hepatomákat az első 10 passage során felépítő sejtekéhez sem. A mag és nucleolus szerkezete viszont a sorozatos passzálás során is lényegében változatlan maradt. A megnagyobbodott chromatinszegény sejtmagban az erősen megnagyobbodott elektronenz nucleolus a vírussal keltett májrakok (*Lapis*, 1974.) és a belőle kialakított transplantálható hepatomák legállandóbb morfológiai vonásának bizonyult.

Vizsgálataink alapján megállapítható, hogy a szóban forgó tumor sorozatos transplantációja során a hepatoma sejtek fokozatos dedifferenciálódásának eredményeként a hepatoma törzsre jellemző, konstans, homogén sejtpopuláció

alakult ki. A sorozatos transzplantáció után a tumort alkotó dedifferenciálódott sejtek olyan ultrastrukturális vonásokkal rendelkeztek, melyeket a rapidan burjánzó szövetek kizárólag struktúr proteinek szintetizáló sejtjeire írtak le jellemzőnek. (*Birbeck és Mercer, 1961., Mercer és Easty, 1961.*).

RNS tartalmú C típusú partikulumok kisebb-nagyobb számban a transzplantált hepatomákban sorozatos átoltás után is mindig fellelhetők, éspedig hasonló lokalizációban, mint a primaer tumorokban és a budding jelensége a transzplantált tumorokban is megfigyelhető volt. Vírusparticulumok megjelenését egyes transzplantálható hepatoma törzsekben leírták (*Locker és mtsai, 1968., Hruban és mtsai, 1972/a., Hruban és mtsai, 1972/b., Mori és mtsai, 1973.*). A kimutatott particulumokról azonban korántsem bizonyították, hogy azoknak a transzplantálható hepatoma törzs forrásául szolgáló primaer májrákok létrejöttében oki szerepe lett volna, inkább ún. passenger vírusoknak bizonyultak.

Az általunk kialakított átoltható hepatomának az adja meg a jelentőségét, hogy eddigelé, ez az egyetlen ismert vírus eredetű tumorból származó hepatoma (*Lapis és mtsai, 1974., Lapis és mtsai, 1975.*). Érdekességét csak fokozza, hogy benne az eredeti kóroki ágensek, az RNS tartalmú MC-29 vírusok reprodukálódnak. Előzetes tapasztalat szerint attól függően, hogy az átoltás egy napos vagy idősebb csirkékre történik, a daganat gyorsabban, vagy lassabban növekedik. Megvan tehát a lehetősége e hepatoma törzsből eltérő növekedési sebességű vonalak kialakításának is. Az egyik transzplantált hepatomából transzplantálható in vitro sejtvonala kialakítása is megtörtént (*Langlois és mtsai, 1974.*).

Reméljük, hogy e daganat finomszerkezeti vonásainak leírásával, valamint korábbi, a tumor növekedési sajátosságaira és a fénymikroszkópos sajátosságaira vonatkozó közléseinkkel (*Lapis és mtsai, 1973., Lapis és mtsai, 1974., Lapis és mtsai, 1975.*) elősegítjük, hogy széles skálájú összehasonlító biokémiai vizsgálatok bontakozzanak ki ezen vírus eredete tekintetében jelenleg egyedülálló és ezért feltehetően érdeklődést kiváltó új átoltható hepatoma törzsre vonatkozóan.

Összefoglalás

Szerző ismerteti az MC-29 RNS vírussal csirkékben előidézett májrákból kialakított transzplantálható hepatoma finomszerkezeti vonásait és annak változását sorozatos átoltással történő 2 éves fenntartás során.

Az első 10 passage során a daganat májrák-eredete még biztonsággal megállapítható a benne jelenlevő epecanaliculusok alapján, melyek ugyan kóros elváltozásokat mutatnak vagy abortív jellegűek, de jól felismerhetők. Ilyenkor a daganatsejtek sejtorganellumokban gazdagok, durva felszínű endoplasmás reticulumot bőven tartalmaznak, és fejlett Golgi készülékük van, cytoplasmájukban sok mitochondrium és lipidesepp, s kevés microbody figyelhető meg, szabad ribosoma és polysoma állományuk is bőséges.

A sorozatos átoltás során a hepatoma sejtek erősen dedifferenciálódnak: epecanaliculusok még abortív formában sem fordulnak elő, a sejtek organellumokban elszegényednek; a durva felszínű endoplasmás reticulum állomány minimálisra csökken, megnő viszont a szabad ribosomák és polysomák mennyisége. A mitochondriumok és microbodyk száma megfogyatkozik, a Golgi-zóna is csökevényessé válik.

Az átoltatható hepatoma törzs sejtjes összetétele a két éves fenntartás során meglehetősen homogénné vált és állandósult. A daganatsejtek legállandóbb vonásának a megnagyobbodott chromatinsegregáció mag és a zömében granularis komponensből álló, elektrondenz hypertrophiás nucleolus bizonyult.

A sejtmag és nucleolus jellege a sorozatos transplantáció után is olyan maradt, mint amilyennek a vírussal keltett primaer májrákok sejtjeiben találták. C típusú vírusparticulumok a transplantálható hepatoma törzsből két éves fenntartás után is — gyérebb számban ugyan — de rendszeresen előfordulnak, és ritkán a budding jelensége is megfigyelhető volt.

IRODALOM

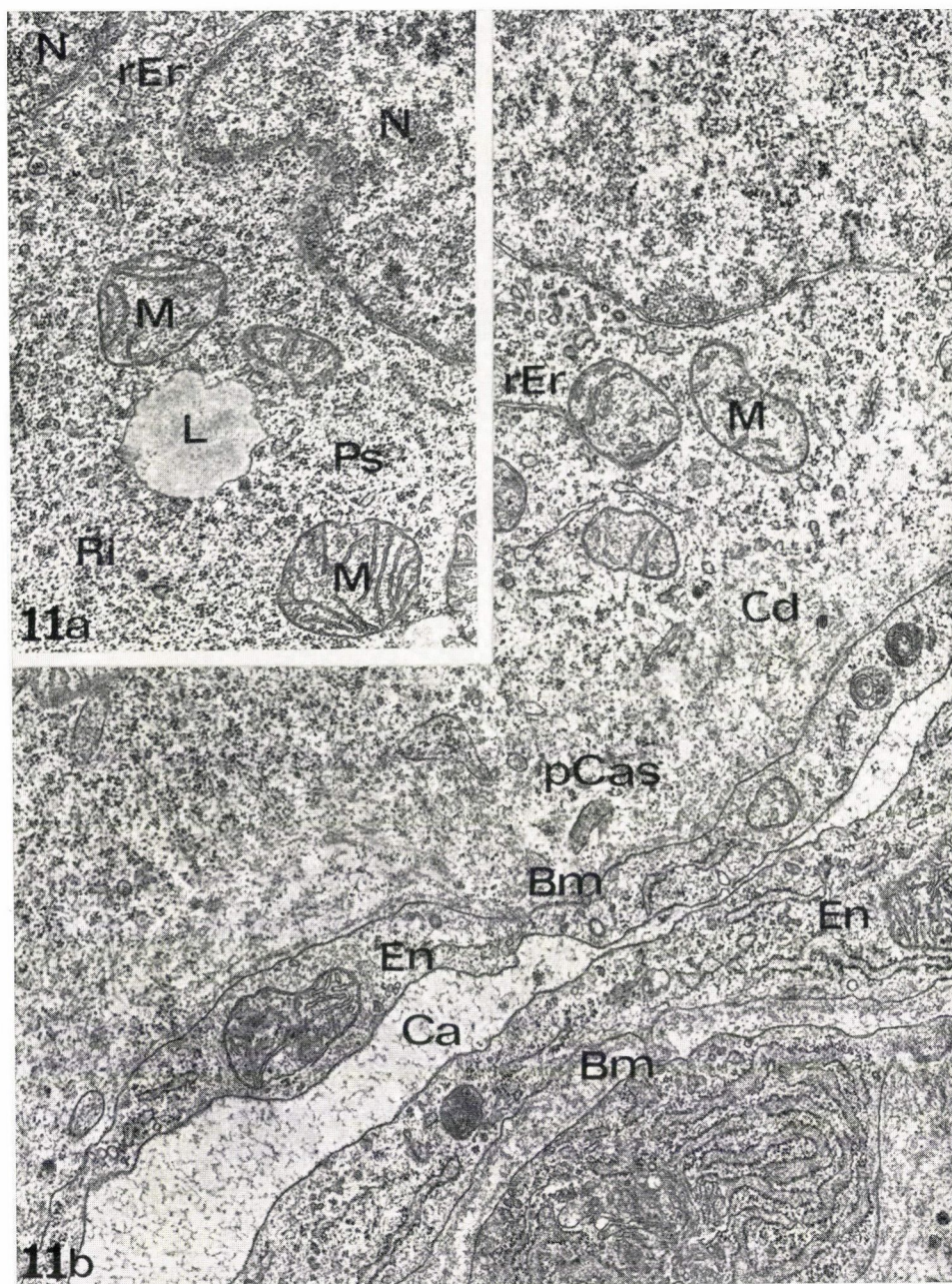
- Augé, Claudine, David, S., és Zajdela, F.: C. R. Acad. Sci. Paris **275**, 2187. (1972).
 Babai, F., Tremblay, G., és Dumont, A.: J. Ultrastruct. Res. **28**, 125. (1969).
 Bernhard, W. és Granboulan, N.: Electron Microscopy of the Nucleolus in Vertebrate Cells. In: A. J. Dalton and F. Haguenau (eds.) The Nucleus, pp. 81–149. New York: Academic Press, Inc., 1968.
 Birbeck, M. S. C., és Mercer, E. H.: Nature, **189**, 558. (1961).
 Bruni, C.: Observations on the fine structure of slow and fast growing rat hepatomas. In: Internat. Congr. Electron Mic. (Breese SS, ed.) vol. 2, New York, Academic Press Inc., 1962. p. 13.
 Campbell, R. D. és Campbell, J. H.: Results and problems in cell differentiation. (ed. J. Reinert and H. Ursprung) Vol. 2. p. 261. Springer-Verlag, Berlin, 1971.
 Dalton, A. J.: An electron microscopical study of a series of chemically induced hepatomas. In: Cellular Control Mechanisms and Cancer (Emmelot, P., Mühlbock, O., eds.) Amsterdam, Elsevier Publ. Co., pp. 211–229. 1964.
 Dalton, A. J.: Correlation between Rate of Growth and Fine Structure of Hepatomas from Rats. In: Walter Burden (ed.) Primary hepatoma. University of Utah Press, Salt Lake City, 51–64. 1965.
 Essner, E., és Novikoff, A. B.: J. Cell Biol. **15**, 289. (1962).
 Farquhar, M. G., és Palade, G. E.: J. Cell Biol. **17**, 375. (1963).
 Hoshino, M.: Exptl. Cell Res. **24**, 606. (1961).
 Hoshino, M.: Cancer Res. **23**, 209. (1963).
 Hruban, Z., Mochizuki, Y., Morris, H. P., és Slesers, A.: Lab. Invest. **26**, 86. (1972/a.).
 Hruban, Z., Mochizuki, Y., Slesers, A., és Morris, H. P.: Cancer Res. **32**, 853. (1972/b.).
 Hruban, Z., Swift, H., és Reichgl, M.: J. Nat. Cancer Inst. **35**, 459. (1965).
 Karasaki, S.: Cancer Res. **30**, 1736. (1970).
 Karasaki, S.: J. Ultrastruct. Res. **35**, 181. (1971).
 Kojima, K., és Maekawa, A.: Cancer Res. **32**, 847. (1972).
 Langlois, A. J., Lapis, K., Ishizaki, R., Beard, J. W. és Bolognesi, D. P.: Cancer Res. **34**, 1457. (1974).
 Lapis, K.: Orvostudomány **25**, 277. (1974).
 Lapis, K., Beard, D., és Beard, J. W.: Orvostudomány, **24**, 229. (1973).
 Lapis, K., Beard, D., és Beard, J. W.: Orvostudomány, **25**, 151. (1974).
 Lapis, K., Beard, Dorothy, és Beard, J. W.: Cancer Res. **35**, 132. (1975).
 Lapis, K., Schaff, Zsuzsa, és Sáfrány, L.: Orvostudomány **22**, 163. (1971).
 Locker, J., Goldblatt, P. J. és Leighton, J.: Cancer Res. **28**, 2039. (1968).

- Malick, L. E.: J. Nat. Cancer Inst. **49**, 1039. (1972).
- Mercer, E. H. és Easty, G. C.: Cancer Res. **21**, 52. (1961).
- Mori, H., Hayashi, K., Kato, T., és Hirono, I.: Gann **64**, 79. (1973).
- Morris, H. P. és Wagner, B. P.: Induction and transplantation of rat hepatomas with different growth rate. In: Methods in Cancer Research (Busch H. ed.) Vol. IV. New York, Academic Press, Inc., pp. 125–152. 1968.
- Moyer, G. H., Murray, R. K., Khairallah, L. H., Suss, R. és Pitot, H. C.: Lab. Invest. **23**, 108. (1970).
- Murray, R. K., Khairallah, L. és Rogland, W.: Int. Rev. Exp. Pathol. **6**, 229. (1968).
- Nivokoff, A. B.: Cancer Res. **17**, 1010. (1957).
- Novikoff, A. B., és Biempica, L.: Gann Monogr. **1**, 65. (1966).
- Odashima, S.: Natl. Cancer Inst. Monograph **16**, 51. (1964).
- Palade, G. E.: J. Exp. Med. **95**, 285. (1952).
- Pitot, H. C.: Arch. Path. (Chicago) **87**, 212. (1969).
- Pitot, H. C. és Peraino, C.: Endoplasmic reticulum and hepatocarcinogenesis. In: Biochemical Clinics. The Liver. Vol. 3. p. 139. New York, The Reuben H. Donnelley, Corp. 1964.
- Porter, K. R. és Bruni, C.: Acta Un. Int. Cancer, **20**, 1271. (1964.)
- Reuber, M. D.: J. Nat. Cancer Inst. **26**, 891. (1961).
- Reuber, M. D.: Gann Monograph, **1**, 43. (1966).
- Reynolds, E. S.: J. Cell Biol. **17**, 208. (1963).
- Salomon, J. C. és Jézéquel, Anne-Marie: Ultrastructure des Hépatomes Experimentaux. In: Les Tumeurs Malignes du Foie Masson et Cie Éditeurs, Paris, 63–96. (1963).
- Schaff, Zsuzsa, Lapis, K. és Sáfrány, L.: Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. **352**, 340. (1971).
- Schaff, Zsuzsa, Lapis, K. és Grimley, P. M.: Morph. igazságü. orv. Szle. **15**, 166 (1975)
- Smetana, K., Györkey, F., Györkey, P., és Busch, H.: Cancer Res. **32**, 925. (1972).
- Smetana, K., Űnuma, T., és Busch, H.: Exptl. Cell Res. **51**, 105. (1968).
- Smuckler, E. A. és Arcasoy, M.: Int. Rev. Exp. Pathol. **7**, 305. (1969).
- Steiner, J. W., Phillips, M. J., és Miyai, K.: Int. Rev. Exp. Pathol. **3**, 65. (1964).
- Stenger, R. J.: Gastroenterology, **58**, 554. (1970).
- Tremblay, G., és Bab, F.: Exp. Cell Res. **74**, 355. (1972).
- Unuma, T., Arendell, J. P., és Busch, H.: Exptl. Cell Res. **52**, 429. (1968).
- Urban, J., Katrenbeck, J., Zimmer, P., Timko, J., Lesch, R., és Schreiber, G.: Cancer Res. **32**, 1971. (1972).
- Usui, T.: Gann, **58**, 229. (1967).
- Weber, G.: Gann Monogr. **1**, 151. (1966).
- Weber, G.: Biochemical Strategy of the Regenerating Liver Cell. In: III. Workshop on Experimental Liver Injury held in Freiburg, October 15–16, 1973. Abstracts of the main reports and invited discussion remarks, pp. 16–17.
- Webb, T. E., Blobel, G., és Potter, V. R.: Cancer Res. **24**, 1229. (1964).
- Webb, T. E., Blobel, G., Potter, V. R., és Morris, H. P.: Cancer Res. **25**, 1219. (1965).
- Yoshida, T.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **63**, 852. (1956).
- Yoshida, T.: Virch. Arch. **330**, 85. (1957).

10/b. *ábra.* Subcutan oltott hepatoma, Hunnia hibrid csirkéken, 51. passage. Párhuzamos lefutású membránnal rendelkező két szomszédos sejt között csökevényes fejlettségű desmosoma típusú sejtkapcsoló struktúra biztosítja a kapcsolatot. Alapnagyítás: $6\,700\times$. Végső nagyítás: $20\,770\times$

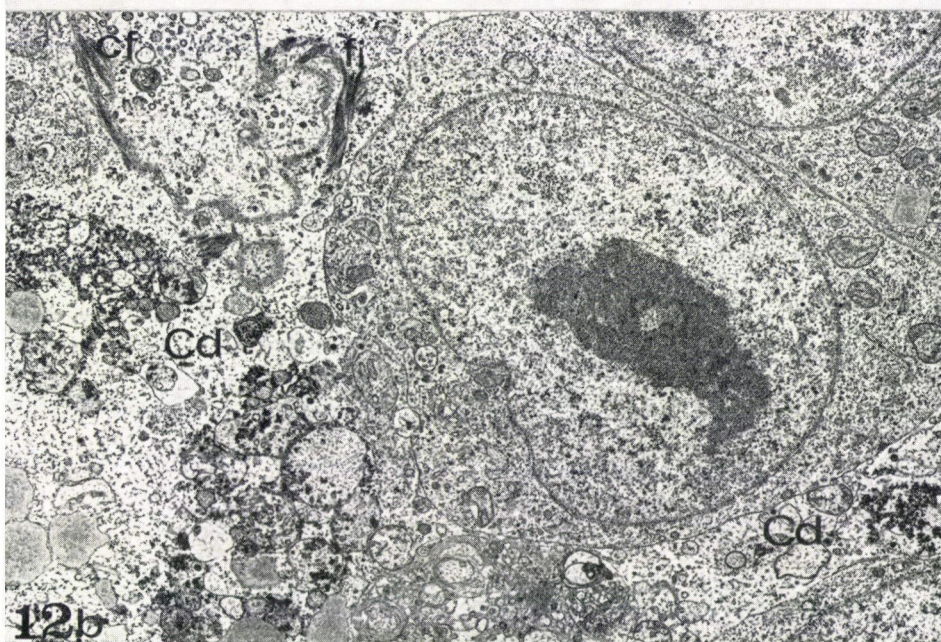
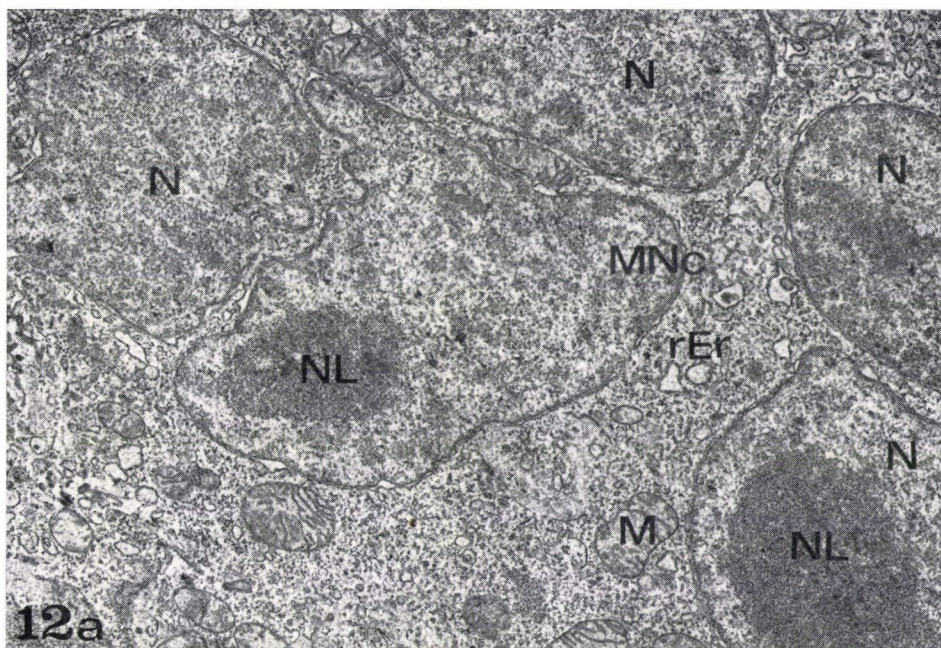
10/c. *ábra.* Subcutan oltott hepatoma, Hunnia hibrid csirkéken, 51. passage. A tágult intercellularis térben sejtdetritus elemei, C típusú vírus particulumok figyelhetők meg. A sejtek cytoplasmája bőven tartalmaz szabad ribosomát és polysomát, egy-egy kanyarultatos lefutású, durva felszínű endoplasmatis reticulum (rEr) cysterna is megfigyelhető, továbbá zsírcseppek láthatók. Alapnagyítás: $5000\times$. Végső nagyítás: $15\,500\times$

10/d. *ábra.* Subcutan oltott hepatoma, Hunnia hibrid csirkéken, 51. passage. A cytoplasma gazdag szabad ribosoma (Ri) és polysoma állománya nagyobb nagyítással. A polysomák (Ps) hajtű-, vagy spirálszerűen meghajlott fonal mentén elhelyezkedő, 6–8, olykor számosabb granulumból épülnek fel. Alapnagyítás: $6\,700\times$. Végső nagyítás: $20\,770\times$



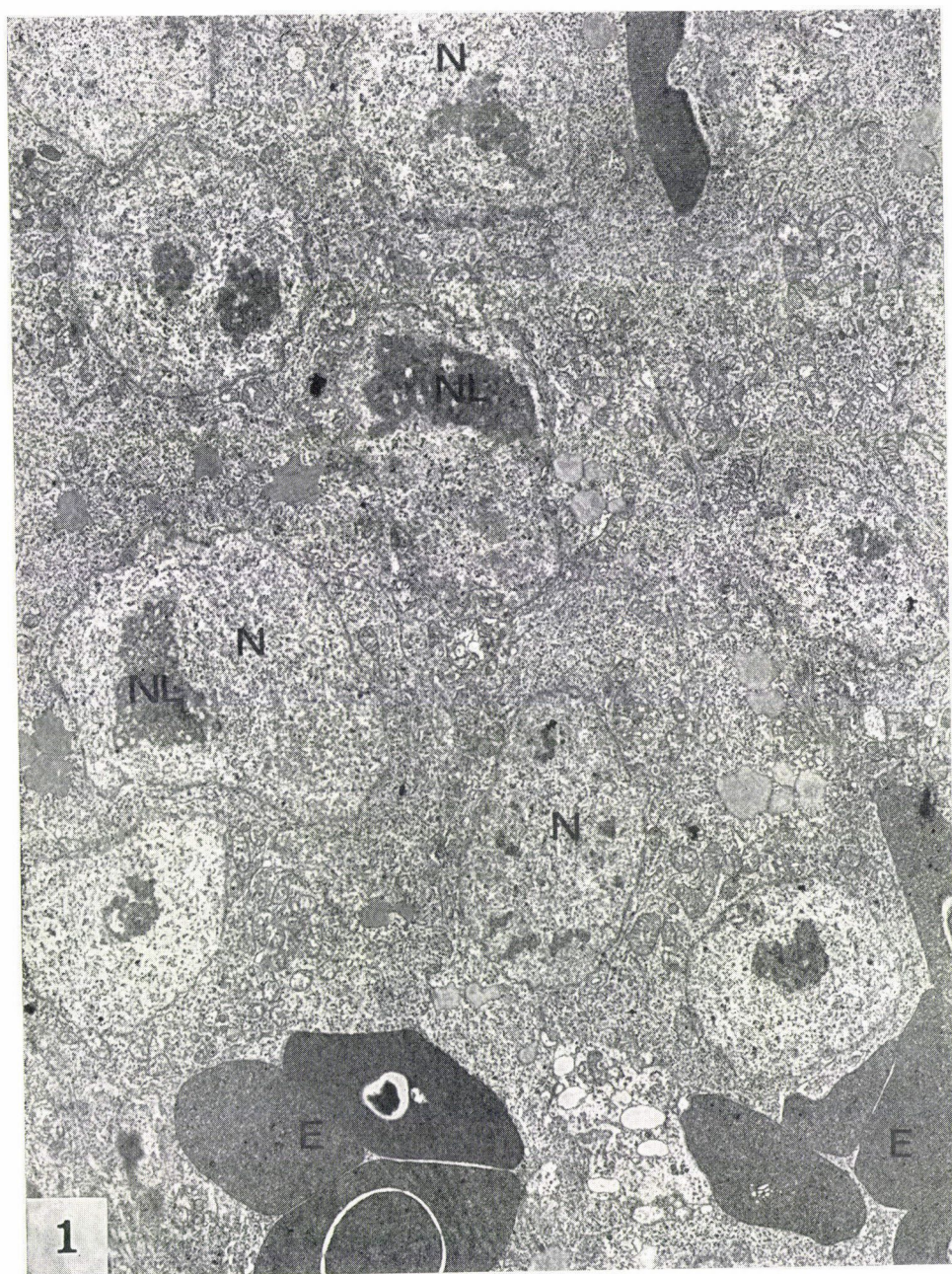
11/a. ábra. Subcutan oltott hepatoma Hunnia hibrid csirkékben, 51. passage. A daganatsejtek cytoplasmája gazdag szabad ribosoma (Ri) és polysoma (Ps) állománnyal rendelkezik és kevés durva felszíni endoplasmás reticulumot (rEr) tartalmaz, mely tubularis megjelenésű. Mitochondriumok (M) mellett lipidcsepp (L) is megfigyelhető. A magfelszín karélyozott. Alapnagyítás: 5000 $\times$. Végző nagyítás: 15 500 $\times$

11/b. ábra. Subcutan oltott hepatoma Hunnia hibrid csirkékben, 51. passage. A basalmembranál (Bm) rendelkező, ellapult endothel sejtekkel (En) bélelt capillarissal (Ca) szomszédos daganatsejt vascularis pólusán a plasmamembran elmosódott, a pericapillaris tér (pCas) sejttörmeléket (Cd) tartalmaz. A cytoplasmában a gazdag ribosoma (Ri) és polysoma (Ps) állományon kívül néhány mitochondrium (M) és durva felszíni endoplasmás reticulum cysterna (rEr) is megfigyelhető. Alapnagyítás: 6 700 $\times$. Végző nagyítás: 20 770 $\times$

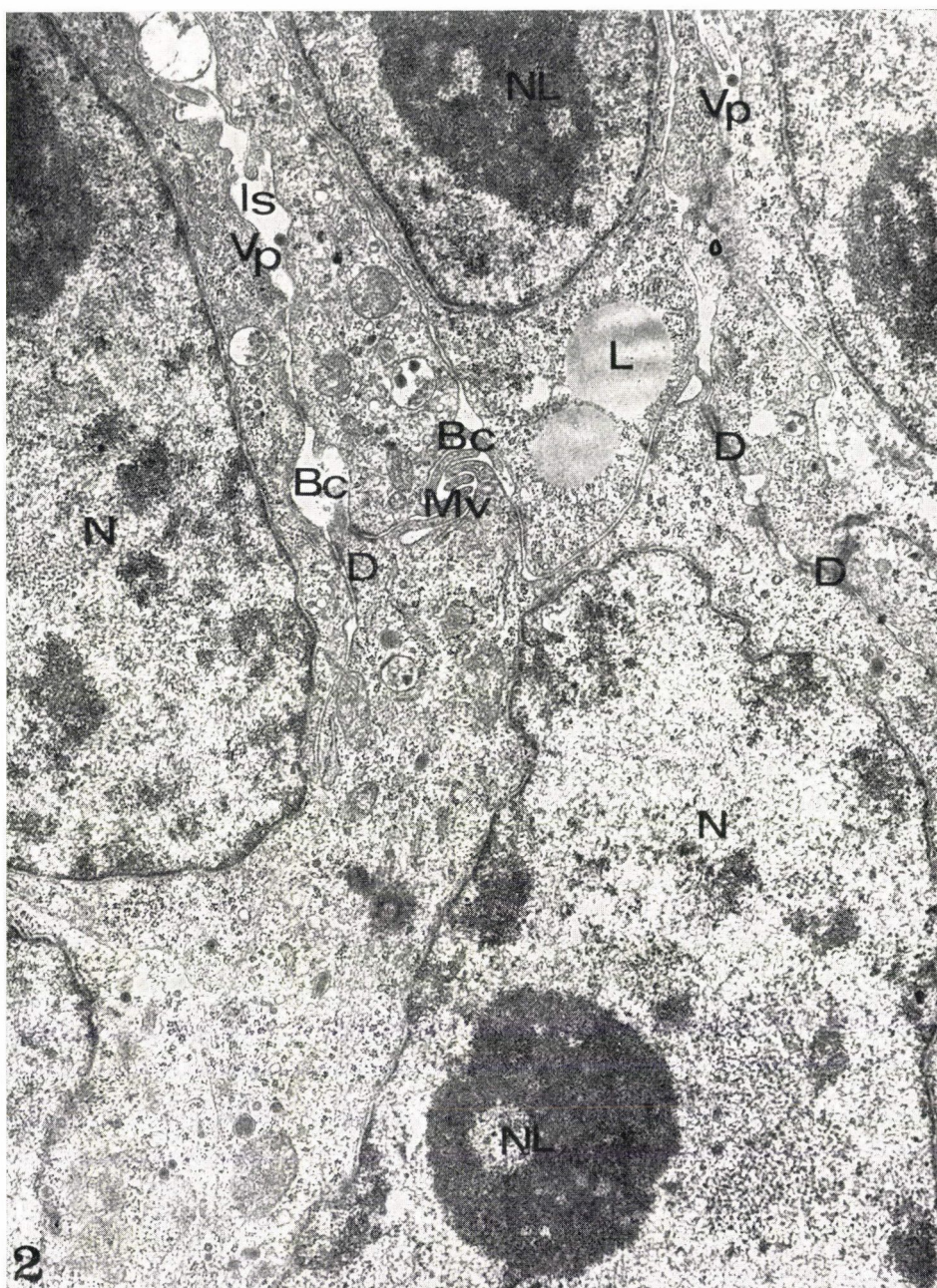


12/a. ábra. Subcutan oltott hepatoma Hunnia hibrid csirkéken, 51. passage. Több magvú daganatsejtek (MNC) részlete. A sejtmagvak (N) egy részében hypertrophiás elektronrendez nucleolus (NL) látható, a cytoplasma bőséges szabad ribosoma és polysoma állománnyal rendelkezik, emellett benne elszórtan változó nagyságú mitochondriumok (M) és kis mennyiségben tubularis jellegű, durva felszínű endoplasmás reticulum (rEr) figyelhető meg. Alapnagyítás: 2 700 $\times$. Végső nagyítás: 8 370 $\times$

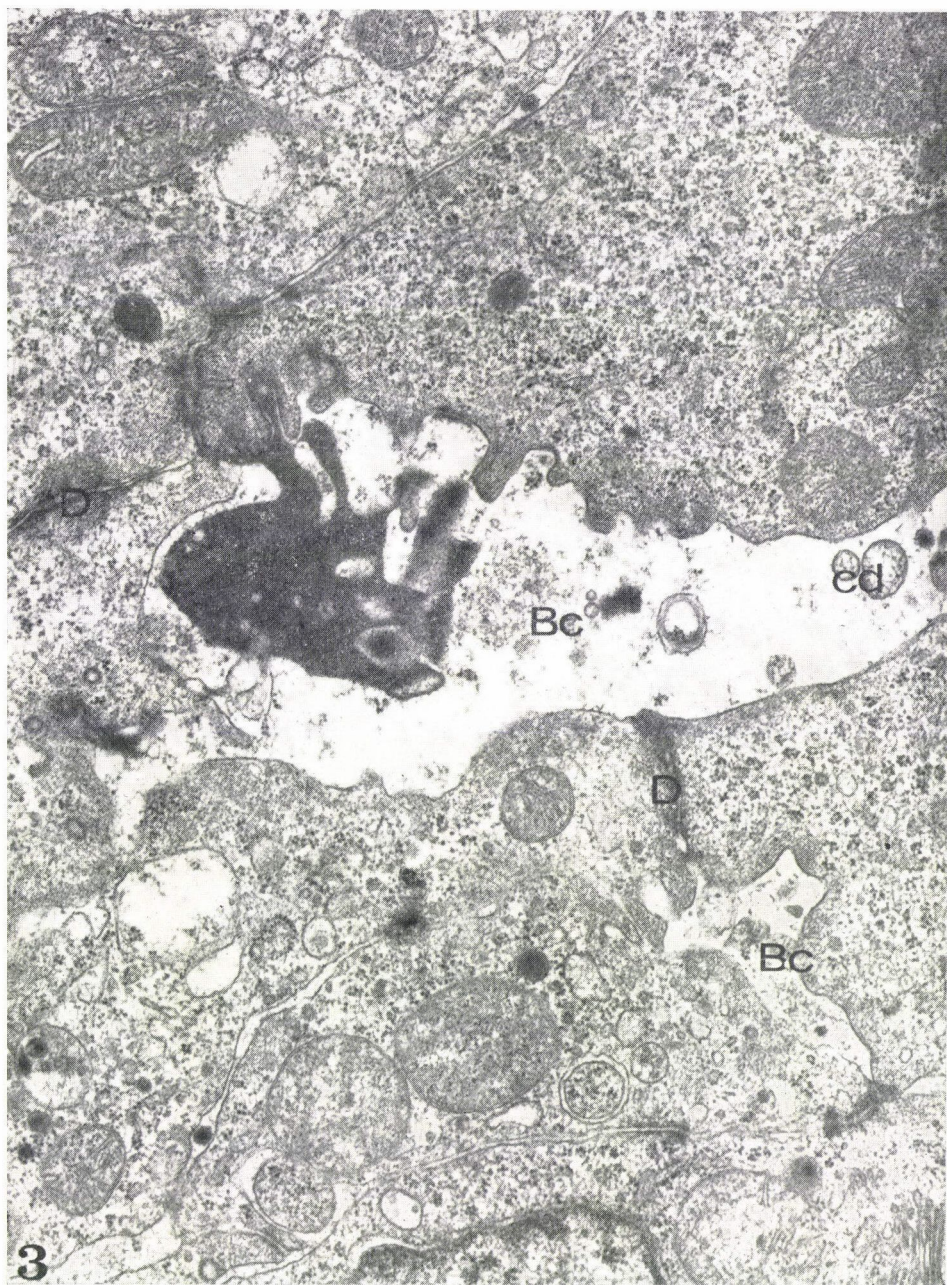
12/b. ábra. Subcutan oltott hepatoma, Hunnia hibrid csirkéken, 51. passage. Jól megtartott jellegzetes megjelenésű ép daganatsejtek szomszédságában sejtnecrosis eredményeként sejt-detritus (Cd) elemei, közöttük pedig fibrin (fi) szálcák és collagen fibrillumok (cf) átmetszetei láthatók. Alapnagyítás: 2000 $\times$. Végső nagyítás: 6 200 $\times$



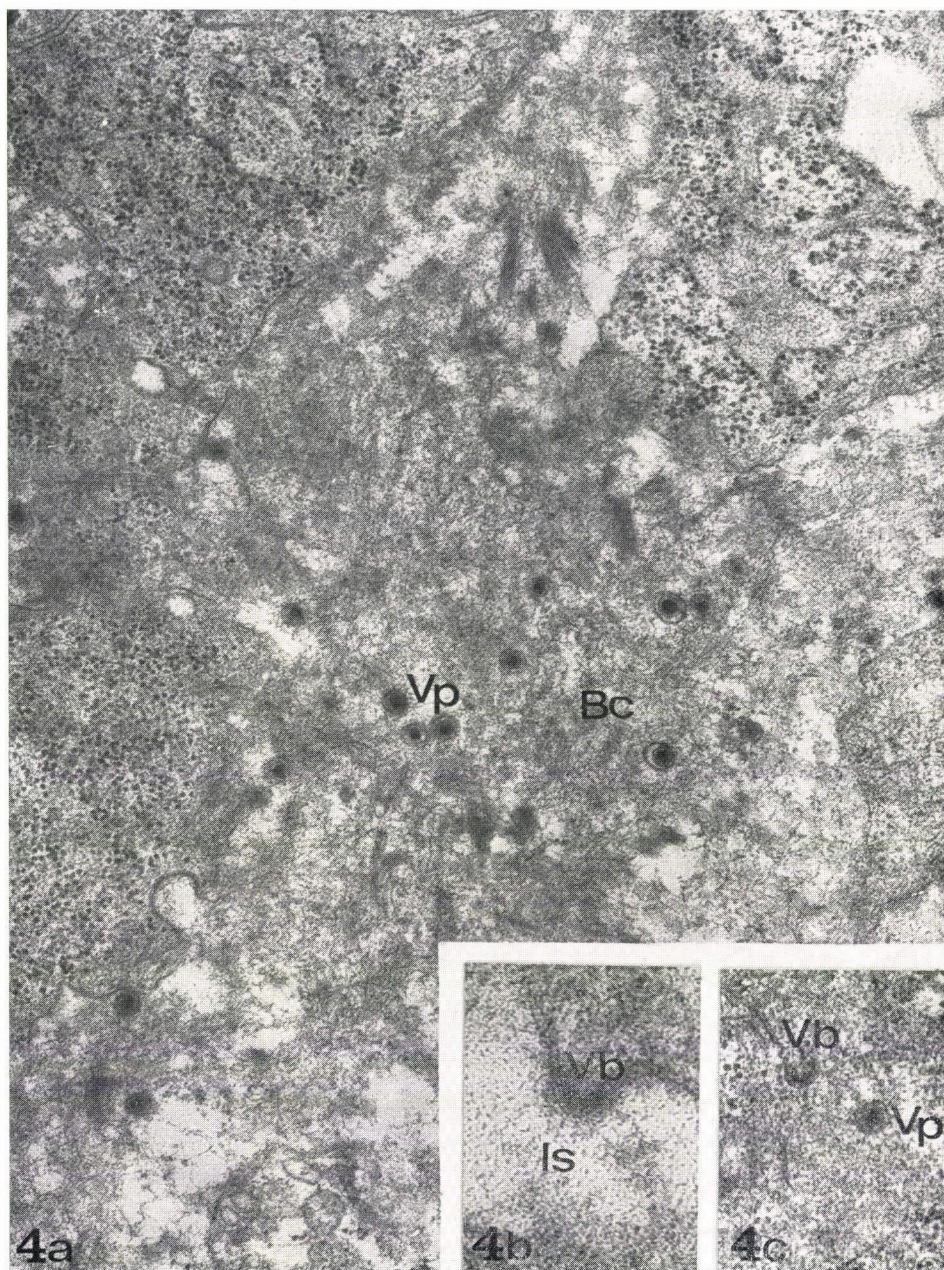
1. ábra. Subcutan oltott hepatoma, IV. passage. Szorosan egymáshoz simuló polygonalis daganatsejtek. A megnagyobbodott magvak (N) többségében hypertrophias prominens nucleolusok (NL) figyelhetők meg. A daganatsejtek közé ékelődve extravascularisan vörösvérsejtek (E) láthatók. Alapnagyítás: 2000 $\times$. Végso nagyítás: 5 200 $\times$



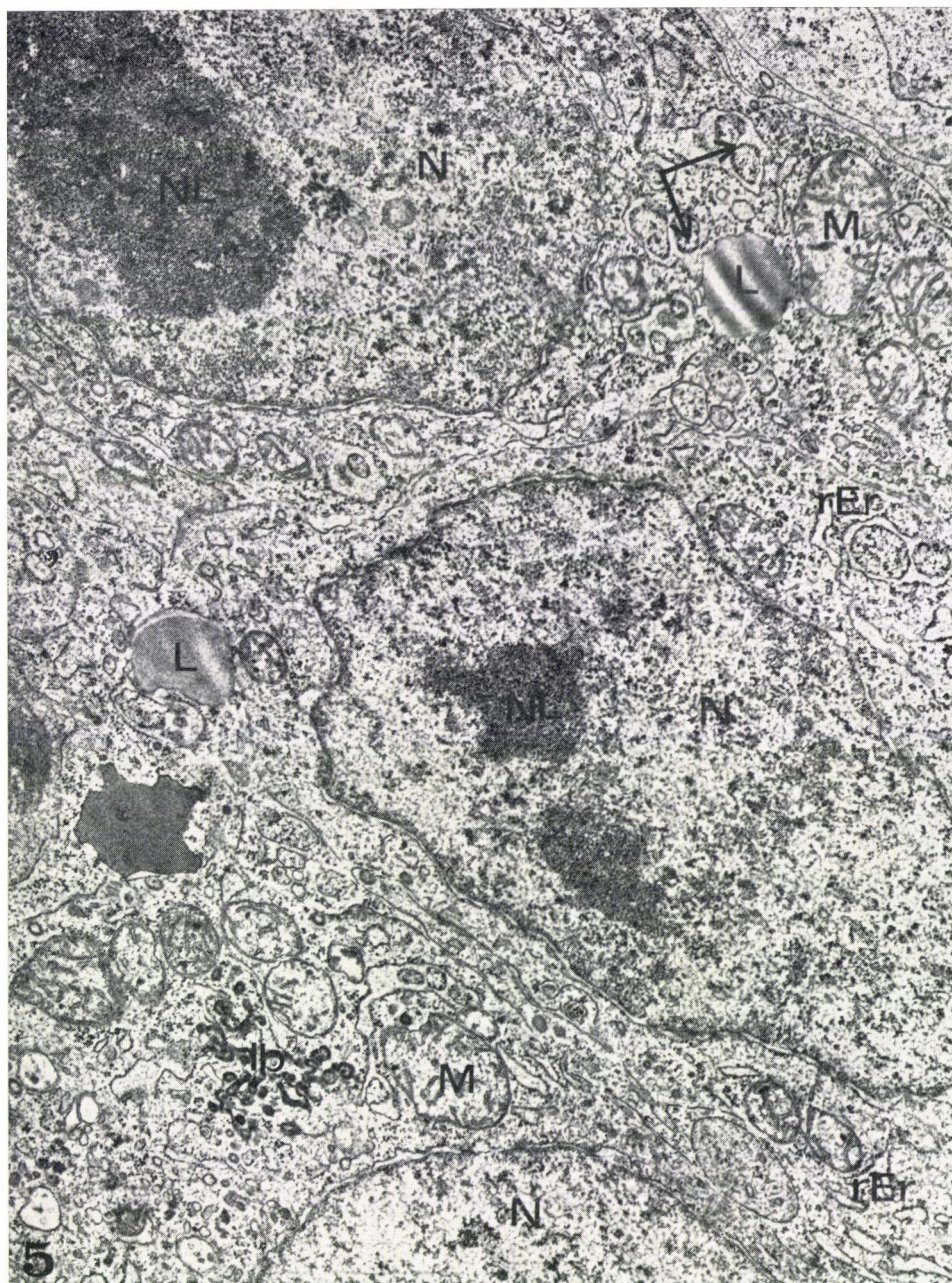
2. ábra. Subcutan oltott hepatoma, IV. passage. A polygonális daganatsejtek között helyenként csökevényes fejlettségű epecanaliculusok (Bc) ismerhetők fel. Ezeket desmosomák(D) zárják le a helyenként kiszélesedett intercellularis terek (Is) felé. Egyik epecanaliculusban (Bc) mikrobolyhok (Mv) átmetszetei is megfigyelhetők. Az intercellularis térben egy-egy vírus partikulum (Vp) látható. A daganatsejtek cytoplasmájában lipidcseppek (L) tűnnek szembe. A sejtmagvakban (N) hypertrophiás prominens nucleolusok (NL) láthatók. Alapnagytás: 5000 $\times$. Végző nagyítás: 12 500 $\times$



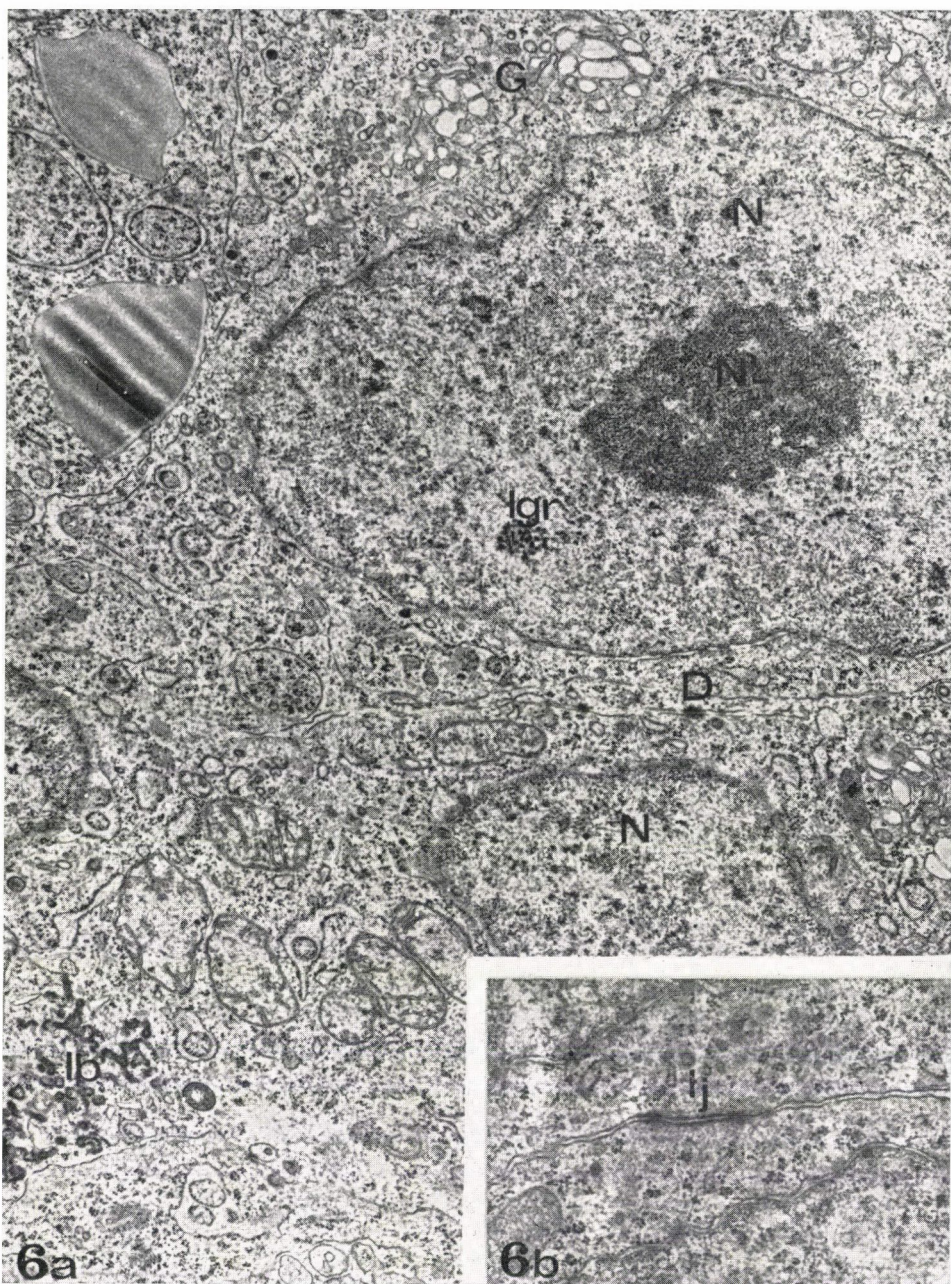
3. ábra. Subcutan oltott hepatoma IV. passage. Tág epecanaliculus, (Bc) melyet több daganatsejt határol. Az epecanaliculust szabályos desmosoma (D) típusú sejtkapcsoló struktúrák zárják le. A canaliculus lumenében denz, amorph anyag, sejtdeitritus elemei (Cd) figyelhetők meg. Alapnagytítás: 6 700 $\times$. Végző nagytítás: 16 750 $\times$



- 4./a. ábra. VIII. passage, intramuscularisan transzplantált hepatoma. A daganatsejtek között kialakult tág epecanaliculus jellegű (Bc) intercellularis tér üregét szálcás szerkezetű, közepes elektrondenzitású anyag tölti ki, melyben szabályos C típusú vírus partikulumok láthatók elsősorban. Alapnagytás: 10 000 $\times$. Végső nagyítás: 25 000 $\times$
- 4./b. ábra. Vírus budding jelensége (Vb) laterális sejtfelületén az intercellularis tér (Is) felé. Alapnagytás: 27 000 $\times$. Végső nagyítás: 73 700 $\times$
- 4./c. ábra. Vírus budding jelensége mellett az intercellularis térben (Is) szabályos C típusú partikulum (Vp) figyelhető meg. Alapnagytás: 13 000 $\times$. Végső nagyítás: 40 300 $\times$



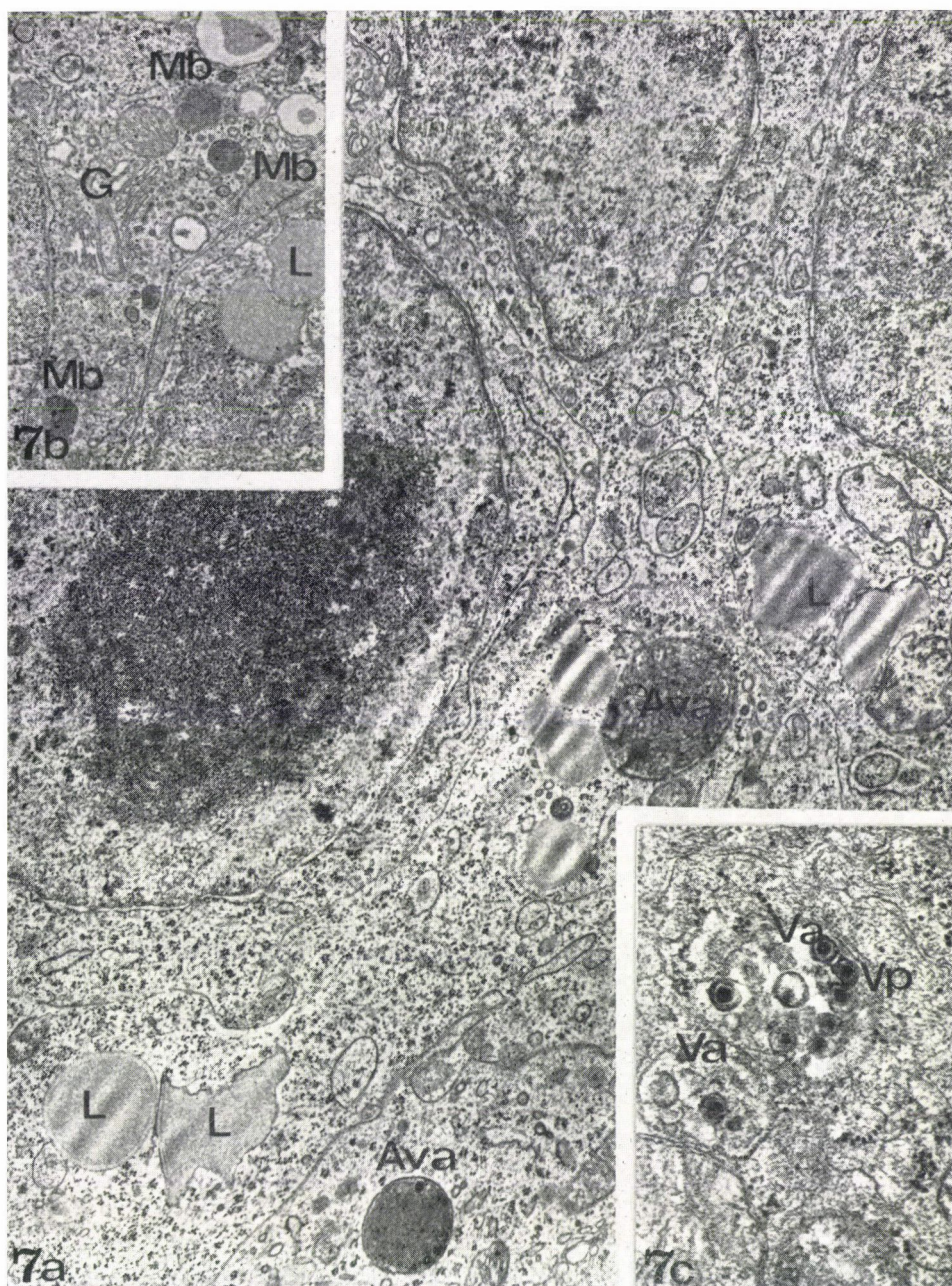
5. ábra. VIII. passage, intramuscularisan oltott transzplantált hepatoma. A polygonális daganatsejtek szorosan egymáshoz simulnak. A chromatinszegény elektronáteresztő magban (N) hypertrophiás elektronrendz nucleolusok (NL) figyelhetők meg. A cytoplasma orgellumokban gazdag, bőségesen tartalmaz durva felszínű endoplasmás reticulumot is (rEr), hosszabb-rövidebb, kanyargós lefutású, változó mértékben tágult cysternák formájában. Az erősebben tágult cysternák lumenében invaginálódott és lefűződött cytoplasma részletek (→) átmet-szetei láthatók. A mitochondriumok (M) változó nagyságúak, crista állományuk károsodott. Lipidcseppeken (L) kívül egyik sejtben elektrondenz, hullámos lefutású membránok halma-zából álló, zárványszerű képlet (Ib) is látható a cytoplasmában. Alapnagytás: 5000 $\times$. Végző nagyítás: 15 000 $\times$



6/a. ábra. VIII. passage, intramuscularisan transzplantált hepatoma. Az organelumokban gazdag cytoplasmában az előbbi ábrán bemutatott sejtorganelumokon kívül a mag közelében elhelyezkedő fejlett, Golgi-zóna (G) figyelhető meg. A chromatinszegény sejtmagban (N) prominens, elektrondenz nucleolus (NI) és interchromatinikus granulum (Igr) halmazok láthatók. Másik sejt cytoplasmájában elektrondenz, hullámos lefutású membránokból álló zárványszerű képlet (Ib) figyelhető meg. A szomszédos sejtek között keskeny intercellularis tér, elszórtan desmosoma (D) típusú sejtkapcsoló struktúra látható. Alapnagytás: 5000×.

Végő nagytás: 15 000×

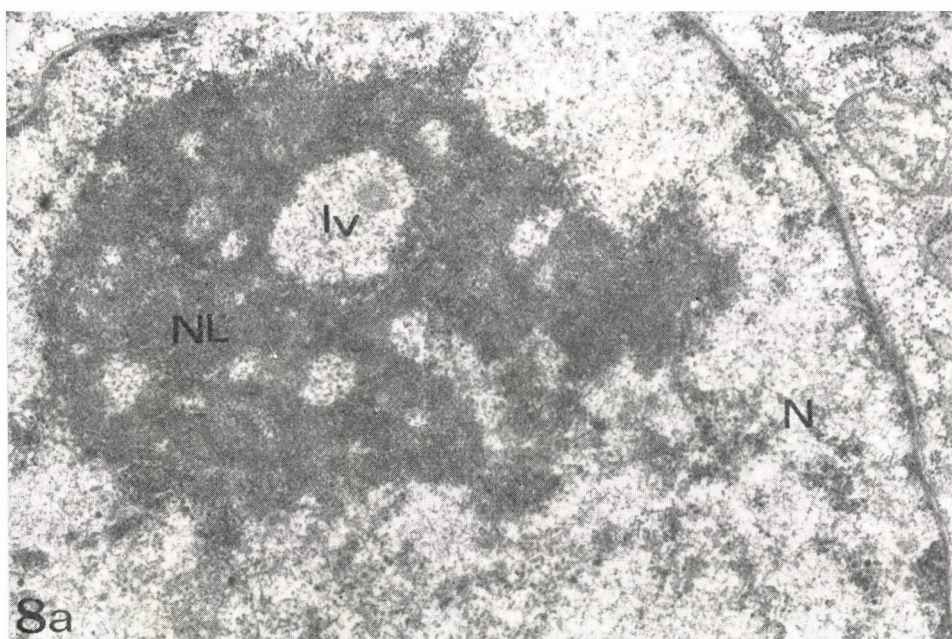
6/b. ábra. A daganatsejtek párhuzamosan futó membránjait egybekapcsoló sejtkapcsoló struktúra (Ij) nagyobb nagytással. Alapnagytás: 5 500×. Végő nagytás: 17 050×



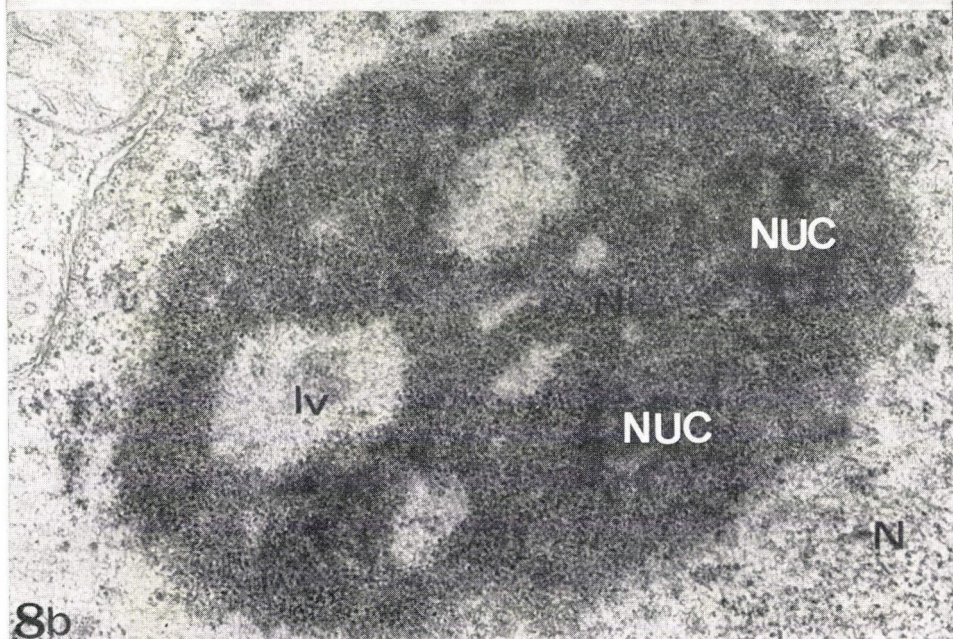
7/a. ábra. VIII. passage, intramuscularisan transzplantált hepatoma. A daganatsejtek cytoplasmájában a korábbi ábrákon is bemutatott sejtorganellumokon kívül nagyszámban lipid-cseppek (L) és különböző belső szerkezetet mutató elektrondenz autophag vacuolumok (Ava) figyelhetők meg. Alapnagytás: 5000 $\times$. Végső nagyítás: 15 500 $\times$

7/b. ábra. Intraperitonealisan oltott hepatoma, V. passage. A cytoplasmában Golgi-zóna elemei, lipidcseppek (L) mellett változó nagyságú, közepes elektrondenzitású kerekded, ovális képletek ún. microbody-k (Mb) láthatók. Alapnagytás: 5000 $\times$. Végső nagyítás: 15 000 $\times$

7/c. ábra. VI. passage, intramuscularisan transzplantált hepatoma. Intracellularisan, vacuolumok (Va) üregében jól megtartott, és leépülőben levő C típusú vírus partikulumok (Vp) láthatók. Alapnagytás: 17 000 $\times$. Végső nagyítás: 52 700 $\times$

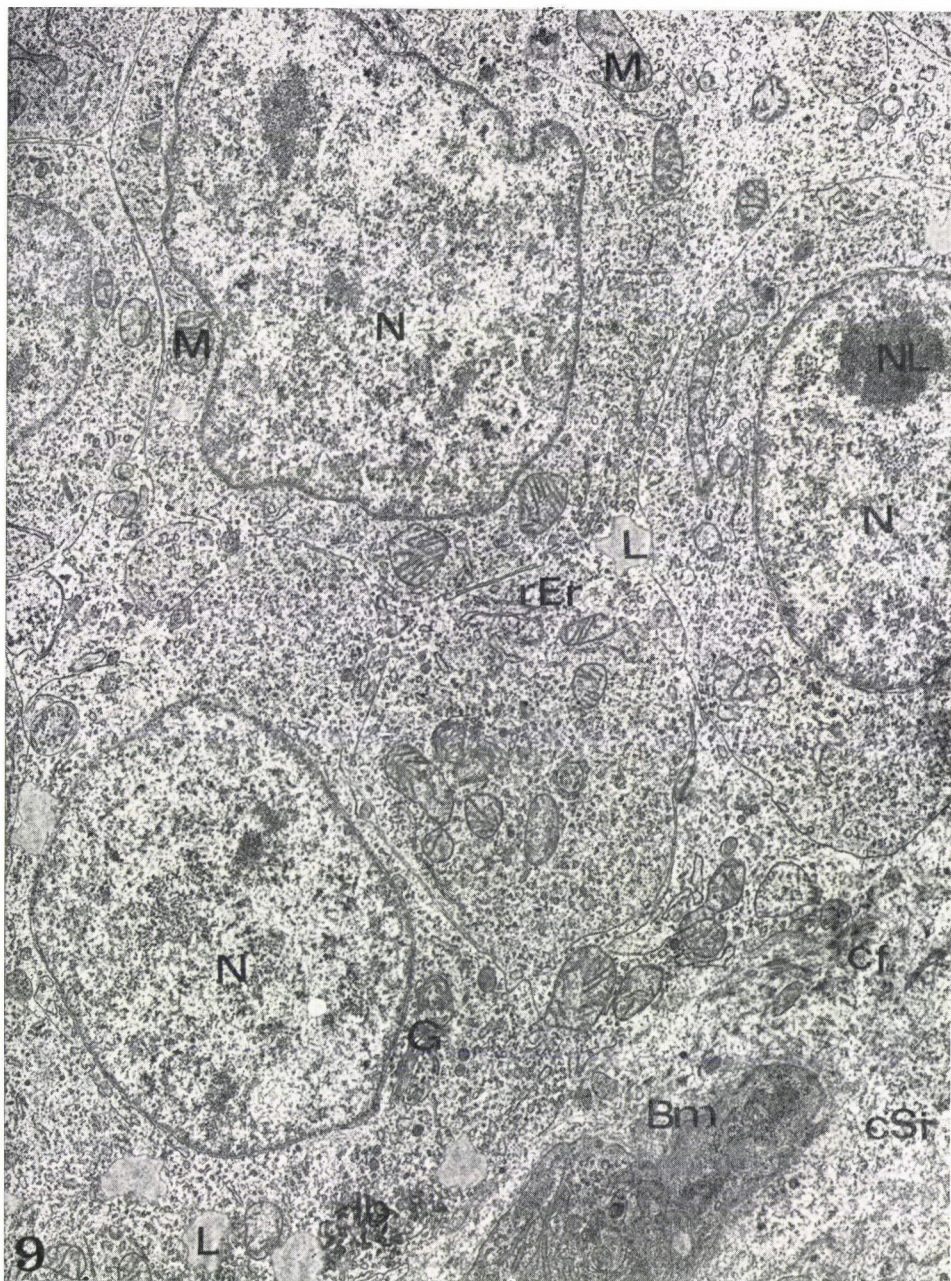


8a

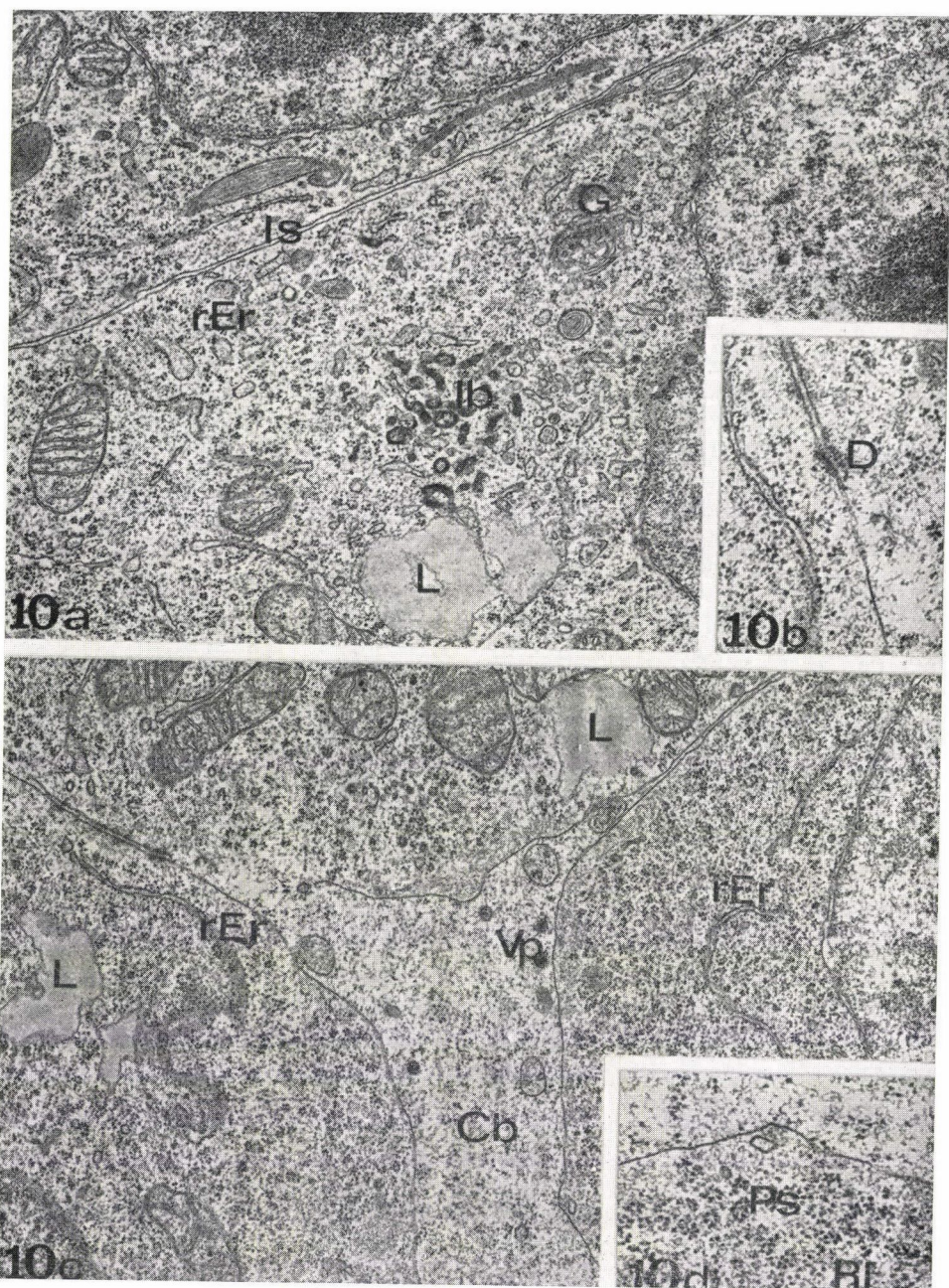


8b

8/a. ábra. Subcutan transzplantált hepatoma IV. passage. A chromatinszegény magban (N) hypertrophiás, elektrondenz prominens nucleolus (NL), mely zömében granularis komponensekből épül fel. A nucleolus (NL) állományát kisebb elektrondenzitású mezők, invaginált karyoplasma (lv) részletek hatják át. Alapnagyítás: 6700 $\times$. Végő nagyítás: 14 740 $\times$
 8/b. ábra. VI. passage, intramuscularisan oltott hepatoma. A magban (N) erősen megnagyobbodott, hypertrophiás elektrondenz nucleolus (NL), mely túlnyomórészt granularis komponensekből épül fel, a nucleolusban helyenként a fibrillaris komponensből álló, kissé elektrondenzebb nucleolonema (Nuc) fonatai is felismerhetők. A nucleolus állományát karyoplasma invaginatumok (lv) hatják át. Alapnagyítás: 8 900 $\times$. Végő nagyítás: 27 590 $\times$



9. ábra. Subcutan oltott hepatoma, Hunnia hibrid csirkéken, 51. passage. A daganat szorosan egymáshoz fekvő polygonalis sejtekből épül fel. A sejtek között keskeny intercellularis terek húzódnak. A megnagyobbodott chromatin-szegény elektronáterestő sejtmagvak (N) egyikében elektronrendez nucleolus részlete (NL) látható. A cytoplasma sejtorganellumokban elszegényedett, durva felszíni endoplasmás reticulumot (rEr) alig, s csak tubularis formában tartalmaz. A cytoplasma ugyanakkor bőséges szabad ribosoma és polysoma állománnyal rendelkezik. Megkevesbedettnek tűnik a mitochondriumok (M) száma is. Elszórtan lipidcseppek (L), egyik sejtben pedig csökevényes Golgi-zóna (G) és elektronrendez hullámos lefutású membránokból álló cytoplasmaticus zárvány is látható. Az ábra jobb alsó sarkában capillarizált „sinusoid” részlete (cSi) látható, basalmembránnal (Bm) collagen fibrillumokkal (Cf) körülveve. Alapnagyítás: 2700 $\times$. Végso nagyítás: 8370 $\times$



10/a. ábra. Subcutan oltott hepatoma, Hunnia hibrid csirkéken, 51. passage. A sejteket keskeny intercellularis tér (Is) választja el. A cytoplasma kevés tubularis jellegű durva felszínű endoplasmás reticulumot (rEr) tartalmaz, a szabad ribosoma és polysoma állomány bőséges. Csökevényes Golgi-készülék (G) és lipidcseppek (L) mellett hullámos lefutású, elektrondenz membránokból álló cytoplasma zárvány (Ib) figyelhető meg. Alapnagytás: 5000 $\times$. Végző nagyítás: 15 500 $\times$