

SPECIFINIS VIRUSO SUKELTO V ŽIO IMUNITETAS

Kai šio šimtmečio pradžioje buvo rodyta, kad kai kuriuos piktybinius navikus galima transplantuoti iš vieno gyvulio kit ir kad skiepijimas navikini celi ekstraktais gali apsaugoti gyvul nuo transplantuoto naviko augimo, daugeliui kilo mintis, kad skiepijimas nuo v žio yra galimas. Bet tolimesni tyrimai ir supratimas pagrindini princip , tvarkan i audini transplantacij homozigotiniams ir heterozigotiniams gyvuliams, ved skepticizm skiep prieš v žio galimum . Kaip galima imunizuoti organizm prieš autocbtonin navik , jei organizmas neatskiria navikini celi nuo kit sav celi ?

Paskutinio dešimtmečio metu atlikti tyrimai rodo, kad yra galima padidinti ar sumažinti organizmo atsparum prieš v žio . Šis atsparumo padid jimas ar sumaž jimas yra taigojamas imunitetimo stovio. Švitinimas Rentgeno spinduliais sumažina imuno-reaktyvetet ir tuo palengvina transplantuoto naviko augim . Skiepijimas navikini mis cel mis, kurios negali veistis, dažnai sukelia organizmo atsparum prieš transplantacij , nors, kartais, paradoksiškai, gali net pagreitinti transplantuoto naviko augim . Pagerinti tyrim b dai rod egzistavim antinavikini antik ni ir specifin antinavikin celi sensibilizacij .

Dabar n ra abejon s, kad navikai gali sukelti specifines imuniteto reakcijas. Bet, kod l navikai vystosi ir beveik visad užmuša organizm ? Grei iausia, navikini celi atsiranda organizme labai dažnai ir beveik visos tos cel s yra sunaikinamos organizmo imuniteto, ir tik labai retais atvejais išsivysto imunitetin s tolerancijos stovis, kuris leidžia navikui pl stis.

Tuo mes atsiduriame prieš naujas perspektyvas, kurios sukelia didel susidom jim priešnavikinio imuniteto studijomis.

Šiame pranešime aš apsiribosiu tik steb jimais, padarytais m s laboratorijoje. Priešnavikiniam imunitetui studijuoti mes naudojome SV-40 virus , kuris sukelia sarkomas naujagimiui bal sui (*Mesocricetus auratus*). Vieno m nesio amžiaus bal sas jau atsparus SV-40 viruso veikimui ir tik retam gyvul ly šis virusas sukelia sarkomato-

zinius auglius. Dviej m nesi amžiaus bal sas yra visiškai atsparus SV-40 virusui, ir šis virusas niekad nesukelia navik , jei skiepytas suaugusiam gyvuliui.

Transplantacijai mes naudojome bal so inkst celes, kurios buvo transformuotos SV-40 virusu *in vitro*. Tos cel s, skiepytos suaugusiam bal sui, sukelia navik , kuris jau po dviej m nesi gerai ap iuopiamas ir visad veda prie mirties. Tas celes mes pavadiname CH4.

1. *Atsparumas antrai transplantacijai bal s , kuriems neprisi m navikas skiepijant pirm kart .* — Gyvuli nuošimtis, kurie, gav piktybines celes, išvysto navikus, pareina nuo skiepyt celi skai iaus ir t celi naviko suk limo potencialo. Pavyzdžiui, paskiepijus 10^6 -CH4 celi bal sams, 92% išvysto navik per du m nesius. Gyvul liai, kurie neturi naviko po dviej m nesi , neišvysto jokio naviko v liau. Bet, jei skiepyti 5×10^3 * 5 -CH4 celi , tik 40% bal s išvysto navikus.

Mes pa m me bal sus, kurie buvo skiepyti CH4 cel mis ir po aštuoni m nesi nerod jokio navikinio augimo ir skiepijome juos dar kart su 10^6 CH4 celi . Po keturi m nesi po antros transplantacijos tik du iš devyni skiepyt gyvul li tur jo navikus. Antra transplantacija suk l tik 22 % navik vietoj 90 %. Šis bandymas parod , kad gyvuliai, kurie buvo atspar s pirmai transplantacijai, gav mažesn celi skai i , gyja atsparum antrai transplantacijai. Šis imunitetas yra specifinis, nes HeLa (žmogaus piktybin s) cel s skiepytos bal sams nesuk l jokio atsparumo.

2. *Atsparumas bal s , kuriems navikas buvo pašalintas.* — Tam tikram skai iui bal s navikas, kai jis buvo gerai ap iuopiamas, buvo chirurgiškai pašalintas ir mes tur jome penkis gyvul lius, kurie po aštuoni m nesi netur jo joki recidyv nei metastazi . Tie gyvul liai buvo skiepyti v l 10^6 - CH4 cel m. Jie visi penki išvyst navikus, pas du navikai jau buvo gerai ap iuopiami po dviej m nesi , pas vien po trij ir pas du po penki m nesi . Šis bandymas parod , kad navikas augdamas organizme nesukelia jokio atsparumo.

3. *Transplantuoto naviko inhibicija onkogeniniu virusu.* — Habel jau 1963 metais rod , kad galima skiepyti suaugus bal s prieš SV-40 virus ir šis imunizuotas gyvulys pasidaro atsparus v žio celi , sukelt to paties viruso, transplantacijai. Mums atrod , kad yra svarbu sužinoti, ar onkogeninis virusas veikia jau prieš skiepijim transplantuot navik . Tam rodyti, tris ar penkias dienas po CH4 celi transplantacijos, mes paskiepijom bal sus SV-40 virusu. Mes pakartojom t bandym tris kartus ir visuose trijuose

bandymuose virusu skiepyti bal sai tur jo mažesn navik skai i , ir patys navikai, jei atsirado pas virusu skiepytus gyvul lius, buvo mažesn s apimties. Pirmame bandyme tarp virusu skiepyt gyvuli 47 % tur jo navikus, kontrol s — 70 %. Antrame bandyme — virusu skiepyti 24% tur jo navikus, kontrol s — 71% ir tre iame — virusu skiepyti 0%, kontrol s 36%.

Kitame bandyme mes nor jome sužinoti, ar galima dar padidinti atsparum , t gyvul li kurie buvo atspar s pirmai transplantacijai, kaip buvo aprašyta pirmame paragrafe. Bet ia virusai netur jo jokio veikimo, net priešingai — virusu skiepyti gyvuliai tur jo daug daugiau navik (47 %) negu kontrol s gyvul liai (20 %), kurie nebuvo virusu skiepyti po pirmos transplantacijos. Bal sai, kuri navikas buvo chirurgiškai išplautas ir kurie per aštuonis m nesius netur jo recidiv nei metastazi (kaip aprašyta antrame paragrafe), jei buvo skiepyti SV-40 virus buvo atsparesni transplantacijai (50 % navik) negu kontrol s gyvuliai (100% navik).

4. SV-40 viruso taka postoperacini recidyv atsiradim . — Tam eksperimentui vykdyti, mes transplantavom CH4 celes devyniasdešimt devyniems bal sams. Po šeši savai i 91 bal se buvo ap iuopiamas navikas, kur mes chirurgiškai išoperavom. Dešimts bal s nugaišo laike dviej savai i po operacijos. Autopsijoje jokio naviko juose nebuvo rasta. Du bal sai išvyst lengvai ap iuopim navik po keturi ir po septyni dien . Juose, grei iausia, naviko ekstirpacija tebuvo dalin ir tod l jie š bandym ne traukti. Likusieji gyvul liai buvo padalinti dvi grupes. 39 gyvul liai buvo skiepyti steriliu audini kult ros skiediniu ir 40 gyvul li buvo skiepyti SY-40 virusu. Po dvylikos m nesi steb jimo 30 bal s (77%), kurie gavo audini kult ros skiedin , nugaišo nuo naviko recidyvo, užaugusio originalinio naviko vietoj. Iš 40 bal s , kurie gavo keturias injekcijas viruso (tuoj po operacijos, 3- i , 7-t dien po operacijos) po dviej m nesi 12 gyvul li tur jo ap iuopiamus navikus ir per dvylik m nesi steb jimo tik 12 (30%) nugaišo nuo naviko recidyv . Mirtingumo skirtumas tose grup se yra reikšmingas $P = 0,01$ lygyje.

Mes pakartojome t bandym transplantuodami 92-iems naujiems bal sams CH4 celes. Po trij savai i 88 tur jo ap iuopiam navik , kuris buvo išpiautas. 54 iš t gyvul li buvo padalinti dvi grupes, kurios buvo skiepijamos lygiai taip pat kaip ir pirmame bandyme. Šiame antrame bandyme irgi virusu skiepyti gyvul liai tur jo mažiau navik (11%) negu kontrol s gyvul liai (30%). Statistikos analiz rodo, kad antram bandymui $P = 0,08$.

Šie du bandymai aiškiai parod , kad onkogeninis virusas sumažina, išpiauto naviko vietoje recidyv skai i , bet mes negal jome tiksliai vertinti viruso tak metastazi atsiradim . Metastaz s m s transplantuojamame navike n ra labai dažnos, bet jas galima rasti akzilarin se ir ingvinalin se limfin se liaukose, plau iuose ir retai — inkstuose, kepenyse ir širdyje. Gyvul li grup je, kuri buvo gydoma SV-40 virusu, mes radome metastazes keturiuose gyvul liuose : visuose metastaz s buvo plau iuose ir viename iš j — limfin se liaukose. Kontrol s bal suose mes radome metastazes aštuoniuose bal suose ir visos šios metastaz s buvo plau iuose. Metastaz s buvo rastos tik bal suose, kurie tur jo naviko recidyv operacijos vietoj ir mums atrod , kad metastaz s tur jo labiau ryš su recidyvo atsiradimu negu su SV-40 viruso gydymu.

5. *Diskusija.* — Skiepijimas SV-40 virusu sumažina išpiauto naviko recidyv dažnum , jei tas navikas buvo sukeltas celi , transformuot to paties viruso. Virusio taka recidyv atsiradim yra pastovi. Mes steb jome bal sus iki dvylikos m nesi po operacijos. Taip gydyti bal sai lieka atspar s net ir antrai transplantacijai to paties naviko.

Šie steb jimai prisideda prie daugelio jau gerai žinom fakt . Dichman ir Klucbareva, Eddy, Gubbs ir Young, Allison ir kiti rod , kad galima sustabdyti naviko suk lim SV-40 adeno-12 virusais, jei latentinio periodo metu, bal sas yra skiepijamas tuo pa iu virusu. Defendi ir Habel jau 1963 metais rod , kad galima sukelti atsparum prieš naviko transplantacij suaugusiam bal sui, jei prieš taransplantacij bal sas yra skiepijamas virusu, kuris suk l š navik . Šiuo darbu mes rod me, kad galima sumažinti navikini celi augim , net jei skiepijimas virusu daromas po celi transplantacijos.

SV-40 virusas, kuris sukelia v ž naujai gimusiam bal sui, suaugusiame gyvul lyje sukelia atsparum prieš v žio išsivystym . Be to š atsparumo išvystym galima steb ti, jei virusas yra skiepijamas prieš ar po naviko suk limo.

Aišku, dar reikia daug studij , kad suprastum me, kod l tas pats virusas naujagimiui bal sui sukelia v ž , o suaugusiam sukelia atsparum prieš v ž .

Celi transformacija onkogeniniu virusu yra palydima antigenini pasikeitim , kurie padaro navikin cel imunologiškai skirting nuo normali celi . Vieni antigenai, kurie naujai atsiranda tose cel se, yra vadinami transplantacijos antigenais. Vartojant imunofluorescencijos technik tie antigenai yra aiškiai matomi cel s paviršiuje. Antik nius prieš tuos antigenus galima sukelti skiepyjant bal sas

navikin mis cel mis, numarintomis Rentgeno spinduliais, arba skiepijant virusu, kuris suk l tas navikines celes.

Kiti antigenai, kurie atsiranda transformuotose cel se, gali b ti rodyti vartojant komplemento fiksacij su serumais gyvuli , kurie turi navikus, sukeltus to paties viruso. Imunofluorescencija rodo, kad tie antigenai yra viduj cel s branduolio. Šis navikinis antigenas yra specifiškas virusui, kuris j suk l , bet skirtingas nuo antigen randam pa iam viruse. Kitaip sakant, visi navikai sukelti SV-40 viruso tur s t pat antigen , ir visai nesvarbu, ar tas navikas bus sukeltas bal syje, pel je ar žiurk je, taip pat, ar tas navikas bus epitelinis ar fibroblastinis celi . Taip pat antigenai yra vienodi pas celes, transformuotas SV-40 virusu *in vitro* ir *in vivo*.

Habel, išeidamas iš dviej pagrindini fakt , dar 1962 metais pasi l sekant virusin s karcinogenez s aiškinim . Pirma — onkogeninis virusas sukelia navik daug lengviau naujagimiam gyvuly negu suaugusiam, antra — tie virusai transformuoja normali cel v žio cel . Šios cel s turi jau naujus antigenus, kurie sukelia imunologin tolerancij naujagimiam gyvulyje, ir ši imunologin tolerancija leidžia navikui vystytis. Tuo tarpu tas pats virusas, skiepytas suaugusiam gyvuliui, sukelia irgi celi transformacij , bet tos cel s jau subrendusio imuniteto yra atskiriamos kaip svetimos cel s ir išmetamos iš organizmo. Šis aiškinimas yra per daug paprastas ir daugelyje viet neišlaiko kritikos. Pavyzdžiui, bal sai, tuoj po gimimo skiepyti SV-40 virusu, n ra jautresni transplantacijai navik , sukelt to paties viruso. Taip pat pakartotinas skiepijimas navikini antigen nepadidina tolerancijos, bet sukelia atsparum . Ši hipotez negali b ti pritaikoma Rous sarkomos viruso sukeltiems navikams. Šiuo metu yra sunku sudaryti hipotez , kuri išaiškint , kartu ir naviko atsiradim ir imunitet prieš t navik . Grei iausia, kad onkogeninis virusas, švirkštas suaugusiam gyvuliui, sukelia labiau celularin negu humoralin imunitet . Kaip yra žinoma, humoralis imunitetas gali b ti net kenksmingas, pagreitindamas naviko augim . Old ir Boyse gal jo pervesti antinavikin atsparum iš vieno gyvulio kitam, vartodami limfocitus, tuo metu kai serumo transfuzija nesuk l jokio atsparumo. Atrodo, kad naviko augimas pareina nuo jautrios pusiausvyros tarp humoralinio ir celularino imuniteto. vedimas vieno ar kito antigeno paveikia skirtingai celularin ir skirtingai humoralin imunitet , tuo paveikdamas vienaip ar kitaip naviko augim . Tiksliai žinant t antigen veikim , galima bus imunologiniais metodais sustabdyti naviko augim .

IMMUNITÉ SPÉCIFIQUE DU CANCER CAUSÉ PAR LE VIRUS

par

V. Pavilanis

(Résumé)

L'administration du virus SV 40 au hamster adulte déjà inoculé avec des cellules cancéreuses conduisant normalement à l'apparition de tumeurs peut retarder et réduire l'apparition de ces tumeurs.

Un état de résistance comparable est aussi induit chez les animaux dont la tumeur apparue après la transplantation a été enlevée chirurgicalement.

Les perspectives de la possibilité d'influencer le développement tumoral par l'administration du virus oncogène inducteur ont été discutées. On peut réduire considérablement le taux des récurrences et des métastases qui suivent normalement l'excision de la tumeur en inoculant le virus oncogène au moment de l'intervention chirurgicale.