

## Heterologe Transplantation von Tumoren bei Vorbehandlung der Empfängertiere mit Gewebe der Spendertiere während der Embryonalzeit<sup>1</sup>

Die Überlebenszeit von homologen und heterologen Transplantaten ist sehr begrenzt. Nach den klassischen Arbeiten von MEDAWAR liegen der Zerstörung von homologen Transplantaten immunologische Mechanismen zugrunde (zusammenfassende Darstellung siehe MEDAWAR<sup>2</sup>). BILLINGHAM, BRENT und MEDAWAR<sup>3</sup> gelang es mit einer neuen Methode, ein unbegrenztes Überleben homologer Hauttransplantate zu ermöglichen. Sie besteht darin, dem Empfängertier eines Stammes *A* während des embryonalen Lebens Gewebe eines Tieres des Spenderstammes *B* zu überimpfen. Sie erreichten damit eine aktiv erworbene Toleranz gegenüber homologem Gewebe. Wir haben versucht, dieses Prinzip auch bei der heterologen Transplantation von Tumorgewebe anzuwenden. Als Transplantationssystem diente uns die Übertragung des Mäuse-Crockersarkoms S 180 auf Ratten.

### Methodik

**A. Vorbehandlung der Rattenembryonen mit Mäusezellsuspensionen.** 150–250 g schwere schwangere Albinoratten wurden 1–7 Tage vor dem Geburtstermin operiert. In Avertinnarkose wurde die Bauchhöhle eröffnet und der Uterus vorgelagert. Die Embryonen waren durch die durchsichtige Uteruswand gut erkennbar. Die Injektionen von Mäusegewebe erfolgten mittels einer feinen Nadel durch die Uteruswand in den Rumpf der Embryonen. Die Rattenembryonen erhielten eine Mischung von Leber- und Milzgewebe erwachsener Albinomäuse. Die Zellsuspensionen stellten wir folgendermassen her: Leber und Milz wurden steril entnommen, fein zerkleinert und in physiologischer Kochsalzlösung im Potter-Apparat homogenisiert. Diese Mäusezellsuspensionen wurden den Rattenembryonen je nach Grösse in einer Menge von 0,025 bis 0,05 cm<sup>3</sup> eingespritzt. Nachher erfolgte sorgfältige Naht von Peritoneum, Bauchdecken und Haut. Ein Teil der vorbehandelten Embryonen wurde jeweils tot geboren. Der andere Teil entwickelte sich normal.

**B. Transplantation von Mäuse-Crockersarkom S 180.** Sobald die jungen Ratten ein Gewicht von 50 g erreichten, wurde ihnen das Mäuse-Crockersarkom S 180 subkutan implantiert. Die transplantierten Tumorstückchen hatten eine Grösse von 1 bis 2 mm<sup>3</sup> und wurden weissen Mäusen von etwa 12 g entnommen. Als Kontrollen verwendeten wir Albinoratten von 50 g, denen jeweils Stückchen des gleichen Tumors implantiert wurden. Als Mass der Tumorgrösse diente uns das Produkt aus den beiden grössten Durchmessern des Tumors.

### Resultate

Bei den Kontrollratten wuchs der Mäusetumor nur während einiger Tage und in ganz geringem Ausmass weiter. Bei den vorbehandelten Ratten entwickelte er sich jedoch sehr rasch zu beträchtlicher Grösse. Aus der Tabelle ist der Unterschied in der durchschnittlichen Tumorgrösse zwischen vorbehandelten und Kontroll-

ratten ersichtlich. Nach 10–15 Tagen bildeten sich jedoch die Tumoren langsam zurück und wurden nekrotisch.

Durchschnittliche Tumorgrösse bei vorbehandelten und Kontrollratten, 10 Tage nach der heterologen Transplantation mit Mäuse-Crockersarkom S 180.

Ratten 50 g Gewicht	Anzahl der Tiere	Tumorgrösse in mm <sup>2</sup> Länge × Breite
Kontrolltiere . . . . .	12	6
Mit Mäusegewebe in der Embryonalzeit vorbehandelte Tiere . . . . .	22	350

Durch Vorbehandlung von Rattenembryonen mit Mäusezellsuspensionen gelingt es, die Abwehr dieser Ratten gegen später implantiertes Mäusetumorgewebe zu modifizieren. Wir erreichten nur eine partielle Toleranz gegenüber heterologem Tumorgewebe, während BILLINGHAM, BRENT und MEDAWAR<sup>1</sup> gegenüber homologem Hautgewebe eine totale Toleranz beobachteten. Möglicherweise beruht dies darauf, dass die immunologischen Reaktionen gegenüber heterologem Gewebe nur abgeschwächt werden, während sie gegenüber homologem Gewebe völlig ausgeschaltet werden.

W. BOLLAG

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Zürich, den 30. November 1954.

### Summary

Rats were treated during embryonic life with mouse tissue. When these rats had reached a weight of 50 g they were implanted with the Crocker sarcoma S 180 of the mouse. These heterologous tumors grew to a large size but not indefinitely.

<sup>1</sup> R. E. BILLINGHAM, L. BRENT und P. B. MEDAWAR, *Nature* 172, 603 (1953).

## Die Eisenaufnahme der Normoblasten in bezug auf ihre Reifungsaktivität

In der vorliegenden Arbeit haben wir uns zur Aufgabe gesetzt, zu untersuchen, wie das erythropoetische Gewebe das Eisen verwertet.

Der Versuch wurde an 4 Hunden ausgeführt. Jedem wurde nüchtern durch Magensonde 5 mg <sup>55</sup>FeCl<sub>2</sub>, äquivalent etwa 2·10<sup>6</sup> Impulsen, je Minute verabreicht. Die regelmässig in Intervallen von 24 h entnommenen Blutproben wurden auf ihre Radioaktivität je Volumeinheit der zentrifugierten Erythrozytenmenge geprüft. Die totale Radioaktivität, die von 24 zu 24 h im Gesamthämoglobingehalt vorhanden ist, wurde auf Grund der Erythrozytenmassenwerte berechnet.

Die grösste Konzentration des markierten Eisens wurde in den kreisenden Erythrozyten in der dritten Woche nach der Verabfolgung vorgefunden. Die täglich für jeden Hund bestimmten Anteile wurden als Prozente der entsprechenden verwerteten Maximalquoten angegeben. Aus den so erhaltenen Prozentzahlen wurden für jeden Tag Mittelwerte berechnet, wobei für den 18. Tag eine Verwertung von 100% anzunehmen ist (siehe Tabelle).

<sup>1</sup> Die Arbeit wurde mit Hilfe des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung durchgeführt.

<sup>2</sup> P. B. MEDAWAR, General problems of immunity in Preservation and Transplantation of normal tissues. J. + A. Churchill Ltd., London, 1954.

<sup>3</sup> R. E. BILLINGHAM, L. BRENT und P. B. MEDAWAR, *Nature* 172, 603 (1953).