

MC29 VÍRUS ÁLTAL CSIRKÉBEN ELŐIDÉZETT MÁJTUMOROK FINOMSZERKEZETI VONÁSAI III.

LAPIS KÁROLY
az MTA levelező tagja*

Közlésre érkezett: 1974. VIII. 2.

Az állatokban spontán fellépő és különböző vegyszerekkel előidézett primer májdaganatok histopathológiáját és histogenesisét előszeretettel tanulmányozták, hogy ennek során hasznos információkhoz jussanak az emberi májrakok histogenesisére vonatkozóan. Erről jó áttekintést nyújtanak Stewart és Snell (1957, 1959) összefoglaló közleményei.

Az elektronmikroszkópos vizsgálatok a különböző daganatok histogenesisének jobb megismerését jelentős mértékben elősegítetik. Nem véletlen tehát, hogy az emberi májrakokat (Creemers és Jadin 1968; Ghadially és Parry 1966; Gonzalez-Crussi és Manz 1972; Ito és Johnson 1969; Lapis és mtsai 1971; Ruebner és mtsai 1967; Schaff és mtsai 1971; Smetana és mtsai 1972; Theron 1965; Theron és Meckel 1964; Toker és Trevino 1966) és az állatok spontán keletkező (Essner 1967; Ito és mtsai 1972) és kémiai carcinogenekkel előidézett (Bannasch 1968; Bruni 1973; Dalton 1964; Dalton és Edwards 1942; de Man 1960; Driessens és mtsai 1959, 1962; Flaks 1968; Geil és mtsai 1968; Karasaki 1969; Liebelt és mtsai 1971; Ma és Webber 1966; Merkow és mtsai 1967, 1969, 1972; Molbert és mtsai 1962; Novikoff 1957; Reynolds 1972; Salomon és Jézéquel 1963; Sugihara és mtsai 1972; Svoboda 1964; Svoboda és Higginson 1968; Svoboda és mtsai 1967) hepatomáit is számosan tanulmányozták elektronmikroszkóposan.

Jelen közleményben egy új hepatomára, éspedig az MC29 vírussal csirkékben előidézett májrakra vonatkozó elektronmikroszkópos vizsgálatokról számolunk be. A vírussal előidézett kísérletes májdaganatok elmélyült és sokoldalú tanulmányozását különösen fontossá teszi az a körülmény, hogy májrakos egyének szérumában nagy gyakorisággal mutatható ki a hepatitisz társult HAA antigen (Edmondson és Peters 1971; Tong és mtsai 1971; Vogel és mtsai 1970), továbbá, hogy pathológiai megfigyelések is arra mutatnak rá,

* A vizsgálatok egy része a Duke Medical Center Department of Surgery, Division of Experimental Surgery laboratóriumában történt, ahol szerző 1972 folyamán meghívott visiting professzori minőségben dolgozott. Ezen lehetőségekért a szerző e helyen is köszönetét fejezi ki a vendéglátó laboratórium vezetőjének, J. W. Beard, M. D.-nek és munkatársának D. Beardnak.

hogy a primer májdaganatok jelentős hányada (a gyakoriságra vonatkozóan ugyan megoszlanak a vélemények) vírus hepatitiszt követő elváltozások talaján fejlődik ki (Kendrey 1965; Korpássy és Súlyom 1961; MacDonald 1956; Sagebiel és mtsai 1963; Sheldon és James 1948; Steiner 1954).

Vírus által keltett májdaganat finomszerkezetére vonatkozó leírás — eltekintve az általunk ismerttetendő daganatra vonatkozó előzetes jellegű közlésektől (Beard és mtsai 1970; Mladenov 1970) — még nincs az irodalomban. A csirkékben MC29 vírus fertőzéssel előidézett primer májdaganatok fény- mikroszkópos morphológiájáról korábban már beszámoltunk (Lapis és mtsai 1973).

E daganatok histogenesisének pontosabb tisztázásához azonban az elektronmikroszkópos vizsgálatok sem nélkülözhetők.

Jelen vizsgálat célja az MC29 vírussal előidézett májdaganatok májsejt eredetének elektronmikroszkópos vizsgálat alapján történő bizonyítása és a daganatok különböző histológiai típusaira jellemző finomszerkezeti vonások ismertetése. Az elektronmikroszkópos vizsgálatokkal tisztázni kívánjuk továbbá azt is, hogy e vírussal keltett daganatokban jelen vannak-e a kórokozó vírus-partikulumok, és ha igen, milyen viszonyban állnak a daganatsejtekkel.

Célul tűztük ki azt is, hogy e vírussal keltett májdaganatok finomszerkezeti vonásait összehasonlítsuk az emberi májrakok, valamint az állatokban spontán keletkező vagy vegyszeresen előidézett májdaganatok ultrastrukturális sajátásaival.

Anyag és módszer

Duke Leghorn 15 csibéket 1—5 napos korban MC29 vírussal fertőztünk korábbi közleményünkben közölt módon (Lapis és mtsai 1973). Az állatokban daganatok alakultak ki. Az ily módon ante finem állapotba került állatokat elhullásuk előtt szívpunkcióval elvéreztettük. Az állatok májában észlelt körülírt tumoros csomókból a környező ép májszövetrel együtt fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatra szövetmintákat vettünk. Az elektronmikroszkópos vizsgálat céljára az anyag egy részét Palade (1952) szerint Veronal pufferrel készített 2%-os OsO_4 -ba rögzítettük 0—+4 C°-on 2 órán át. A szövetminta más részét foszfát pufferrel készített (pH 7,4) 3,5%-os glutaraldehdben rögzítettük 0—+4 C°-on 2 órán át. Ezután az anyagot a glutaraldehd rögzítő folyadék elkészítéséhez használt pufferoldatban több ízben átmostuk, majd a Palade szerint készített 2%-os OsO_4 oldatban 0—+4 C°-on 1 órán át utórögzítettük. Rögzítés után az anyagokat felszálló (30, 50, 70, 90, 100%-os) alkoholsorban és propylenoxidben víztelenítettük és Durcupan ACM-be ágyaztuk. A blokkokból félvékony metszeteket készítettünk, melyeket toluidin-

kékkel festettünk. A félvékony metszetek fénymikroszkópos vizsgálata alapján kiválasztott és befaragott blokkokból LKB ultramicrotommal ultravékony metszeteket készítettünk. Az ultravékony metszeteket uranyl-acetát telített vizes oldatával 30 percig „festettük”, majd Reynolds-féle (Reynolds 1963) eljárás szerint ólomcitráttal kontrasztoltuk. A metszeteket Siemens-10A Elmiscoppal, JEM 7A és JEOL 100B típusú elektronmikroszkóppal vizsgáltuk és fényképeztük.

Eredmények

A különböző histológiai típusú májdaganatok ultrastrukturális organizációja

Az MC29 vírus által indukált májdaganatok többsége szövettanilag trabecularis típusú májrának felelt meg. Elektronmikroszkóposan jól megfigyelhető, hogy a változó szélességű, több sejtsorból felépülő trabekulákban a daganatsejtek sűrűn egymás mellett helyezkednek el, szabályos elrendezésre utaló orientáció nem látható. A trabeculákat sinusoidok övezik. A daganatos gócekban megfigyelhető sinusoidok falának szerkezete azonban többnyire eltér a máj normális sinusoidjainak szerkezetétől. A sinusoid és a daganatos trabeculák széli sejtsora közötti kiszélesedett szövetrésben basalmembránszerű szemcsés anyag több rétegben rakódott le, nemcsak a sinusoid körül, hanem a daganatos trabeculák széli sejtsorának sinusoid felé tekintő felszínén is. A szélesebb, több sejtsorból felépülő trabekulákban gócosan unicelluláris necrosis jelei figyelhetők meg (1. ábra).

A májdaganatok másik, kevésbé gyakori típusát a mirigyes felépítésű májrakok képezik. Elektronmikroszkópos vizsgálat során is felismerhető, hogy az ilyen daganatok változó nagyságú mirigyjáratokból épülnek fel. A mirigyszerű struktúrákat a daganatsejtek 2 vagy több sejtsorban bélelik és a sejtek elnyúlt, polygonális, hengerded alakúak, sajátosan orientáltak, hossz tengelyük mintegy vertikális a mirigylumen középpontjára. Az acinusok külső sejtsorát alkotó sejtek szélesebb bázisukkal basalmembránon ülnek, melyet elnyúlt ovális alakú sejtek mintegy körkörösön körülölelnek. Kollagen fibrillumok nem, vagy gyér számban fordulnak elő. A mirigylumenben részint pusztuló sejtkomponensek, részint vírusrészecskék figyelhetők meg (2., 16., 29. ábra).

A tágabb mirigyjáratok hámbélése olykor redőket alkot, melyek a lumenbe papillaszerű képződmények formájában emelkednek be. Elektronmikroszkóposan jól megfigyelhető, hogy az ilyen papillákat alkotó, elnyúlt hengerded sejtek sajátosan orientáltak, basisukkal lamina basalisra ülnek, apexükkel a mirigy-lumen felé tekintenek. A szorosan egymáshoz simuló sejtek összekapcsolását az apex közelében helyet foglaló desmosomaszerű sejtkapcsoló struktúra biztosítja (2. ábra).

A szövettani vizsgálat szerint anaplastikusnak minősülő májrakokban

elektronmikroszkópos vizsgálattal is feltűnő a sejtek, s kisebb mértékben a sejtmagvak változó alakja és nagysága, a sejtmagvak erősen tagolt egyenetlen felszíne. Megfigyelhető, hogy a sejtek szabályos orientáció jelei nélkül rendezetlen összevisszaságban helyezkednek el egymás mellett. A sejtek a polarizáció jeleit elvesztették, sem a biliaris, sem a vascularis polus nem ismerhető fel rajtuk, csökevényes epecapillarissok sem figyelhetők meg közöttük (3. ábra). Elszórtan egy-egy sejt nekrosisa, ill. annak eredményeként kialakult pseudolumen figyelhető meg, benne leépülő sejtkomponensek, sejtdeitritus maradványai láthatók. Olykor a daganatsejtek között vörös vérsejtek figyelhetők meg.

Fénymikroszkópos vizsgálat alapján elkülönítettük az anaplasticus májrákok egyik sajátos altípusaként az ún. mozaik szerkezetű anaplasticus tumorokat. Összhangban a fénymikroszkópos leletekkel, e daganatokra elektronmikroszkópos vizsgálatok szerint is az jellemző, hogy egymástól izolálódott, széles intercelluláris terekkel elválasztott sejtekből épülnek fel, melyek mint mozaikdarabkák helyezkednek el egymás mellett. A sejtek változatos nagyságúak, többnyire polygonális alakúak, a sejtfelszín erősen tagolt, gyakran hosszú nyúlványokkal rendelkeznek. A májsejtekre jellemző polarizált organizáció kialakulása hiányzik: biliaris és vascularis polus rendszerint nem ismerhető fel (4. ábra). Gondos kereséssel azonban rendszerint találhatunk az ilyen mozaik szerkezetű anaplasticus rákok differenciálatlan sejtjei között egy-egy, pár sejtből álló sejtsoportot, melyek differenciáltabb sejtekből állnak, s a cytoplasma sajátos organizációja alapján azok májsejt eredete biztosan felismerhető, olykor még csökevényes epecanaliculusok is megfigyelhetők e sejtek között, mikrobolyhokkal és desmosomákkal (5. ábra).

Nem sokban tér el előbbi daganatféleségétől az anaplasticus májtumorok másik sajátos variánsának, az orsósejtes máj carcinomának organizációja sem. A sejtek ugyancsak izoláltak, sejtkapcsoló struktúrák nem alakultak ki, az intercellularis terek tágak. A sejtek zöme erősen megnyúlt. A változó nagyságú, szabálytalan alakú sejtmag rendszerint a hosszúra nyúlt sejt egyik végében található. A keskeny, elnyúlt sejtek között egy-egy bőségesebb cytoplasmával rendelkező polygonális sejt is előfordul. Ezekben a cytoplasma májsejtekére emlékeztető organizációja jobban felismerhető (6. ábra).

A daganatsejtek organellumait érintő elváltozások

Előzőkben a vírusindukált májrákok különböző histológiai típusára, főként azok organizációjára, architektúrájára vonatkozó fontosabb ultrastrukturális megfigyeléseket ismertettük. A továbbiakban e daganatokat alkotó sejtek ultrastrukturális vonásait ismertetjük. Az ultrastrukturális vonások ismertetése során úgy járunk el, hogy e vírusindukált májtumorok legtipusosabb és leggyakoribb formáját a trabeculáris szerkezetű májrákot felépítő daganatsejtek organellumait érintő finomszerkezeti alterációkat írjuk le rész-

letesen, és csak röviden utalunk arra, hogy a többi histológiai típusba tartozó májrákokat alkotó sejtek ultrastrukturális vonásai mennyiben térnek el, miben különböznek attól.

A sejtmagvak megnagyobbodtak, a trabecularis és mirigyes felépítésű daganatokban (1., 2. ábra) átmetszetük kerekded, ovális alakú, míg a májrák differenciálatlanabb típusaiban szabálytalanabb polygonális alakú, olykor lebenyezett sejtmagvakat figyelhetünk meg (3., 6. ábra).

A magfelszín kontúrya a differenciáltabb tumorokban enyhén egyenetlen (1., 2. ábra), míg a differenciálatlan daganatok esetében rendszerint erősen karéjozott, gyakran kifejezetten szabálytalan (3., 4., 6. ábra). A magállományban nem ritkán kisebb-nagyobb invaginált cytoplasma részletek átmetszetei figyelhetők meg. Az invaginatumokat rendszerint kettős membrán választja el a karyoplasmától (9. ábra). Olykor csak a maghátya belső membránja invaginálódik a magállományba (10. ábra). Sokkal gyakoribb, csaknem állandó jelenség a maghátya külső membránjának hosszabb-rövidebb szakaszon a cytoplasma felé történő kiöblösödése, kiboltosulása, olykor ezen kiöblösödésekben kisebb cytoplasma-inclusiókat is megfigyelhetünk (9., 10. ábra). A magállományban glycogen inclusiókat sohasem, lipidcseppeket is csak elvétve észleltünk. A sejtmagvak — összhangban a fénymikroszkóposan észlelt megjelenéssel — chromatin szegények, a chromatin rendszerint egyenletes eloszlású, durvább rögökbe történő összecsapódását, ritkán észleltük. A chromatin maghátya mentén és cytoplasmikus invaginatumok körül történő, valamint perinucleolaris megtömörülése viszont gyakori, csaknem állandó jelenség (1., 2., 8., 10., 16. ábra). Érdekes, hogy a maghátyán a pórusok helyén nem halmozódott fel chromatin azon sejtmagvakban sem, ahol egyébként a chromatin maghátya mentén történő megtömörülése szembetűnő volt (15., 16. ábra). Interchromatikus granulumok laza halmazokban felismerhetők voltak mind az OsO_4 -ben, mind a kettősen rögzített sejtek magvában (1., 8., 9., 10., 23. ábra). Különösen azon sejtmagvakban, ahol a chromatin állomány jobban megtömörült, a karyoplasmában is előfordultak összecsapódott chromatinból álló, különböző nagyságú, szabálytalan, denz rögök (1., 2., 8. ábra). A hepatoma sejtek szembetűnően megnagyobbodott nucleolusa a magban többnyire kissé perifériásan helyezkedett el. A nucleolusok, bár organizációjukban, összetételükben mutatkozott némi változatosság, megjelenésükben meglehetősen monomorphak voltak. Általában kompaktabbak voltak, mint a normál májsejtek nucleolusai. A nucleolusokban a fibrillaris komponensek által elfoglalt területek kiterjedése csökkent, a nucleolonema fonatai azonban a nucleolusok többségében jól kirajzolódtak (8., 10. ábra). Gyakran a nucleolonema fonatai darabokra töredezetek, foltos, spotted küllemű nucleolusok azonban nem alakultak ki és a fibrillaris, granuláris komponensek szegregációját sem igen észleltük. A nucleolusokban rendszerint megfigyelhetők voltak kisebb-nagyobb, szabálytalan körvonalú, környezetüknél lényegesen kisebb

elektronenzitású területek, melyek a nucleolus állományába invaginálódott karyoplasma-részletek átmetszeteinek felelnek meg (1., 3., 8., 10. ábra).

A cytoplasma organizációja és a cytoplasmaticus sejtorganellumok finomszerkezeti vonásai a különböző differenciáltságú és histológiai típusú májrákokban meglehetősen eltérő.

A differenciált trabecularis májrákok esetében a cytoplasma organizációja a normál májsejtekéhez hasonlóan komplex és a cytoplasma különböző sejtorganellumokban igen gazdag. A májrákok kevésbé differenciált típusaiban a cytoplasma organellumokban elszegényedik és ezzel párhuzamosan organizációja is egyszerűbbé válik.

A ribosomáktól és polysomáktól eltekintve a mitochondriumok képezik a daganatos májsejtek cytoplasmájában a legállandóbban megfigyelhető sejtorganellumot. A mitochondriumok számosabbak a hepatomák differenciáltabb típusaiban, mint a kevésbé differenciált májrákokban. A mitochondriumok alakja és nagysága meglehetősen változatos. Megfigyelhetünk kerekded, ovális, elnyúlt pálcika és súlyzó alakú mitochondriumokat és teljesen szabálytalan, elágazódó mitochondriumok is előfordultak (5., 8., 10., 11., 15., 16., 30. ábra).

A differenciálatlan daganatok sejtjeiben kevesebb mitochondrium látható, s azok is gyakran a sejttest körülírt területén, rendszerint a mag egyik pólusával szomszédos területen koncentrálnak (9., 10. ábra). Kivétel ebben is előfordul. A mozaik szerkezetű anaplasticus rákok egyes sejtjeiben nagyszámú, és a cytoplasmában egyenletesen elszórt mitochondriumokat találunk. E sejtekben gyakran még a mitochondriumok és durva felszínű endoplasmás reticulum (rEr) egymáshoz való viszonya is erősen emlékeztet a normál májsejtekben megszokott viszonyhoz (5. ábra).

A mitochondriumok belső szerkezete nemcsak a különböző histológiai típusú daganatokban, de az egyes daganatok különböző sejtjeiben, sőt olykor azonos sejt különböző mitochondriumaiban is meglehetősen eltérő.

A májsejt eredetű daganatsejtekre elég jellegzetes vonásnak találtuk, különösen a differenciáltabb tumorsejtekben, a mitochondriumok és durva felszínű endoplasmás reticulum sajátos viszonyát, társulását. Ez a sajátos viszony abban áll, hogy a durva felszínű endoplasmás reticulum cysternái mintegy körülölelik a mitochondriumokat, rásimulnak azok felszínére (11., 30. ábra). Kevésbé kifejezett formában ez a jelenség a differenciálatlanabb tumorokban is megfigyelhető. Ilyenkor azonban a mitochondrium felszínének csak egy-egy szakaszához simul durva felszínű endoplasmás reticulum (8., 9. ábra).

A mitochondriumok matrixa közepes elektronenzitású (9., 10., 11., 23., 30. ábra). Gyakori jelenség azonban, hogy a matrix állomány körülírt, szabálytalan területeken még ezt a közepes elektronenzitását is elveszti. E területek rendszerint cristákat sem tartalmaznak, illetve azok feltöredezése, pusztulása figyelhető meg (9., 15., 16., 24., 25., 26. ábra).

Dense granulumokat aránylag ritkán és nem nagy számban találunk

a mitochondriális matrixban (10., 11., 23. ábra). Nagyobb denz zárványok — valószínűleg többnyire a mitochondriumokból kialakuló, apró myelin figurák — még ritkábban fordulnak elő (11. ábra).

A mitochondriumok cristas típusúak, a cristák különböző hosszúságúak, olykor a mitochondrium hossz tengelyére nagyjából merőleges elhelyezkedésűek (8., 23. ábra), többnyire azonban rendkívül változatos, szabálytalan orientációjúak (11., 30. ábra).

A cristák egy-egy szakaszon dilatálnak és gyakori a cristák részleges fel-töredezése (10., 15., 16., 24., 25., 26. ábra). Olykor szokatlan alakú, kör alakú cristák is kialakulnak (24. ábra). Paracristalloid típusú mitochondrialis zárványokat nem észleltünk.

A vírusindukált májtumorok sejtjeinek endoplasmás reticulum állománya — mind mennyiségét, mind organizációját tekintve — eltéréseket mutat a normál májsejtekhez képest. Jelentős eltérések vannak e tekintetben a különböző differenciáltságú májrakok között is. Ily módon a májrakokban az endoplasmás reticulumot érintő elváltozásoknak igen széles skálája figyelhető meg.

A differenciált, trabecularis és adenomatosus májrakok sejtjei bőséges durva felszínű endoplasmás reticulummal rendelkeznek. Az endoplasmás reticulum normál májsejtekben megszokott, magas fokú organizációja, egymással párhuzamos cysternák formájában való rendeződése, szerveződése azonban még a legdifferenciáltabb tumorok sejtjeiben sem figyelhető meg.

A trabecularis szerkezetű hepatomák sejtjeiben a gazdag durva felszínű endoplasmás reticulum állomány rendszerint a mitochondriumokat körülölelő cysternák formájában figyelhető meg (7., 11., 30. ábra). A mitochondriumokat szinte beburkoló endoplasmás reticulum cysternák lumene szakaszosan gyakran dilatált. A lumen többnyire üresnek tűnik, vagy egészen csekély elektronenzitászú, pelyhes anyagot tartalmaz. A mitochondriumokat körülölelő endoplasmás reticulum cysternák felszíne mind a konkav, mind a konvex oldalon rendszerint fedett volt ribosomákkal. Legfeljebb egy-egy szakaszon, főleg a concav oldalon, volt a ribosomák hiánya megfigyelhető (11., 15., 30. ábra). Durva felszínű endoplasmás reticulumot a trabecularis szerkezetű daganatok sejtjei tartalmaztak legnagyobb mennyiségben, a mirigyes felépítésű rákok sejtjei már kevesebbet, legkevesebbet pedig az anaplasticus daganatok sejtjeiben találtunk. A kevésbé differenciált daganatokban nemcsak a durva felszínű endoplasmás reticulum mennyisége volt kevesebb, hanem ezekben már a durva felszínű endoplasmás reticulum organizációja is alig hasonlított a normál májsejtekben megfigyelhető patternhez. Az endoplasmás reticulum és a mitochondriumok fenntebb leírt sajátos kapcsolata is kevésbé kifejezett, vagy megszűnt (7., 9., 10. ábra).

E daganatok sejtjeiben a durva felszínű endoplasmás reticulum szabályos orientációt nem mutató, hosszabb-rövidebb, gyakran elágazódó cysternák, tubulusok formájában fordult elő (1., 2., 3., 6., 7., 8., 9., 10., 15. ábra). Gyak-

ran a cysternák erősen kanyarultatos lefutásúak és szeszélyes elágazódások figyelhetők meg (1., 2., 9. ábra). A cysternák egy része szűk lumenű, gyakran viszont a cysternák egy-egy szakasza, nem ritkán pedig teljes hossza dilatált (1., 2., 8., 15., 16. ábra). A cysternák ürege többnyire üres. Gyakori jelenség a cysterna falának a cysterna tág üregébe boltosulása, invaginálódása. Előfordul, hogy az invaginált cytoplasma részletek a metszés síkjában teljesen lefűződöttnek tűnnek, s mint szabadon álló kisebb-nagyobb inclusiók figyelhetők meg a dilatált cysternák üregében (1., 16. ábra).

A dedifferenciált daganatokban a durva felszínű endoplasmás reticulum állomány megkevesbedésével párhuzamosan jelentősen megnőtt a szabad ribosoma és polysoma állomány mennyisége (3., 4., 23., 25., 26. ábra).

A polysoma állomány azonban olykor a mirigyes felépítésű daganatok sejtjeiben is rendkívül gazdag. A polysomák 5—6 ribosomal egységből épülnek fel és félkörívben hajlott struktúrák formájában figyelhetők meg (28. ábra).

A differenciált, trabeculáris és mirigyes felépítésű daganatok sejtjeiben többnyire fejlett, a mag közelében elhelyezkedő Golgi-zóna figyelhető meg, mely ívben meghajlott, de egymáshoz képest párhuzamosan elrendezett sacculusból és több-kevesebb vesiculumból és vacuolumból épül fel (1., 8., 27., 28., 33. ábra). Utóbbi komponensek rendszerint a Golgi-zóna perifériáján helyezkednek el. A Golgi-készülék komponenseinek lumene többnyire üresnek tűnik. Olykor a Golgi-regióban sajátos, denz fonatokból álló — jelenleg számunkra ismeretlen természetű — zárványszerű képlet foglal helyet (28. ábra). A mirigyes felépítésű tumorokban a Golgi-készülék rendszerint a sejtek apicalis pólusa közelében helyezkedik el (2., 29. ábra). Az anaplasticus daganatok sejtjeiben a Golgi-zóna is csökevényes (10. ábra).

Glycogen a tumorsejtekben rendszerint nem fordul elő. Olykor egyes differenciáltabb daganatok egy-egy sejtjében, a cytoplasma körülírt területén durva, rögzős glycogen aggregatumok megfigyelhetők (30. ábra).

Lipidesepek kisebb-nagyobb számban a differenciált daganatok sejtjeinek cytoplasmájában is előfordultak (1., 2., 9., 16. ábra), az anaplasticus májrakok sejtjeiben számuk kifejezetten megszorodott (6., 37. ábra), liposomákat viszont nem észleltünk. A normál májsejtekhez képest nem nőtt meg a denz microbodyk száma a daganatsejtekben, s lipofuscin típusú képletek sem fordultak elő (11. ábra). A daganatsejtek jelentős hányadában viszont focalis cytolysis jelei, s valószínűleg ennek kapcsán kialakult kisebb-nagyobb autophag vacuolumok voltak megfigyelhetők változó elektrondenzitású heterogén tartalommal (30., 31., 34. ábra). Egy-egy daganatsejtben kisebb-nagyobb myelin figurák is előfordultak (32., 33. ábra). Elszórtan a daganatsejtek között necrobiosis-necrosis jeleit mutató tumorsejtek is előfordultak.

A hepatoma sejtek finomszerkezetében legnagyobb fokú változatosság a sejt felszín organizációjában, differenciálódásában mutatkozott. A különböző hisztológiai típusú és differenciáltsági fokú májrakok között is a legszembe-

tűnőbb eltérések a daganatsejtek felszínének organizációjában, a daganatot felépítő sejtek egymáshoz való viszonyában voltak megfigyelhetők. A leginkább hasonlított a sejtfelszín organizációja és a sejtek egymáshoz való viszonya a normál májban megfigyelhető képhez a differenciált, trabecularis típusú májrákokban, különösen a trabeculák külső sejtseit alkotó sejtek esetében. Ezeknél többnyire a biliaris, lateralis és a vascularis (sinusoidalis) felszín többnyire jól felismerhető volt, vagyis a sejtfelszín normál májsejtekben észlelhető polarizált differenciálódása is végbement. Eltérően azonban a normál májban szokásos képtől, itt egy-egy epecapillaris falát többnyire nem két, hanem több sejt alkotta (11., 15., 30. ábra).

A canaliculusok átmérője még ugyanazon daganatban is változóknak bizonyult. A daganatsejtek epecapillaris felé tekintő felszínén gyakran szabályos, a normál májban megszokott számú és alakú microvillus is kialakult. Többnyire azonban a daganatsejtek által határolt epecapillarisokban lényegesen lecsökkent a microvillusok száma, olykor pedig a határoló sejtfelszín hosszú szakaszokon elsimult, s csak alig néhány zömök, vaskos sejtnyúlvány volt megfigyelhető (12., 13., 14., 15., 30. ábra). Az epecapillarisokat a határoló daganatsejtek közötti intercellularis terek felé többnyire éppen úgy desmosoma típusú sejtkapcsoló struktúrák zárták le (7., 11., 12., 13., 14. ábra), mint a normál májban. A desmosomák szerkezetében azonban gyakran rendellenességek mutatkoztak, részint hosszabbak voltak, mint a normál májsejtek között, másrészt a határoló sejtek sejthártyájának szeszélyes lefutását követve olykor V vagy Y alakban mintegy elágazódnak látszottak (15., 30. ábra). A cytoplasma a canalis biliaris szomszédságában keskeny sávban kissé megtömörült, elektron-denzitása valamivel nagyobb, mint a cytoplasma többi részéé.

A vírusindukált májtumorok közül a normális májban szokványos sinusoidnak megfelelő struktúrákat csak a differenciált, trabecularis szerkezetű májrákokban, azok közül is csak egyesekben, és a daganat egy-egy területén észleltünk (1. ábra). A májsejtek sinusoid felé tekintő vascularis pólusán változó alakú és hosszúságú sejtnyúlványok figyelhetők meg. A Disse-térben a basalmembránt alkotó anyagra emlékeztető közepes elektron-denzitású anyag-halmazok és leépülőben levő sejtorganellumok, sejtkomponensek és többkevesebb collagen fibrillum átmetszetei láthatók. Ilyen sejtkomponensek a sinusoidokban is előfordulnak. A Disse-terekben vírus részecskék is előfordulnak. A daganatok többségében basalmembránnal rendelkező capillarisok biztosítják a vérellátást, melyek szerkezete nem tér el a capillarisok megszokott szerkezetétől.

A trabecularis májrákokban a daganatsejtek egymás felé tekintő, ún. lateralis felszínének megfelelően a szomszédos sejtek sejthártyája párhuzamos lefutású, epecanaliculus kialakulása korántsem állandó jelenség, sejtkapcsoló struktúrákat is kivételesen figyelhetünk meg csökevényes desmosoma formájában.

Gyakori jelenség, hogy a trabeculákat alkotó daganatsejtek között viszonylag széles, de egyenetlen tágasságú kanyarutos intercellularis tér húzódik, melyben gyakran tömegesen vírusok figyelhetők meg. Érdekes jelenség, hogy ilyenkor a sejtek intercellularis tér felé tekintő felszíne mentén szabályos lamina basilaris alakul ki, collagen fibrillumok viszont rendszerint nem mutatkoznak (1., 10., 24. ábra).

A mirigyes felépítésű rákokban sejtkapcsoló struktúra jelenléte gyakoribb, különösen a sejtek mirigylumen felé tekintő apicalis pólusának közelében. E tumorokban viszont az epecapillarisek, és az őket lezáró desmosoma típusú sejtkapcsoló struktúrák kidifferenciálódása hiányzik (2., 8., 29. ábra).

A vírusok előfordulására és lokalizációjára vonatkozó megfigyelések

A daganatsejtek közötti epecapillarisekben gyakran nagyszámú vírus volt jelen (12., 13., 14. ábra), olykor budding jelenségére utaló elváltozások: a membrán félkörívben történő előboltosulása, elektrondenzitásának jelentős megnövekedése is megfigyelhető volt a daganatsejtek epecapillarist határoló felszínén (14. ábra). Az epecapillarisekben található vírusok 1100–1200 Å átmérőjű, kettős membránnal határolt kerekded, C-típusú particulumok, melyeknek centrálisan elhelyezkedő, nagy elektrondenzitású, 430 Å átmérőjű, szabályos kerekded nucleoidjuk van. Kérett C-típusú particulumok azonban nemcsak az epecapillarisekben, hanem gyakran nagy tömegben megfigyelhetők voltak máshol is a kiszélesedett intercellularis terekben (2., 9., 10., 22., 24. ábra), a Disse-térnek megfelelő spatiumokban trabecularis és anaplasticus májrákokban egyaránt. Az adenomatosus szerkezetű daganatokban pedig gyakran a mirigyjáratokban figyelhetők meg őket (16., 29. ábra). A mirigyes rákokban olykor a daganatsejtek acinus felé tekintő felszínén, és a sejtek egymás felé tekintő lateralis felszínén is megfigyelhető volt a budding jelensége (29. ábra). Az acinusok lumenében a vírus particulumokon kívül többféle, a leépülés különböző stádiumában levő sejtorganellumok, organellum maradványok voltak megfigyelhetők (29. ábra). Vírusokat intracellularisan ritkán észleltünk, a particulumok ilyenkor is többnyire egy-egy vesiculum, vacuolum lumenében helyezkedtek el (21. ábra). Ezek éppolyan kérett C-típusú részecskék voltak, mint a sejten kívül helyet foglaló, az epecapillarisekben vagy intercellularis terekben megfigyelhető vírusok. Az intracellularis vacuolumokban talált vírus particulumok valószínűleg éppúgy a budding folyamat révén képződtek, mint az extracellularis vírusok. Erre utal a hasonló szerkezeten kívül az is, hogy a budding jelenségét intracellularisan is többször megfigyeltük. Úgy tűnt, hogy a budding folyamata az endoplasmás reticulum membránjának valamelyik szakaszán indul meg, és a folyamat előrehaladásával párhuzamosan alakul ki a vesiculum is, mely a budding révén képződött particulumokat végül is magában foglalja.

A daganatos óriássejtek finomszerkezeti vonásai

A vírusindukált májrákok anaplasticus típusában, különösen az ún. mozaik szerzetű anaplasticus rákokban gyakran nagy számban fordultak elő többmagvú daganatos óriássejtek. Ezek különböző nagyságú, átmérőjű, polygonális synplasma-szerű képletek, melyek változó számú 6—30, változatos alakú és különböző nagyságú sejtmagvat tartalmaznak. A sejtmagvak többnyire a synplasma-szerű képletek centrumában rendezetlen halmazokban találhatóak. Ritkábban bizonyos mértékű orientált elrendeződés jelei figyelhetők meg, amikor is a sejtmagvak inkább a sejttest perifériáján — olykor mintegy koszorú alakban — sorakoznak fel. Ilyenkor a sejtmagvak alakja és nagysága is kevésbé változatos és az ovoid sejtmagvak egyik pólusukkal a sejtcentrum, a másikkal a sejthártya felé tekintenek. A sejtmagvak össz tömege igen nagy, a sejtmagvak foglalják el a sejttest volumenének nagyobb részét. A sejtmagvak jelentős része elnyúlt ovoid alakú, mások egészen szabálytalan alakúak és felszínük erősen tagolt, karéjzott. A maghártya külső lemezének zsebszerű kiboltosulásai az óriássejtek magvain is gyakran megfigyelhetők. A sejtmagvak chromatin állománya csekélynek tűnik, és az részben a maghártya mentén megtömörülve, részint a hólyagos küllemű, csekély elektronenzitású karyoplaszmában elszórt, denz halmazok formájában fordul elő. A sejtmagvak nagyobb hányadában a transzformált májsejtekre jellemzőnek talált erősen megnagyobbodott nucleolus is a metszés síkjába került. Organizációjuk nem tér el az egymagvú daganatos májsejtekben észlelt nucleolusokétól (35., 36. ábra).

Az óriássejtek a sejtmagvak össz tömegéhez képest kevés cytoplasmával rendelkeznek. A cytoplasma organellumokban elszegényedett. Durva felszínű endoplasmás reticulum e sejtekben úgyszólván alig figyelhető meg. Az a kevés, ami előfordul, rendszerint a mitochondriumok közelében elhelyezkedő tágult tubulusok vagy vesiculumok formájában látható. Szabad ribosoma és polysoma viszont annál nagyobb bőségben található a cytoplasmában. A mitochondriumok száma relatíve csekély, alakjuk és nagyságuk változó, bennük hasonló alterációk ismerhetők fel, mint az egymagvú daganatsejtek mitochondriumokban.

E sejtek többnyire kis kiterjedésű, csökevényes Golgi-készülékkel rendelkeznek. Megfigyelhetők még a cytoplasmában kisebb-nagyobb számban lipid cseppek, valamint sima felszínű membránnal határolt, változó nagyságú vesiculumok és vacuolák.

Egy-egy óriássejtben olykor egyik-másik sejtmag körül fragmentálódás, feloldódás jeleit mutató sejthártya maradványok ismerhetők fel. Az óriássejtek felszínén változó alakú és nagyságú sejtnyúlványok láthatók, vascularis vagy biliaris pólus irányában történő differenciálódás jelei azonban nem mutatkoznak.

Megbeszélés

Az elektronmikroszkópos vizsgálatok — megerősítve fénymikroszkópos leleteinket — igazolták az MC29 vírussal fertőzött csirkék májában kialakult daganatok hepatocellularis jellegét és eredetét.

Fontosnak tartjuk e vizsgálatokat azért is, mert míg az emberi májrákokat (Creemers és Jadin 1968; Ghadially és Parry 1966; Gonzalez-Crussi és Manz 1972; Ito és Johnson 1969; Lapis és mtsai 1971; Ruebner és mtsai 1967; Schaff és mtsai 1971; Smetana és mtsai 1972; Theron 1965; Theron és Meckel 1964; Toker és Trevino 1966) és állatok spontán (Essner 1967; Ito és mtsai 1972) és kémiai carcinogénekkal előidézett (Bannasch 1968; Bruni 1973; Dalton 1964; Dalton és Edwards 1942; de Man 1960; Driessens és mtsai 1959, 1962; Flaks 1968; Geil és mtsai 1968; Karasaki 1969; Liebelt és mtsai 1971; Ma és Webber 1966; Merkow és mtsai 1967, 1969, 1972; Molbert és mtsai 1962; Novikoff 1957; Reynolds 1972; Salomon és Jézéquel 1963; Sugihara és mtsai 1972; Svoboda 1964; Svoboda és Higginson 1968; Svoboda és mtsai 1967) májdaganatait számosan tanulmányozták elektronmikroszkóposan, vírus által indukált májdaganatok finomszerkezetére vonatkozó leírás nincs az irodalomban, eltekintve ezen általunk vizsgált csirke hepatomákra vonatkozó előzetes jellegű közlésektől (Beard és mtsai 1970; Mladenov 1970). Az emberi májrák, valamint az állatok spontán és különböző módon indukált májdaganatainak összehasonlító, pathológiai tanulmányozása, s ennek keretében finomszerkezeti vonásaik összehasonlítása pedig igen fontos, mert e vizsgálatok elősegítik a májrákok pathogenezisének jobb megismerését. Ezt kívántuk elősegíteni az MC29 vírussal csirkékben indukált májrákok finomszerkezeti vonásainak részletes ismertetésével is.

Vizsgálataink alapján megállapítható, hogy a vírus által indukált májrákok differenciált típusaiban a trabecularis és mirigyes hepatomákban a daganatsejtek finomszerkezeti vonásaik tekintetében alapvetően hasonlítanak a normális májsejtekhez. Ezen észlelés összhangban áll az állatok spontán és kémiai carcinogénekkal előidézett májdaganataira vonatkozóan tett megfigyelésekkel. E daganatokra vonatkozóan is azt találták ugyanis, hogy nincsenek specifikus különbségek a normál májsejt és a malignus hepatoma sejtek ultrastrukturális vonásaiban. Az észlelt különbségek csak kvantitatív és nem kvalitatív természetűek (Liebelt és mtsai 1971; Salomon és Jézéquel 1963). A vírussal indukált májdaganatok anaplasticus típusaira viszont már korántsem helytálló a fenti megállapítás. Ezen anaplasticus májrákok esetében a daganatsejtek ultrastrukturális vonásai nem, vagy alig emlékeztetnek a normál májsejtekére, tehát qualitative is eltérnek a normál májsejtekétől. E daganatok májsejt eredetét gyakran csak a sejtek egy része között kialakult, csak gondos kereséssel kimutatható abortív epcanaliculusok jelenléte alapján lehet megállapítani.

Az ilyen anaplasticus daganatok sejtjeinek finomszerkezeti vonásai nemcsak a normál májsejtek, hanem ugyanezen vírus által előidézett, differenciált típusú májrakok sejtjeinek finomszerkezeti sajátosságaitól is alapvetően különböznek. Az eltérés a cytoplasma organizációjában szembetűnő, míg a sejtmag és nucleolus sajátosságai a vírussal indukált májrakok differenciált és anaplasticus típusaiban lényegében megegyeznek. A spontán létrejövő és a vegyszerekkel indukált májrakokkal kapcsolatban egyaránt kiemelik a daganatsejtek polymorph megjelenését (Merkow és mtsai 1972; Svoboda és mtsai 1967). A vírussal előidézett májrakok differenciált típusainak sejtjei távolról sem polymorphak. A polymorphizmus az anaplasticus májrakok esetében is csak a sejtek változatos alakjában, nagyságában jut kifejezésre, a sejtmagvak viszont nem polymorphak. Hangsúlyoznunk kell, hogy ennek ellenére e daganatok biológiai viselkedésükben igen malignusak. Elegendő itt, ha csak az áttétképzésükre és transplantálhatóságukra utalunk (Lapis és mtsai 1974).

Májtumorainkban a sejtmagvak megnagyobbodtak, a normál májsejtekhez képest a daganatsejtekben a mag-plasma arány a mag javára tolódott el. Ez az anaplasticus májrakok sejtjeiben volt különösen kifejezett. A sejtmagvak megnagyobbodását nemcsak a különböző eredetű hepatomák (de Man 1960; Lapis és mtsai 1971; Theron 1965), hanem a legkülönbözőbb egyéb daganatok esetében is megfigyelték (Bernhard 1958, 1963; Bernhard és Granboulan 1963), de a mag megnagyobbodása nemcsak daganatsejtekre jellemző (Bernard és Granboulan 1963). Amíg human hepatomákban és különböző carcinogénnel létrehozott májtumorokban a magpolymorphia jól ismert jelenség (de Man 1960; Lapis és mtsai 1971; Merkow és mtsai 1972; Schaff és mtsai 1971; Theron 1965), vírussal indukált májtumorainkban kifejezett mag-polymorphia nem fordult elő. A magfelszín tagolt, karéjozott volta viszont vírus eredetű májdaganataink esetében is állandó jelenség volt. A magzárványok különböző típusai (Leduc és Wilson 1959), ha nem is olyan gyakran és nem is olyan kifejezett formában mint a human hepatomákban (Lapis és mtsai 1971; Schaff és mtsai 1971; Theron 1965) és carcinogénnel előidézett májtumorokban, de elég gyakran előfordultak. Kifejezett és állandó elváltozás volt viszont, vírus eredetű májtumoraink különböző típusában egyaránt, a külső maghártya egyes szakaszainak cytoplasma felé történő kiboltosulása az ún. pocket képződés, amit vegyszeresen előidézett májrakokban ugyancsak megfigyeltek (de Man 1960). Nem észleltük viszont e vírussal keltett hepatomákban sem intranuclearis, sem cytoplasmatis lamellák előfordulását, melyet pedig emberi (Lapis és mtsai 1971; Schaff és mtsai 1971) és állati daganatos sejtekben (Hruban és mtsai 1965b; Ma és Webber 1966; Svoboda 1964), praeblastomatosus elváltozásokban (Merkow és mtsai 1967, 1969, 1972), sőt normál szövetekben is gyakran leírtak és gyakori előfordulását a fokozott sejtproliferációval hozták kapcsolatba (Merkow és mtsai 1972). Az annulate lamellae hiányát a vírussal indukált hepatomákban — melyeket

pedig igen rapid kifejlődés és gyors növekedés jellemez — nem tudjuk mivel magyarázni.

Két- vagy többmagvú daganatsejtek human májrákokban is előfordulnak (Lapis és mtsai 1971; Schaff és mtsai 1971). Olyan sok maggal rendelkező synplasma jellegű óriássejteket, mint amilyenek mozaik struktúrájú hepatomáinkban nagy számban előfordultak, emberi májdaganatokban nem észleltünk és mások sem figyeltek meg. Úgy tűnik, ez a daganatok vírus eredetével összefüggő sajátos vonás. Keletkezésük feltehetően a sejtek fusiójával, összeolvadásával kapcsolatos. Számos tanulmányból ismeretes ugyanis, hogy különböző állati vírusok syncytiogen tulajdonságúak, a sejtfusio induktoraiként viselkednek (Dales 1973).

Hepatoma sejteink jelentősen megnagyobbodott prominens nucleolust tartalmaztak. Prominens nucleolusok jelenléte emberi és vegyszeresen indukált állati májrákok sejteire is jellemző (Busch és Smetana 1970; de Man 1960; Driessens és mtsai 1962; Lapis és mtsai 1971; Merkow és mtsai 1972; Schaff és mtsai 1971; Smetana és mtsai 1972; Theron 1965; Unuma és mtsai 1967). Míg azonban e daganatokban a nucleolusok rendkívül változatos megjelenésűek (Lapis és mtsai 1971; Merkow és mtsai 1972; Schaff és mtsai 1971; Smetana és mtsai 1972), a vírussal indukált hepatoma sejtekre inkább a nucleolusok monomorph megjelenése volt a jellemző. A nucleolusok a normál májsejtek nucleolusainál kompaktabbak voltak. A nucleolus állományának megtömődése azonban nem érte el azt a fokot, mint amilyenről human hepatoma sejtekben beszámoltak (Smetana és mtsai 1972).

A nucleolusok kompakt volta, a granularis componens túlsúlya és a nucleolus állományt átható karyoplasma invaginatumok bősége mind olyan vonások, melyek fokozott biosyntheticus aktivitás jeleként értékelhetők (Busch és Smetana 1970). A vírussal indukált májrákok különböző differenciáltságú típusaiban a cytoplasma ultrastrukturális organizációja rendkívül eltérőnek bizonyult. Különösen az endoplasmás reticulumot érintő elváltozások igen széles skálájúak. A durva felszínű endoplasmás reticulum mennyisége a differenciált tumortípusok sejteiben is csökkent, az anaplasticus tumorok sejteiben pedig alig fordult elő. A durva felszínű endoplasmás reticulum mennyiségét a vegyszeresen indukált májrákokban is csökkentnek találták (Pitot 1969; Pitot és Peraino 1964; Smuckler és Arcasoy 1969; Steiner és mtsai 1964b; Stenger 1970), ott azonban ez rendszerint a sima felszínű endoplasmás reticulum mennyiségének megnövekedésével járt együtt, míg vírus indukált tumorainkban a sima felszínű endoplasmás reticulum felszaporodását nem észleltük.

A sima felszínű endoplasmás reticulum felszaporodásának funkcionális jelentősége, a malignus transformációval való kapcsolata azonban a vegyszeresen indukált májrákokban sem tisztázott. Ismert ugyanis, hogy a sima felszínű endoplasmás reticulum felszaporodása és a cytoplasma körülírt területén való felhalmozódása nem carcinogen vegyületek hatása kapcsán is elő-

fordul a májsejtekben (Fouts és Rogers 1965; Herdson és mtsai 1964; Hruban és mtsai 1965a; Meldolesi 1967; Orrenius és Ericsson 1966a, 1966b; Ortega 1966; Rouiller 1964). Mélyreható elváltozások mutatkoztak a durva felszínű endoplasmás reticulum organizáltságában is. Ez csakúgy, mint a human hepatomák és a vegyszeresen indukált májrakok sejtjei esetében a magasan organizált lamellaris szerkezet elvesztésében, a cysternák fragmentálódásában, irregularis tágulatában, vesicularis átalakulásában nyilvánult meg (Emmelot és Benedetti 1961).

A durva felszínű endoplasmás reticulum mennyiségének megkevesbedése és dezorganizációja mellett rendszeresen megfigyelhető jelenség volt a maradék durva felszínű endoplasmás reticulum állománynak a mitochondriumokkal való szoros társulása. Hasonló jelenséget human hepatocellularis carcinomákban (Theron 1965; Theron és Meckel 1964) és a vegyszeresen indukált hepatomákban is (Merkow és mtsai; Sugihara és mtsai), valamint transzplantált hepatomákban (Hruban és mtsai 1972a) is megfigyeltek. Igaz ugyan, hogy David és Noçon (1969) vizsgálatai szerint normál májsejtekben is társulás van mintegy a mitochondriumok 74%-a és a durva felszínű endoplasmás reticulum között, és utóbbi a mitochondriumok felszínének mintegy 50%-át fedi. Hruban és mtsai (1972a) szerint azonban a hepatomákban észlelt ezen társulásban sajátos abnormalitás mutatkozik, mert míg normál májsejtekben a mitochondriumokkal szoros kontaktusban álló endoplasmás reticulum felszíne sima, addig hepatomákban ezt ribosomákkal fedettnek találták (Hruban és mtsai 1972a). Vírussal indukált májtumorok sejtjeiben a durva felszínű Er-membránt ugyancsak ribosomákkal fedettnek találtuk. Az endoplasmás reticulum fingerprint, ill. Nebenkern elnevezéssel illetett sajátos felépítésű formációinak előfordulását a vírussal indukált májrakokban nem észleltük. Ilyen képletek előfordulásáról pedig human hepatomákban (Bernhard 1958; Ghadially és Parry 1966; Lapis és mtsai 1971; Rouiller 1957; Schaff és mtsai 1971), egerek spontán hepatomájában (Fawcett és Wilson 1955), vegyszeresen indukált hyperplasiás csomók és májrakok sejtjeiben és transzplantált hepatomákban (Hruban és mtsai 1972a) egyaránt beszámoltak.

Fingerprint formációk kialakulását cycloheximid (Driessens és mtsai 1959), diethylnitrosamin (Benedetti és Emmelot 1960, 1966; Emmelot és Benedetti 1960) és thioacetamid (Kendrey 1963; Rouiller és Simon 1962; Salomon és Jézéquel 1963; Thoenes és Bannasch 1962) hatása kapcsán is megfigyelték, s a morfológiai alterációkkal párhuzamosan a protein synthesis csökkenését észlelték (Driessens és mtsai 1959; Steiner és mtsai 1964a; Stenger 1966). Nyilván ezen megfigyelések alapján vonták le Emmelot és Benedetti (1960) azon következtetésüket, miszerint a carcinogen hatás által érintett első organelum az endoplasmás reticulum lenne. Az a körülmény, hogy vírussal indukált májtumorainkban az endoplasmaticus reticulum állomány ilyen mélyreható változását nem észleltük, arra utal, hogy a vírus-carcinogenesis

során nem az endoplasmás reticulum az elsődlegesen érintett organelum, és valószínű a fehérje anyagszere zavarok sem elsődleges fontosságúak e daganatok kifejlődésében.

A vírussal indukált májrakok sejtjeiben a durva felszínű endoplasmás reticulum csökkenésével párhuzamosan nőtt a polysomák és szabad ribosomák mennyisége. A daganatok anaplasticus típusaiban ez különösen nagymértékű volt, és ezekben már durva felszínű endoplasmás reticulumot nem is találtunk. Hasonló jelenséget transzplantált hepatomákra vonatkozóan írtak le (Malick 1972; Novikoff és Biempica 1966) és az elektronmikroszkópos megfigyeléseket biokémiai vizsgálatokkal is megerősítették (Fiala és Fiala 1967).

A durva felszínű endoplasmás reticulumnak a szabad polysomák és ribosomák felszaporodásától kísért megkevesbedését az intracellularis produktumok, az endogen proteinek fokozott szintézisének jeleként (Hay 1963; Hruban és mtsai 1972a) tekintik és differenciálatlan, gyorsan burjánzó sejtek jellegzetességének tartják (Birbeck és Mercer 1961; Palade 1955; Usui 1967). Az ergastoplasma leírt elváltozásai minden bizonnyal vírus eredetű hepatomáinkban is a protein synthesis quantitativ és qualitativ változásait tükrözik, és e daganatok gyors kifejlődésében és növekedésében is szerepük lehet.

Az irodalomban mind a primer human hepatomák (Creemers és Jadin 1968; Lapis és mtsai 1971; Schaff és mtsai 1971; Tanikawa 1968; Toker és Trevino 1966), mind vegyszeresen indukált májdaganatok (Bernhard 1958, 1963; de Man 1960; Howatson és Ham 1955, 1957; Merkow és mtsai 1972; Rouiller és Jézéquel 1963) mitochondrium elváltozásait illetően meglehetősen ellentétes adatokat találunk. Már Bernhard is megállapította, a daganatsejtekben a mitochondriumok azok, amelyek leggyakrabban szenvednek károsodást, de mindjárt arra is rámutatott, hogy távolról sem specifikus alterációkról van szó, az elváltozások a daganatszövet vascularizáltságától, a daganatsejtek O_2 és tápanyagellátásától nagymértékben függenek. A vírusindukált májrakokban is állandó jelenség volt a mitochondriumok elváltozása. A mitochondriumok száma, nagysága, eloszlása, belső szerkezete nemcsak daganat típusként, hanem szinte sejtről sejtre nagy változatosságot mutatott. Általános vonásként csupán azt emelhetjük ki, hogy számuk kevesebbnek tűnt, mint a normál májsejtekben és többségük kisebb is volt a normál májsejtekben található mitochondriumoknál, bár nem ritkán erősen duzzadt, lekerekedett mitochondriumok is előfordultak. A crista állomány károsodása, a cristák részleges feltöredezése is állandó jelenség volt, s nem ritkán normál májsejtekben sohasem látott circularis cristák kialakulását figyeltük meg. Nem találtunk azonban összefüggést az említett mitochondrium alterációk előfordulása és a daganat differenciáltsági foka, szövettani típusa között. Transzplantált hepatomáinkban viszont a különböző növekedési rátájú daganatok mitochondrium állományát érintő elváltozásokban bizonyos különbségeket regisztráltak (Bruni 1962; Hruban és mtsai 1972b; Porter és Bruni 1959, 1964).

A vírusindukált tumorokban érdekes jelenség volt, hogy a Golgi-zóna kiterjedése és sejten belüli elhelyezkedése is változott a daganat differenciáltsága, szövettani típusa szerint. A differenciált tumorokban jobban fejlett, az anaplasticus tumorokban csökevényes Golgi-készüléket találtunk. Ez összhangban áll a transzplantált hepatomákon tett azon megfigyeléssel, hogy a lassan növő tumorokban fejlett és secretiós aktivitás jeleit mutató, míg a gyorsan növő tumorokban kis kiterjedésű Golgi-készüléket figyeltek meg (Malick 1972; Porter és Bruni 1959, 1964). A vegyszeresen keltett hepatomákban a Golgi-zóna kiterjedése, úgy látszik, a daganat előidézésére használt kémiai carcinogen természetétől függően eltérő (Merkow és mtsai 1972; Salomon és Jézéquel 1963). Eltérő adatokat találunk a Golgi-készülék human hepatoma sejtekben való viselkedésére vonatkozóan is. Szerzők többsége (Creemers és Jadin 1968; Ghadially és Parry 1966; Lapis és mtsai 1971; Schaff és mtsai 1971; Tanikawa 1968) a normál májsejtekéhez képest a tumorsejtek Golgi-készülékében nem talált elváltozást, mások (Ghadially és Parry 1966) viszont a daganatos májsejtekben a Golgi-zóna kiterjedésének, ill. számának növekedését észlelték, sőt a Golgi-készülék károsodását is megfigyelték (Toker és Trevino 1966). Sajátos jelenség, hogy míg a májsejtekben és a májsejt eredetű daganatsejtekben általában iuxta-nuclearis elhelyezkedésű a Golgi-készülék, addig a vírussal indukált mirigyos tumorok sejtjeiben a lumen felé tekintő apicalis felszín közelében találjuk azt. Vírussal indukált tumorainkban a Golgi-készülék komponenseinek szerkezete nem tért el lényegesen a normál májsejtekétől, eltekintve az egy-egy sejt Golgi-zónájában észlelt denz fonatokból álló, egyelőre ismeretlen természetű és funkciójú inclusiók előfordulásától. Miután a daganat sejtjeiben vírustermelés folyik, nem zárható ki, hogy a szóban forgó képlet ezzel áll összefüggésben. A spontán hepatomákban fejlett és intenzív secretiós tevékenységre utaló juxtannuclearis elhelyezkedésű Golgi-készülék előfordulásáról számoltak be (Salomon és Jézéquel 1963).

A vírussal indukált májdaganatok közül csak a differenciált daganatokban, azokban is csak ritkán, kis mennyiségben, s egy-egy sejtben figyeltünk meg glycogent. Összhangban áll ez a vegyszeresen keltett kísérletes májdaganatokra (Bannasch 1968; Sugihara és mtsai 1972) és a human hepatomákra (Lapis és mtsai 1971; Schaff és mtsai 1971; Theron 1965) vonatkozó megfigyelésekkel, melyekben a normál májhoz viszonyítva szintén csak kis mennyiségben találtak glycogent. Az, hogy mi okozza a glycogentartalom csökkenését, illetve a tumorsejtek többségéből teljes eltűnését a vírusindukált tumorokban, nem tudjuk. Nem ismert azonban a glycogen metabolizmus zavarának lényege a vegyszeresen indukált hepatomák esetében sem, melyek pedig régóta sokoldalú hisztokémiai és biokémiai kivizsgálás tárgyát képezik nemcsak a glycogentartalom, hanem a glycogen metabolizmusban szerepet játszó enzimek aktivitásváltozása szempontjából is (Bannasch 1968). A vegyszeres májcarcinogenesisrel kapcsolatban, különösen a rákot megelőző májkárosodásokat

és praeblastomatosus elváltozásokat illetően, a glycogentartalom változásairól sok ellentétes adat jelent meg: glycogentárolásról és glycogenkiürülésről egyaránt olvashatunk (Bannasch 1968; Sugihara és mtsai 1972).

A kémiai hepatocarcinogenesis esetén nehéz szétválasztani, hogy a glycogen anyagsere észlelt zavarai közül melyek a carcinogen cytotoxikus hatásával, és melyek a májsejt malignus transformációjával kapcsolatos változások. Tény, hogy mind az anabolikus, mind a katabolikus folyamatok érintettek. Az irodalomban mutatkozó ellentmondásokat Bannasch (1968) azzal igyekszik feloldani, hogy bizonyítja az acinocentralis és acinoperifériás májsejt populációknak a glycogen metabolizmus szempontjából való eltérő viselkedését a carcinogen hatás alatt.

A glycogen metabolizmus tanulmányozása a vírussal történő hepatocarcinogenesis során különösen érdekesnek, és pathogenetikai szempontból sokat ígérőnek látszik, mert ez esetben a nem specifikus toxikus sejtkárosodás zavaró hatásával nem kell számolnunk.

Lipidcseppek előfordulását, azok gyakoriságát és egyéb sejtorganelumokhoz való viszonyát különösen transzplantált hepatomákban (Hruban és mtsai 1972a) tanulmányozták részletesen. Kémiai hepatocarcinogenesisrel kapcsolatban is leírták (Bannasch 1968), hogy a glycogen megkevesbedését olykor a cytoplasma átmeneti zsíros infiltrációja kíséri. Human hepatomasejtek ugyancsak jelentős mennyiségben tartalmazhatnak lipidcseppeket. Szabad lipidcseppek a vírussal indukált, differenciált tumorok sejtjeinek cytoplasmájában is előfordultak, az anaplasticus rákokban pedig gyakran nagy tömegben halmozódtak fel. Membránnal határolt lipidszerű anyagot tartalmazó képleteket, liposomákat — melyek felszaporodása egyes transzplantálható hepatomákban szembetűnő (Hruban és mtsai 1972a) — nem észleltünk. A multivesicularis testek, microbodyk számában, eloszlásában és belső szerkezetében — melyeket különösen transzplantált hepatomában gondosan tanulmányoztak (Mochizuki és mtsai 1971) — egyik daganatfélésegekben sem észleltünk jellegzetes elváltozásokat. Focalis cytolysis (Hruban és mtsai 1963) jelei és ezzel kapcsolatban kialakult nagy autophag vacuolumok, heterogen belső szerkezetű denz testek gyakran megfigyelhetők voltak a legkülönbözőbb szöveti fölépítésű daganatok sejtjeinek jelentős hányadában. Myelin figurák ugyancsak gyakran fordultak elő. E jelenségeknek, illetve folyamatoknak bizonyára jelentős szerepe van a vírussal indukált különböző felépítésű májrákokban gyakran megfigyelhető szétszórt unicellularis jellegű sejtnekrózisok kialakulásában. Hasonló elváltozások a transzplantált hepatomákban szokványos jelenségek (Hruban és mtsai 1972b; Malick 1972) és human hepatomákban (Gonzalez-Crussi és Manz 1972; Lapis és mtsai 1971; Schaff és mtsai 1971) is előfordulnak. Membranosus felépítésű, vagy amorph anyagot tartalmazó, nagy autophag vacuolum jellegű secunder lysosomák előfordulásáról vegyszeres máj-carcinogenesis kapcsán is beszámoltak (Merkow és mtsai 1972).

A közelmúltban jelentősen kibővültek ismereteink a sejthártyának a sejtproliferáció szabályozásában játszott szerepére és a malignus transzformációval kapcsolatos változásaira vonatkozóan (Baldwin és Glaves 1972; Hakomori 1973; Inbar és mtsai 1972; Martinez-Palomo és mtsai 1969; Morgan 1968; Parsons és Subjeck 1972; Schnebli 1971; Wallach és mtsai 1973). Ezen új ismeretek fényében különös érdeklődéssel vizsgáltuk a sejthártya és sejthártya derivatumok változásait a vírussal indukált májtumorokban. Megállapítható, hogy a szóban forgó képletek viselkedése és elváltozásai a májtumorok különböző differenciáltságú típusaiban igen eltérőek voltak. A differenciált daganat típusokban a daganatsejtek a sejtfelszín májsejtekre jellemző polarizáltságát viszonylag jól megőrizték. A sejtfelszíni polarizáció nyomai abortív epecanaliculus képződés formájában még az anaplasticus carcinomák egyes típusaiban is felismerhetők.

Sinusoid jellegű struktúrák csupán a differenciált trabecularis carcinomákban voltak felismerhetők. Ezeknél is basalmembrán kialakulásával a capillarizatio jelensége volt megfigyelhető, mely egyébként cirrhosis kapcsán is kialakul (Okazai és mtsai 1973; Schaffner és Popper 1963). A sinusoidok hiánya nem meglepő, mert még a magasan differenciált human hepatoblastomák esetében is a valódi sinusoidok hiányáról számoltak be (Ghadially és Parry 1966; Gonzalez-Crussi és Manz 1972), bár magunk (Lapis és mtsai 1971; Schaff és mtsai 1971) módosult, capillarizált sinusoidokat human hepatomákban is rendszeresen megfigyeltünk. Human hepatomákban a vascularis pólus viselkedése igen variabilis (Lapis és mtsai 1971; Schaff és mtsai 1971), a microvillusokat egyes szerzők (Creemers és Jadin 1968; Toker és Trevino 1966) normálisnak találták, mások (Tanikawa 1968) gyengén fejlett irreguláris mikrobolyhok jelenlétéről számoltak be. A vírussal indukált tumorokban a májsejtek capillarizált, sinusoid felé tekintő felszíne többnyire elsimult, és az elsimult felszínen vékony rétegben basalmembranszerű anyag rakódott le. Basalmembranszerű anyag lerakódását különben nemcsak a vascularis póluson, hanem az intercelluláris tér kiszélesedése esetén, olykor a májsejtek egymás felé tekintő lateralis felszínén is megfigyeltük. Microvillusok kialakulása a lateralis sejtfelszíneken — amely cirrhoticus májban gyakori jelenség (Phillips és Steiner 1965, 1966) daganatokban ritkán fordult elő. A sejthártyával intim kapcsolatban álló amorph basalmembranszerű anyag lerakódását differenciálatlan human hepatoblastomákban (Gonzalez-Crussi és Manz 1972) és ethioninnal indukált kísérletes hepatomákban (Merkow és mtsai 1972) is megfigyelték.

A daganatok differenciált típusaiban a sejtek között kialakultak desmosoma típusú sejtkapcsoló struktúrák. Ismeretes, hogy e struktúrák jelentős szerepet játszanak a szövet specificus sajátságainak fenntartásában (Campbell és Campbell 1971). A desmosomák száma még a differenciált tumor-típusokban is csökkentnek tűnt a normál májban észlelt (Pavel és mtsai 1967) számukhoz

képe. Desmosomák az anaplasticus májrákokban csak elvétve, annak mozaik szerkezetű és orsósejtes altípusában pedig egyáltalán nem fordultak elő. Hám eredetű malignus tumorokban általában a sejtkapcsoló struktúrák számának csökkenéséről, vagy éppen hiányáról számoltak be (McNutt és Weinstein 1969). Human hepatomákban a desmosomák előfordulására vonatkozóan ellentétes adatokat találunk. Számos más szerzővel összhangban magunk (Lapis és mtsai 1971; Schaff és mtsai 1971) rendszeresen megfigyeltük desmosomák előfordulását human hepatomákban is, különösen epecanaliculusokkal kapcsolatban. Ghadially és Parry (1966) viszont nem láttak desmosomákat az általuk vizsgált májrákokban. Transzplantálható hepatomák lassú növekedésű típusaiban több (Malick 1972), gyors növekedésű típusaiban kevesebb (Dalton 1965; Malick 1972; Murray és mtsai 1968) sejtkapcsoló struktúra jelenlétét figyelték meg, de számukat mindkét típusban csökkentnek találták a normál szöveti viszonyokhoz képest. A desmosomák megkevesbedését tartják nagyrészt felelősnek a sejtek közötti csökkent adhaesióért, mely a daganatokra jellemző sajátság (Abercrombie és Ambrose 1962; Easty és Mercer 1960; Martinez-Palomo 1970).

A vírussal keltett májrákok differenciált típusaiban epecanaliculusok nagy számban kialakulnak. Eltérően azonban a normál májszövetből, az epecanaliculusokat a tumorokban nem két, hanem több, 5–6 sejt határolja. Hasonló jelenséget human hepatomákban magunk (Lapis és mtsai 1971; Schaff és mtsai 1971) és mások is (Tanikawa 1968) megfigyeltek, és kémiai indukált kísérletes májdaganatokban is leírtak (Tremblay és Babai 1972). Epecanaliculus kialakulását elvétve még egyes anaplasticus rákokban is megfigyeltük, ezekben azonban csak két sejt vett részt a canaliculus alkotásában.

Az epecanaliculusok, mind a különböző human és kísérletes primer és transzplantált hepatomákban általában (Hruban és mtsai 1972b; Ito és mtsai 1972; Lapis és mtsai 1971; Schaff és mtsai 1971; Tanikawa 1968; Theron 1965) egyebekben is eltértek a normál májbeli epecapillaristól. A canaliculusok száma, nagysága daganat típusonként igen eltérő volt. A rendszerint tágult, gyakran megsavardott epecanaliculusokat határoló sejtfelszíneken, a határoló sejtek biliaris pólusán a microvillusok száma erősen megkevesbedett, a maradék microvillusok igen nagy alak- és nagyságbeli eltéréseket mutattak. Ki kell emelnünk, hogy az alterált epecanaliculusokat is rendszerint jól fejlett, sokszor az epecanaliculus szabálytalan kanyarulatossága miatt szokatlanul elágazódó ppszilon alakzatokat öltő desmosomák zárták le.

Minden más eddig leírt humán és kísérletes hepatomáétól eltérő sajátos vonása volt e vírussal indukált májtumorokban megfigyelhető epecanaliculusoknak, hogy lumenükben gyakran érett, C típusú vírus particulumoknak megfelelő (Dalton 1972) elektrondenz, centrálisan vagy olykor kissé excentrikusan elhelyezkedő nucleoiddal rendelkező vírusok voltak megfigyelhetők sokszor igen nagy tömegben. Egyes epecanaliculusokban a határoló sejthártyán olykor

még budding jelenségnek megfelelő elváltozások is megfigyelhetők voltak. Vírus particulumok azonban ezen tumorokban nemcsak az epcanaliculusokban, hanem a tágult intercellularis terekben, a mirigyes felépítésű májrakokban pedig a mirigyjáratok lumenében is nagy tömegben előfordultak. A budding jelensége pedig a lateralis, valamint a mirigylumen felé tekintő sejtfelszíneken sokkal gyakrabban volt megfigyelhető, mint az epcanaliculusokat határoló sejtmembránon. Vírusszerű particulumok esetleges előfordulására human és állati hepatomák elektronmikroszkópos tanulmányozása során egyaránt nagy figyelmet fordítottak. Egyes szerzők (Ma és Blackburn 1966; Theron és mtsai 1962) emberi hepatoma sejtekben 80–100 nm körüli, egyszeres membránnal körülvett részecskéket észleltek és azokat vírusnak minősítették. Mások (Creemers és Jadin 1968) véleménye szerint ezen particulumok secretiós granulomok lennének. Magunk (Lapis és mtsai 1971; Schaff és mtsai 1971) vírusnak minősíthető particulumokat az általunk vizsgált human májtumorokban nem találtunk.

Kísérletes és spontán állati primer hepatomákban nincs mind ez ideig komoly bizonyíték vírusok előfordulására (Fawcett és Wilson 1955; Salomon és Jézéquel 1963). Újabban Mori és mtsai (1973) szíriai aranyhörcsögök intrahepatikus epeutakból kiinduló transzplantálható carcinomájában és hepatomájában 90–100 nm nagyságú vírusszerű particulumokat mutattak ki. A particulumok a transzplantálható daganatokban a 9. passage során jelentek meg, így felmerül a gyanú, hogy csupán passenger vírusokról van szó. A particulumok különben különböznek a C típusú vírusoktól, és az először Bernhard és Tournier (1964) által megfigyelt, majd mások (Shipman és mtsai 1969; Thomas és mtsai 1967) által részletesen jellemzett „type-R virus-like particles”-nek felelnek meg.

A Mori és mtsai (1973) által transzplantált tumorokban észlelt particulumok kizárólag sejten belül, a durva felszínű endoplasmás reticulum cystemáin belül voltak megfigyelhetők, az extracellularis térben nem jelentek meg. Az általunk észlelt C típusú vírus particulumok viszont elsősorban az extracellularis terekben voltak megfigyelhetők tömegesen, intracellularisan ritkábban, és akkor is csak sima felszínű vesiculumok üregében fordultak elő. Úgy véljük a csirkék most leírt, elsődleges májrakjaiban megfigyelt vírus particulumok aetiológiai szerepéhez nem férhet kétség. A particulumok azonban a vírus eredetű primer májrakokból kialakított transzplantálható hepatomákban is jelen vannak, különböző csibetörzsbe történő számos passage után is. Jelen vannak a vírusok a transzplantálható hepatomákból kialakított in vitro tenyészthető sejtvonalban is (Langlois és mtsai 1974).

Összefoglalás

Szerző leírta a csirkékben MC29 vírussal előidézett elsődleges májdaganatok különböző differenciáltságú típusainak ultrastrukturális vonásait. A daganatsejteket alacsony elektrondenzitású, nagy mag, erősen megnagyobbodott, szembetűnő nucleolus jellemezte, míg a cytoplasma organellum gazdagsága és organizáltsági foka a daganat hisztológiai típusa szerint változó volt. A differenciált tumorok sejtjeinek cytoplasmája bőven tartalmazott durva felszínű endoplasmás reticulumot, az anaplasticus rákok sejtjeiben pedig a szabad ribosoma és polysoma állomány szaporodott fel, és jutott túlsúlyra. Eltérően a kémiai carcinogénekkal indukált hepatomáktól, e vírussal keltett májdaganatok sejtjeiben a sima felszínű endoplasmás reticulum felszaporodása nem fordult elő. A Golgi komplex — különösen a differenciált tumorokban — meglehetősen fejlett volt. Glycogen a differenciált májrákokban is csak ritkán és elvétve, egy-egy sejtben, az anaplasticus rákok sejtjeiben pedig egyáltalán nem fordult elő. Lipidcseppek a daganatsejtben rendszeresen előfordultak, s számuk a daganat differenciáltságának csökkenésével párhuzamosan nőtt. A differenciált tumorokban megfigyelhető sinusoid jellegű struktúrák a capillarizáció jeleit mutatták. Elváltozásokat szenvedett a sejtek vascularis és biliaris pólusa. Epcanaliculusok a differenciált daganatokban rendszeresen előfordultak, az anaplasticus rákokban viszont csak elvétve voltak megfigyelhetők. Az epcanaliculusokat jól fejlett desmosomák zárták le az intercellularis tér felé. Desmosoma típusú sejtkapcsoló struktúrák a differenciált daganatokban az epcanaliculusoktól függetlenül is előfordultak, az anaplasticus rákokban viszont többnyire hiányoztak. Az anaplasticus rákok mozaik szerkezetű és orsósejtes típusában a daganatsejtek teljesen izolálódtak egymástól. A daganatokban főként az epcanaliculusokban, a tágult intercellularis terekben és a mirigyjáratok lumenében 110—120 nm nagyságú C-típusú vírus particulumok nagy számban fordultak elő. Intracellularisan ritkán észleltünk vírusokat, s azok sima felszínű vesiculumok üregében foglaltak helyet. A daganatsejtek mirigylumen felé tekintő és laterális sejt felszínén, valamint biliaris pólusán a vírus budding jelensége szintén megfigyelhető volt.

Szerző a discussióban a vírussal indukált májdaganatok ultrastrukturális vonásait összehasonlítja az emberi és spontán állati hepatomák, a vegyszeresen előidézett elsődleges májdaganatok, valamint a transzplantálható hepatomák finomszerkezeti jellegzetességeivel.

IRODALOM

- Abercrombie, M. és Ambrose, E. J.:* Cancer Res. **22**, 525 (1962).
Baldwin, R. W. és Glaves, Dorothy: Int. J. Cancer **9**, 76 (1972).
Bannasch, P.: The cytoplasm of hepatocytes during carcinogenesis; electron and light microscopical investigations of nitrosomorpholine-intoxicated rat liver. In: Recent Results in Cancer Res. Vol 19, Berlin, New York, Springer Verlag, (1968).

- Beard, D., Chabot, J. F., Langlois, A. J., Hillman, E. A. és Beard, J. W.:* Arch. Geschwulstforsch. **35**, 315 (1970).
- Benedetti, E. L. és Emmelot, P.:* Changes in the fine structure of rat liver cells brought about by dimethylnitrosamine. In: Proc. Europ. Regional Conf. Electron Microscopy Delft. Vol. II. p. 875 (1960).
- Benedetti, E. F. és Emmelot, P.:* Lab. Invest. **15**, 209 (1966).
- Bernhard, W.:* Cancer Res. **18**, 491 (1958). ;
- Bernhard, W.:* Progr. Exp. Tumor Res. (Basel) **3**, 1 (1963).
- Bernhard, W. és Granboulan, N.:* Exp. Cell. Res. Suppl. **9**, 19 (1963).
- Bernhard, W. és Tournier, P.:* Ann. Inst. Pasteur **107**, 447 (1964).
- Birbeck, M. S. C. és Mercer, E. H.:* Nature (Lond.) **189**, 558 (1961).
- Bruni, C.:* Observations of the fine structure of slow and fast growing rat hepatomas. In: Internat Congr. Electron Micr. (Breese SS, ed.) Vol. 2. New York, Academic Press Inc. p. 13 (1962).
- Bruni, C.:* J. Nat. Cancer Inst. **50**, 1513 (1973).
- Busch, H. és Smetana, K.:* The nucleolus, 626 pp. New York: Academic Press, Inc. (1970).
- Campbell, R. D. és Campbell, J. H.:* Results and problems in cell differentiation. In: Origin and continuity of cell organelles (eds: J. Reinert und J. Ursprung) Vol. 2, p. 261. Springer Verlag, Berlin (1971).
- Creemers, J. és Jadin, J. M.:* J. Microsc. **7**, 257 (1968).
- Dales, S.:* Bact. Rev. **37**, 103 (1973).
- Dalton, A. J.:* An electron microscopical study of a series of chemically induced hepatomas. In: Cellular Control Mechanisms and Cancer (Eds: Emmelot, P. és Mühlbock O.) Amsterdam Elsevier Publ. Co., p. 211 (1964).
- Dalton, A. J.:* Correlation between rate of growth and fine structure of hepatomas from rats. In: Primary Hepatoma (Ed.: Brudette W. J.) Salt Lake City, Utah, Univ Utah Press p. 50 (1965).
- Dalton, A. J.:* J. Nat. Cancer Inst. **48**, 1095 (1972).
- Dalton, A. J. és Edwards, J. E.:* J. Nat. Cancer Inst. **3**, 319 (1942).
- David, H. és Noçon, J.:* Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. **94**, 56 (1969).
- de Man, J. C. H.:* J. Nat. Cancer Inst. **24**, 795 (1960).
- Driessens, J., Dupont, A. és Demaille, A.:* C. R. Soc. Biol. (Paris) **153**, 788 (1959).
- Driessens, J., Dupont, A. és Demaille, A.:* C. R. Soc. Biol. (Paris) **156**, 1648 (1962).
- Easty, G. C., Mercer, E. H.:* Cancer Res. **20**, 1608 (1960).
- Edmondson, H. A. és Peters, R. L.:* Liver In: Pathology, Vol. 2 (Ed.: Anderson, W.A.D.) The C.V. Mosby Company St. Louis, p. 1170 (1971).
- Emmelot, P. és Benedetti, E. L.:* J. Biophys. Biochem. Cytol. **7**, 393 (1960).
- Emmelot, P. és Benedetti, E. L.:* Some observations on the effect of liver carcinogens on the fine structure and function of the endoplasmic reticulum of rat liver cells. In: Protein Biosynthesis (Ed.: Harris, R. J.) London, New York, Academic Press Inc. p. 99 (1961).
- Essner, E.:* Cancer Res. **27**, 2137 (1967).
- Fawcett, D. W. és Wilson, J. W.:* J. Nat. Cancer Inst. **15**, 1505 (1955).
- Fiala, S. és Fiala, A. E.:* Int. J. Cancer **2**, 344 (1967).
- Flaks, B.:* Eur. J. Cancer **4**, 513 (1968).
- Fouts, J. R. és Rogers, L. A.:* J. Pharmacol. Exp. Ther. **147**, 112 (1965).
- Geil, J. H., Stenger, R. J., Behki, R. M., Morgan, W. S.:* J. Nat. Cancer Inst. **40**, 713 (1968).
- Ghadially, F. N. és Parry, E. W.:* Cancer **19**, 1989 (1966).
- Gonzalez-Crussi, F. és Manz, H. J.:* Cancer **29**, 1272 (1972).
- Hakomori, S-i.:* Glycolipids of tumor cell membrane. In: Advances in Cancer Research. (Eds.: Klein, G. és Weinhaus, S.) Vol. 18. Academic Press, New York-London p. 265 (1973).
- Hay, E. D.:* Z. Zellforsch. **59**, 6 (1963).
- Herdson, P. B., Garvin, P. J. és Jennings, R. B.:* Lab. Invest. **13**, 1014 (1964).
- Howatson, A. F. és Ham, A. W.:* Cancer Res. **15**, 62 (1955).
- Howatson, A. F. és Ham, A. W.:* Canad. Cancer Conf. **2**, 17 (1957).
- Hruban, Z., Mochizuki, Y., Morris, H. P. és Slesers, A.:* Lab. Invest. **26**, 86 (1972a).
- Hruban, Z., Mochizuki, Y., Slesers, A. és Morris, H. P.:* Cancer Res. **32**, 853 (1972b).
- Hruban, Z., Spargo, B., Swift, H., Wissler, R. W. és Kleinfeld, R. G.:* Amer. J. Path. **42**, 657 (1963).
- Hruban, Z., Swift, H., Dunn, F. W., Lewis, D. E.:* Lab. Invest. **14**, 70 (1965a).
- Hruban, Z., Swift, H., Rechigl, M.:* J. Nat. Cancer Inst. **35**, 459 (1965b).
- Hutner, F., Klion, F. M., Wengraf, Alice, Schaffner, F. és Popper, H.:* Lab. Invest. **20**, 455 (1969).

- Hübner, G.: Die pathischen Reaktionen des Lebergewebes. Eine elektronenmikroskopische Studie. In: Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie (Eds.: Büchner, F., Giese, W., Büngeler, W., Chiari, H., Peters, G.) Heft 78, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1968).
- Inbar, M., Ben-Bassat, H. és Sachs, L.: Nature (Lond.) New Biol. **236**, 3 (1972).
- Ito, J. és Johnson, W. W.: Arch. Path. **87**, 259 (1969).
- Ito, T., Miura, S., Ohshima, K.-i., Numakunai, S.: Jap. J. Vet. Sci. **34**, 33 (1972).
- Karasaki, S.: J. Cell Biol. **40**, 322 (1969).
- Kendrey, G.: Elsődleges májdaganatok időszerű kérdései. Kandidátusi értekezés, Budapest (1965).
- Kendrey, G.: Acta Morph. Acad. Sci. hung. **16**, 53 (1968).
- Korpássy, B. és Sólyom, A.: Orv. Hetil. **102**, 2353 (1961).
- Langlois, A. J., Lapis, K., Ishizaki, R., Beard, J. W., Bolognesi, D. P.: Cancer Res. **34**, 1457 (1974).
- Lapis, K., Beard, D., Beard, J. W.: Orvostudomány **24**, 229 (1973).
- Lapis, K., Beard, D., Beard, J. W.: Orvostudomány **25**, 151—160 (1974).
- Lapis, K., Schaff Zsuzsa és Sáfrány L.: Orvostudomány **22**, 163 (1971).
- Leduc, E. H. és Wilson, J. W.: J. Biophys. Biochem. Cytol. **6**, 427 (1959).
- Liebelt, Annabel G., Liebelt, R. A. és Dmochowski, L.: J. Nat. Cancer Inst. **47**, 413 (1971).
- Ma, M. H. és Blackburn, C. R. B.: Nature (Lond.) **212**, 854 (1966).
- Ma, M. H. és Webber, A. J.: Cancer Res. **26**, 935 (1966).
- MacDonald, R. A.: New Engl. J. Med. **255**, 1179 (1956).
- Malick, Linda E.: J. Nat. Cancer Inst. **49**, 1039 (1972).
- Martinez-Palomo, A.: Lab. Invest. **22**, 605 (1970).
- Martinez-Palomo, A., Braislovski, C. és Bernhard, W.: Cancer Res. **29**, 925 (1969).
- McNutt N. S. és Weinstein, R. S.: Science **165**, 597 (1969).
- Meldolesi, J.: Biochem. Pharmacol. **16**, 125 (1967).
- Merkow, L. P., Epstein, S. M., Caito, B. J. és Bartus, B.: Cancer Res. **27**, 1712 (1967).
- Merkow, L. P., Epstein, S. M., Farber, E., Pardo, M. és Bartus, B.: J. Nat. Cancer Inst. **43**, 33 (1969).
- Merkow, L. P., Epstein, S. M., Slifkin, M., Farber, E. és Pardo, M.: Cancer Res. **31**, 174 (1971).
- Merkow, L. P., Epstein, S. M., Slifkin, M., Farber, E. és Pardo, T.: Lab. Invest. **26**, 300 (1972).
- Mladenov, Z.: Hepatocellular carcinomas in chicks and turkeypoults treated with avian leukosis strains MC-29 and MC-31 In: Septieme Congres Internat. Microscopie Électronique, Grenoble, p. 933 (1970).
- Mochizuki, Y., Hruban, Z., Morris, H. P., Slesers, A. és Vigil, E. L.: Cancer Res. **31**, 763 (1971).
- Molbert, E., Hill, K. és Büchner, F.: Beitr. Pathol. **126**, 218 (1962).
- Morgan, H. R.: J. Virol. **2**, 1133 (1968).
- Mori, H., Hayashi, K., Kato, T. és Hirono, I.: GANN **64**, 79 (1973).
- Murray, R. K., Khairallah, L., Rogland, W. et al.: Int. Rev. Exp. Pathol. **6**, 229 (1968).
- Novikoff, A. B.: Cancer Res. **17**, 1010 (1957).
- Novikoff, A. B. és Biempica, L.: Gann Monograph **1**, 65 (1966).
- Okazaki, I., Tsuchiya, M., Kamegaya, K., Oda, M., Maruyama, K., Oshio, C.: Bibl. Anat. **II/12**, 476 (1973).
- Orrenius, S. és Ericsson, J. L. E.: J. Cell. Biol. **28**, 181 (1966a).
- Orrenius, S., Ericsson, J. L. E.: J. Cell Biol. **31**, 243 (1966b).
- Ortega, P.: Lab. Invest. **15**, 657 (1966).
- Palade, G. E.: J. exp. Med. **95**, 285 (1952).
- Palade, G. E.: J. Biophys. Biochem. Cytol. **1**, 59 (1955).
- Parsons, D. F. és Subject, J. R.: Biochim. Biophys. Acta **265**, 85 (1972).
- Pavel, I., Campeanu, S., Bonaparte, H., Petrovici, A. és Stoian, M.: Rev. Int. Hepat. **17**, 861 (1967).
- Phillips, M. J. és Steiner, J. W.: Amer. J. Pathol. **46**, 985 (1965).
- Phillips, M. J. és Steiner, J. W.: Lab. Invest. **15**, 801 (1966).
- Pierce, G. B.: Fed. Proc. **29**, 1248 (1970).
- Pitot, H. C.: Arch. Path. **87**, 212 (1969).
- Pitot, H. C. és Peraino, C.: Endoplasmic reticulum and hepatocarcinogenesis. In: Biochemical Clinics. The Liver Vol. 3. New York, The Reuben H. Donnelley Corp. p. 139 (1964).
- Porter, K. R. és Bruni, C.: Cancer Res. **19**, 997 (1959).
- Porter, K. R. és Bruni, C.: Acta Un. Int. Cancr. **20**, 1271 (1964).

- Reynolds, E. S.: *J. Cell. Biol.* **17**, 208 (1963).
- Reynolds, E. S.: *Biochem. Pharmacol.* **21**, 2555 (1972).
- Rouiller, Ch.: *Ann. Anat. Path.* **2**, 548 (1957).
- Rouiller, C.: Experimental toxic injury of the liver. In: *The liver* (Ed.: Rouiller, C.) Vol. 2. New York and London, Academic Press, p. 335 (1964).
- Rouiller, Ch. és Jézéquel, A. M.: Electron microscopy of the liver. In: *The liver* (Ed.: Rouiller, C.) Vol. 1. New York and London, Academic Press. p. 196 (1963).
- Rouiller, C. és Simon, G.: *Rev. Int. Hépat.* **12**, 167 (1962).
- Ruebner, B. H., Gonzalez-Licea, A. és Slusser, R. J.: *Gastroenterology* **53**, 18 (1967).
- Sagebiel, R. W., McFarland, R. B. és Taft, E. B.: *Amer. J. Clin. Path.* **40**, 516 (1963).
- Salomon, J. C. és Jézéquel, Anne-Marie: Ultrastructure des hépatomes expérimentaux In: *Les tumeurs malignes du foie (Rapports présentés aux Journées Françaises de Gastro-Entérologie, Paris, p. 63 (1963).*
- Schaff, Zsuzsa, Lapis, K. és Sáfrány, L.: *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **352**, 340 (1971).
- Schaffner, F. és Popper, H.: *Gastroenterology* **44**, 239 (1963).
- Schnebli, H. P.: *Helv. med. Acta* **36**, 371 (1971).
- Sheldon, W. H. és James, D. F.: *Arch. Int. Med.* **81**, 666 (1948).
- Shipman, C. Jr., Vander-Weide, G. C., Ma, B. I.: *Virology* **33**, 707 (1969).
- Smetana, K., Györkey, F., Györkey, Phyllis és Busch, H.: *Cancer Res.* **32**, 925 (1972).
- Smuckler, E. A. és Arcasoy, M.: *Int. Rev. Exp. Pathol.* **7**, 305 (1969).
- Steiner, J. W., Miyai, K. és Phillips, M. J.: *Amer. J. Pathol.* **44**, 169 (1964a).
- Steiner, J. W., Phillips, M. J. és Miyai, K.: *Int. Rev. Exp. Pathol.* **3**, 65 (1964b).
- Steiner, P. E.: *Cancer: Race and Geography*. Williams and Wilkins, Baltimore (1954).
- Stenger, R. J.: *J. Ultrastruct. Res.* **14**, 240 (1966).
- Stenger, R. J.: *Gastroenterology* **53**, 554 (1970).
- Stewart, H. L. és Snell, K. C.: *Acta Un. int. Cancr.* **13**, 770 (1967).
- Stewart, H. L. és Snell, K. C.: The histopathology of experimental tumors of the rat. In: *The physiopathology of cancer* (Ed.: Homburger, F. and Fischman, W. H.) Second ed. New York p. 85 (1959).
- Sugihara, R., Hiasa, Y. és Ito, N.: *GANN* **63**, 419 (1972).
- Svoboda, D. J.: *J. Nat. Cancer Inst.* **33**, 315 (1964).
- Svoboda, D. és Higginson, J.: *Cancer Res.* **28**, 1703 (1968).
- Svoboda, D. Racela, A. és Higginson, J.: *Biochem. Pharmacol.* **16**, 651 (1967).
- Tanikawa, K.: *Ultrastructural aspects of the liver and its disorders*. New York: Springer and Igaku-Shoin, Ltd., (1968).
- Theron, J. J.: Hydrolytic enzymes and fine structure of human hepatic cancer. In: *Primary Hepatoma* (Ed.: Burdette, W. J.) Salt Lake City: University of Utah Press p. 39 (1965).
- Theron, J. J. és Mekel, R. C.: *T. Gastroent.* **7**, 152 (1964).
- Theron, J. J., Pepler, W. J. és Liebenberg, N.: *Nature* **194**, 489 (1962).
- Thoenes, W. és Bannasch, P.: *Virchows Arch. Path. Anat.* **335**, 556 (1962).
- Thomas, J. A., Delain, E. és Hollande, E.: *C. R. Acad. Sci. (D) Paris* **264**, 785 (1967).
- Token, C. és Trevino, N.: *Cancer* **19**, 1594 (1966).
- Tong, M. J., Sun, S., Schaeffer, B. T., Lo, K., Chang, N. és Peters, R.: *Ann. Intern. Med.* **75**, 687 (1971).
- Tremblay, G. és Babai, F.: *Exp. Cell Res.* **74**, 355 (1972).
- Unuma, Z., Morris, H. P. és Busch, H.: *Cancer Res.* **27**, 2221 (1967).
- Urban, J., Kartenbeck, J., Zimber, P., Timko, J., Lesch, R. és Schreiber, G.: *Cancer Res.* **32**, 1917 (1972).
- Usui, T.: *GANN* **58**, 229 (1967).
- Vogel, C. L., Anthony, P. P., Mody, N. és Barker, L. F.: *Lancet* **2**, 622 (1970).
- Wallach, D. F. H., Knuferrmann, H. és Wunderlich, F.: *Febs Letters* **33**, 275 (1973).

1. *ábra.* (35347 lemezszám). Trabecularis carcinoma átnézeti képe. Több sejtsorból álló trabecula egyik oldalán sinusoid részlet, a trabecula és sinusoid közötti kiszélesedett Disse-térben basalmembránszerű anyag több rétegben, valamint vírusparticulumok. A trabeculákat alkotó sejtek polygonálisak, szorosan egymás mellé rendezettek, ovális magvukban szembe-tűnő nagy elektron-denz nucleolus foglal helyet. Egy-egy sejten a Golgi-zóna is megfigyelhető. 9600 ×

2. *ábra.* (35363 lemezszám). Mirigyos, pontosabban adenopapillaris felépítésű carcinoma átnézeti képe. A daganatsejtek elnyúlt, hengerded alakúak, ovális maggal, szembe-tűnő nucleolussal. Bázisukkal basalis membránon nyugszanak, apexük lumen felé tekint. Egy-egy sejten az apex közelében Golgi-zóna. Apicalis pólus közelében a sejtek között sejtkapcsoló struktúrák figyelhetők meg. Az intercellularis térben vírus particulumok láthatók. Egyik-másik daganat-sejt számos lipidcseppet tartalmaz a szokványos sejtorganellumokon kívül. 6400 ×

3. *ábra.* (35623 lemezszám). Anaplasticus májrák átnézeti képe. A daganat polygonális sejtekből épül fel, a sejtmagvak alakja és nagysága igen változó, felszínük erősen tagolt. Szembe-tűnő nucleolus figyelhető meg a magvakban. A sejtek változó mennyiségű cytoplasmával rendelkeznek, némely sejten jól felismerhető a májsejtekre jellemző ultrastrukturális organizáció, a sejtek többsége viszont endoplasmás reticulumban elszegényedett szabad ribosomát bőségesen tartalmaz. 6400 ×

4. *ábra.* (36147 lemezszám). Mozaik szerkezetű anaplasticus májrák. A daganat polygonális sejtekből épül fel, melyek izoláltan széles intercellularis terektől elválasztva foglalnak helyet egymás mellett. A változatos alakú nagy magok többségében szembe-tűnő megnagyobbodott nucleolusok figyelhetők meg. A cytoplasma szabad ribosomákban gazdag, de durva felszínű endoplasmás reticulum is előfordul olykor párhuzamos cysternák formájában. Az intercellularis térben sejtdetritus elemei figyelhetők meg. 6400 ×

5. *ábra.* (36149 lemezszám.) Mozaik szerkezetű anaplasticus rákszövetben differenciáltabb sejtcsoport, a cytoplasma sajátos orgnizációja alapján e sejtek májsejt eredete biztosan felismerhető, közöttük abortív epecanaliculus is kialakult, melyet a szomszédos sejteket egybe-kapcsoló desmosomák zárnak le. Microbolyhok is megfigyelhetők. 9600 ×

6. *ábra.* (36453 lemezszám.) Anaplasticus carcinoma orsósejtes típusa. Az elnyúlt polygonális sejteket széles intercellularis terek választják el egymástól, a sejtek teljesen izolálódtak egymástól, a sejtmagvak változatos alakúak, és nagyságúak. Némelyikben a megnagyobbodott nucleolus is a metszés síkjába került; a sejtek cytoplasmájában nagyszámú lipidcsepp figyelhető meg. 7400 ×

7. *ábra.* (80528 lemezszám.) Trabecularis felépítésű májrák részlete. A több sejtsor szélességű trabeculát alkotó sejtek elektron-denzitálásban feltűnő nagy különbség van. Szorosan egymás mellett ún. világos és sötét sejtek ismerhetők fel. A kisebb elektron-denzitású világos sejtek cytoplasmája ribosomában gazdag, durva felszínű endoplasmás reticulumot kis mennyiségben tartalmaz. A durva felszínű endoplasmás reticulum cysternái szabályos orientáció, organizált-ság nélkül, elsősorban foglalnak helyet a cytoplasmában. Sötét sejten valamivel bőségesebb a durva felszínű endoplasmás reticulum állomány, és a mitochondriumokkal való társulása kifejezett. Az ábrán látható epecanaliculus falának alkotásában ún. sötét típusú daganatos májsejtek vesznek részt 6370 ×

8. *ábra.* (35292 lemezszám.) Mirigyos felépítésű májrák részlete, a hengerded sejtek elnyúlt, ovális magvában a chromatin maghártya mentén történő megtömörülése és halmazokba való összeapazódása figyelhető meg, a magban szembe-tűnő nucleolusok láthatók, a maghártyán zsebszerű kiboltosulások. A cytoplasmában bőséges szabad ribosoma, kevés tubularis jellegű durva felszínű endoplasmás reticulum figyelhető meg. A mag közelében kis kiterjedésű Golgi-zóna. Változó nagyságú mitochondriumok szabálytalan orientációjú, részben feltöredezett crista-állománnyal. Az intercellularis térben néhány vírus particulum. Megfigyelhető, hogy a maghártya pórusoknak megfelelő szakaszain nincs chromatin megtömörülés. 22400 ×

9. *ábra.* (35512 lemezszám.) Trabecularis carcinoma részlete, a daganatsejtek között nagyobb elektron-denzitású aktiválódott sinus endothel sejt is megfigyelhető. Az intercellularis térben vírus particulumok. A daganatos májsejtek kerekded, ovális maggal rendelkeznek, egyik magban invaginált cytoplasma részlet átmetszete figyelhető meg, a maghártya külső membránján zsebszerű kiboltosulás figyelhető meg, benne cytoplasma inclusio látható. A sejtmagvak chromatin-szegények, a csekély chromatin a maghártya mentén tömörült, de a pórusoknak megfelelő szakaszokon nincs chromatin-felhalmozódás. A cytoplasmában a durva felszínű endoplasmás reticulum kanyarulatos, tágult tubulusok, cysternák formájában van jelen. A cytoplasmában számos lipidcsepp figyelhető meg. A daganatsejtek között basalmembrán-

szerű anyag rakódott le több rétegben, helyenként szorosan a daganatsejtek felszínéhez simulva. 22400 ×

10. ábra. (35515 lemezszám.) Átnézeti kép, kevésbé differenciált trabecularis típusú májrakról. A trabeculák több sejtsorból épülnek fel, a daganatsejtek polygonálisak, nagy, karélyozott felszínű magvuk van, a chromatin-állomány a maghártya mentén megtömörült, több magban a legnagyobbodott nucleolusok is a metszés síkjába kerültek, némelyik magban a nucleolus körül perichromatikus granulomok laza halmazai ismerhetők fel. A daganatsejtek cytoplasmája durva felszínű endoplasmás reticulumot kis mennyiségben tartalmaz. Egyes sejtekben lipidesebbek megfigyelhetők, egyik sejtben a mag közelében centriolumok és csökevényes Golgi-zóna látható. A tágult intercellularis térben nagyszámban figyelhetünk meg vírus particulumokat. Figyelemre méltó, hogy a daganatos májsejtek intercellularis tér felé tekintő felszínén basalmembránszerű anyag rakódott le vékony rétegben. 16 000 ×

11. ábra. (45365 lemezszám.) Differenciált trabecularis szerkezetű májrak részlete. A kép centrumában epecanaliculus látható, melynek alkotásában több sejt vesz részt. Az epecanaliculust desmosomák zárják le az intercellularis tér felé. A microbodyk száma megkevesbedett, epecanaliculus részlet megfigyelhető az ábra szélén is. Az epecanaliculusokat háttároló májsejtek cytoplasmája durva felszínű endoplasmás reticulumot bőségesen tartalmaz, az azonban tágult cysternák és vesiculumok formájában van jelen, és szembetűnő a mitochondriumokkal való szoros társulása. Az endoplasmás reticulum cysternái valóságilag körülölelik a mitochondriumokat. A mitochondrium-állomány gazdag, mitochondriumok változó alakúak és nagyságúak, a matrix csökkent elektrondenzitású, a crysták változó orientációjúak, egy részük feltöredezett. Egyik májsejt biliaris pólusán közvetlen az epecanaliculus szomszédságában centriolumok láthatók. Más sejtekben mitochondriumoknál kisebb, nagy elektrondenzitású, ún. microbodyk figyelhetők meg. 16 000 ×

12. ábra. (69105 lemezszám.) Trabecularis carcinoma részlete, több sejt által határolt epecanaliculus, melyben a microvillusok száma megkevesbedett, a határoló membrán hosszú szakaszon elsimult, az epecanaliculusban nagy tömegben vírus particulumok láthatók, epecanaliculust az intercellularis terek felé desmosoma zárja le. 34 125 ×

13. ábra. (69110 lemezszám.) Epecanaliculus részlete nagyobb nagyítással. A canaliculusban szabályos C típusú vírusparticulumok figyelhetők meg. Láthatók a megmaradt microvillusok, valamint az epecanaliculust az intercellularis tér felé lezáró desmosoma. 66 500 ×

14. ábra. (70748 lemezszám.) Epecanaliculus részlete trabecularis felépítésű májrakban és nagyobb nagyítással. A canaliculusban szabályos C típusú vírusparticulumok láthatók. Jól látható a particulumok denz nucleoidja. Megfigyelhető néhány megmaradt microvillus. Az epecanaliculus egyik szakaszán félkörívben a membrán megvastagodása, erősen elektrondenzé válna látható, mely a vírus budding jelenségével kapcsolatos. 84 000 ×

15. ábra. (35361 lemezszám.) Hepatocellularis májrak sejtjeinek epecanaliculussal határos részlete. A maghártya mentén a maghártya pórusainak megfelelő területek kihagyásával a chromatin megtömörült, marginizálódott. A cytoplasmában változó alakú és nagyságú mitochondriumok, közepes mennyiségű durva felszínű endoplasmás reticulum, sok szabad ribosoma és polysoma figyelhető meg. A durva felszínű endoplasmás reticulum tágult tubulusokat, vesiculumokat képez. Az epecanaliculust határoló sejt felszínen csökkent számban változó nagyságú microvillusok láthatók. A canaliculus lumenében 1–2 vírusparticulum is megfigyelhető. Az epecanaliculust az intercellularis tér felé Y alakban elágazódó desmosomák zárják le. A biliaris pólus közelében találjuk a Golgi-készüléket és a centriolumokat is. 30 000 ×

16. ábra. (35291 lemezszám.) Mirigyes felépítésű májrak részlete, a mirigyeket alkotó daganatsejtek lumen felé tekintő apicalis része. A lumenben közepes elektrondenzitású anyagba ágyazva vírusparticulumok láthatók, a cytoplasma polysomákban gazdag, kevés durva felszínű endoplasmás reticulumot tartalmaz tágult cysternák formájában, változó alakú mitochondriumok láthatók az apex közelében, a crista-állományuk részben pusztult. Több lipidesepp figyelhető meg. A maghártya külső lemezének zsebszerű kiboltosulása észlelhető. A chromatin-állomány a maghártya mentén megtömörült. 22 400 ×

17. ábra. (70750 lemezszám) 122 500 ×

18. ábra. (70795 lemezszám) 122 500 ×

19. ábra. (70902 lemezszám) 110 950 ×

20. ábra. (70749 lemezszám) 103 250 ×. A 17., 18., 19., 20-as ábrákon a vírusparticulumok képződésével kapcsolatos budding folyamat különböző fázisai láthatók. A budding folyamat az intercellularis tér felé történik

21. ábra. (69213 lemezszám). Jellegetes C típusú vírusparticulumok intracytoplasmaticus vesiculumban. Egyikben a nucleoid centralis, másikban kissé excentrikus elhelyezkedésű.

73 100 ×

22. *ábra.* (35315 lemezszám.) Daganatsejt részlet környező intercellularis térrel, trabecularis carcinomából. Az intercellularis térben C típusú vírusparticulumok. A daganatsejtek az intercellularis tér felé tekintő felszínén basalmembránszerű anyag lerakódása figyelhető meg.

Látható még a maghártya külső membránjának zsebszerű kiboltosulása. 21 000 ×

23. *ábra.* (35942 lemezszám.) Viszonylag jól megtartott mitochondrium-szerkezet figyelhető meg. 19 200 ×

24. *ábra.* (35317 lemezszám.) Hepatocellularis carcinoma sejtrészlete. Változó nagyságú mitochondriumok, circularisan rendezett crista-állomány. A tág intercellularis térben vírusparticulumok. A daganatos májsejt intercellularis tér felé tekintő felszínén vékony rétegben basalmembránszerű anyag lerakódása figyelhető meg. 15 000 ×

25. *ábra.* (35319 lemezszám)

26. *ábra.* (35319 lemezszám.) Duzzadt elektronáteresztő mátrixú mitochondriumok. A cristák részleges vagy teljes feltöredezése látható. 28 800 ×

27. *ábra.* (44467 lemezszám) 22 400 ×

28. *ábra.* (80524 lemezszám) 16 500 ×

29. *ábra.* (45183 lemezszám.) 32 000 ×. A tabló ábráin a daganatos májsejtben a Golgi-készülék alterációit mutatjuk be. A Golgi-készülék általában a mag közelében foglal helyet, a mirigyes szerkezetű májrakokban pedig a sejtek apicalis pólusán, a lumen közelében figyelhetjük meg. A trabecularis carcinomákban kiterjedt Golgi-zóna észlelhető. A mirigyes rákok apicalis pólusa közelében található Golgi-zóna kis kiterjedésű, és elsősorban saccularis elemekből épül fel. Ugyancsak csökevényes fejlettségű Golgi-zónát találunk az anaplasticus májrakok sejtjeiben is. A 28. ábrán a Golgi-zónában a szokványos komponensek mellett szemcsés denz inclusiók figyelhetők meg. A 29. ábrán a mirigyes rákból származó felvételen az acinus lumenében vírusparticulumok láthatók, egyik sejt apicalis felszínén a budding folyamat is megfigyelhető. A sejteket az apex közelében desmosoma típusú sejtkapcsoló struktúrák kötik össze. Desmosoma típusú sejtkapcsoló struktúrák megfigyelhetők a 27. ábrán is. A mirigyes felépítésű rákból származó felvételen az egyik sejt apicalis pólusában centriolum is megfigyelhető

30. *ábra.* (35255 lemezszám.) Differenciált trabecularis szerkezetű májrak sejtjeinek részlete. Több sejt alkot egy epecanaliculust, melyben a microvillusok száma megkevesbedett, egyébként az epecanaliculust szabályos desmosomák zárják le az intercellularis terek felé. A cytoplasmában aggregált glycogen granulumok figyelhetők meg kisebb mezőkben. Megfigyelhető egy mitochondriumnál nagyobb vacuolum is, amelyben sejtdetritus elemei láthatók. A durva felszínű endoplasmás reticulum mennyisége megkevesbedett, és jellegzetes módon a mitochondriumokkal szoros társulással, azokat mintegy körülölelve láthatók az endoplasmás reticulum cysternái. 19 200 ×

31. *ábra.* (45368 lemezszám.) Trabecularis carcinoma sejtjének cytoplasma-részlete. A cytoplasmában megfigyelhetünk egy szemcsés belső szerkezetű elektronrendez, mitochondrium nagyságrendű képletet, microbodyt, valamint egy kettős membránnal határolt vacuolumot, amelyben elektronrendez szemcsés anyag, sejtdetritus elemei figyelhetők meg. Focalis cytolysis jelei is megfigyelhetők. 18 800 ×

32. *ábra.* (35633 lemezszám.) Anaplasticus májrak sejtjeinek részlete. A cytoplasma nagy területét lamellaris felépítésű, koncentrikus lamellákból álló myelin figura foglalja el. A sejt cytoplasmájában emellett elektronáteresztő vacuolumok, lipidcseppek figyelhetők meg. Az ábrán még és nucleolus részlet is látható.

33. *ábra.* (35634 lemezszám.) Mirigyes felépítésű májrak sejtjének részlete. A cytoplasmában lamellaris felépítésű elektronrendez myelin figura látható, szomszédságában Golgi-készülék részlete. 16 000 ×

34. *ábra.* (36013 lemezszám.) Anaplasticus májrak sejtjének részlete. A cytoplasmában nagy autophag vacuolumok, melyek lumenét különböző denzitású szerkezet nélküli anyag, sejtdetritus tölti ki. A környező cytoplasmában lipidcseppek is megfigyelhetők. 16 000 ×

35. *ábra.* (44463 lemezszám.) Multinuclearis daganatsejt részlete. A sejtmagvak erősen karélyozott felszínűek, a cytoplasma ribosomában és polysomában gazdag, mitochondriumot keveset tartalmaz, előfordul benne néhány lipidcsepp és több kisebb-nagyobb vesiculum. 16 000 ×

36. *ábra.* (44464 lemezszám.) Multinuclearis daganatsejt részlete. A sejt számos maggal rendelkezik, egyik-másik sejtmagban a nucleolus is belekerült a metszési síkba, a cytoplasmában ribosomában és polysomában gazdag, durva felszínű endoplasmás reticulum alig tartalmaz, viszonylag kevés számú mitochondrium látható; megfigyelhető viszont számos kisebb-nagyobb vesiculum a cytoplasmában. Helyenként a sejtmagvak között egyenes lefutású fragmentált membrán-részletek figyelhetők meg, mely esetleg arra utal, hogy a többmagvú sejt sejtek fúziója révén alakulhatott ki. 16 000 ×

ÁBRAMAGYARÁZAT** **

* Az ábrákon használt jelölések magyarázata:

aM	=	alterált mitochondrium
aVa	=	autophag vacuolum
Be	=	epicanaliculus
Bm	=	basalmembran
Bp	=	budding process
C	=	centriolum
Chr	=	chromatin
D	=	desmosoma típusú sejtkapcsoló struktúra
Dsp	=	Disse-tér
E	=	erythrocyta
Fc	=	focalis cytolysis
G	=	Golgi-készülék
Gi	=	Golgi-inclusio
Gly	=	glykogen
I	=	invaginált cytoplasma részlet
igr	=	interchromatikus granulum
Is	=	intercellularis tér
K	=	Kupffer-sejt
L	=	lipid csepp
Lu	=	mirigy lumen
M	=	mitochondrium
Mb	=	microbody
Mi	=	mitochondrialis inclusio
Mv	=	microvillus
My	=	myelin figura
N	=	nucleus
Necr	=	necrobiosis
Nl	=	nucleolus
Np	=	maghártya zsebszerű kiöblösödése
P	=	polyribosoma
rEr	=	durvafelszínű endoplasmás reticulum
Si	=	sinusoid
Vnuc	=	virus nucleoid
Vp	=	virusparticulum

** A közleményben szereplő ábrák kettősen rögzített (phosphat pufferrel készített 3%-os glutaraldehyd és Palade szerint készített 2%-os osmium-tetroxid) anyagból készültek. Kontrasztosítás módja: uranylacetát telített vizes oldata (30 perc), majd Reynolds-féle ólom-citráttal történő kezelés.