

Disciplina de microbiologie a I.M.F. (cond.: prof. dr. I. László, doctor în medicină)  
și Clinica de boli infecțioase (cond.: prof. dr. L. Kelemen, doctor-docent)  
din Tîrgu Mureș

## DESPRE NATURA VIROTICĂ A ANTIGENULUI AUSTRALIA —SH\*

dr. I. László, dr. L. Kasza, dr. Sanda Munteanu, V. Filep

Etiologia virală a hepatitei epidemice (HE) a putut fi stabilită cu certitudine în urma transmiterii experimentale a bolii la om, fie prin produsele patologice ale bolnavilor (5), fie prin virusurile izolate de la cazuri de hepatită (10) ori prin infecții accidentale de laborator (7).

Deși în ultimii ani atenția unor cercetători a fost atrasă spre o specie de maimuță sudamericană — marmosetul — care ar fi susceptibilă la hepatita experimentală (3), problema reproducerii experimentale a hepatitei umane la animale nu a putut fi rezolvată cu certitudine.

După cum am mai relatat în lucrările noastre anterioare, efectuate între anii 1957—1970, a căror sinteză a fost publicată recent (8), elucidarea completă a etiologiei HE necesită o cercetare complexă, multilaterală, ceea ce îngreunează foarte mult dezvoltarea unei concepții acceptabile din partea cercetătorilor. Sîntem convinși că studierea HE nu poate fi realizată la un nivel dorit fără abordarea aspectelor de cultivabilitate, morfologie și biochimie a agentului cauzal sau în lipsa unor cercetări serologice complexe, în care trebuie incluse și metodele de imuno-fluorescență.

Diversitatea rezultatelor poate fi cauzată de aplicarea metodelor inadecvate. Menționăm că metodele clasice de izolare a virusurilor nu duc întotdeauna la rezultate pozitive.

\* Lucrare prezentată la ședința U.S.S.M., Filiala Tîrgu Mureș, Secția de patologie infecțioasă, la 26 martie 1970.

*Hersey și Shaw* într-o lucrare publicată în 1968 (6) analizează stadiul cercetărilor etiologice în hepatită și arată că pînă în prezent mai mulți cercetători izolează virusuri cu dimensiuni de 18—20 milimicroni, de ex.: *Rightsel* și colab., *Iđszlő* și colab., *Spies*, *Kubelka* precum și *Shaw* și *Banks*.

Trebuie să menționăm faptul că, constatările noastre formulate încă în 1961 cu privire la dimensiunea și reproducerea virusurilor hepatitice au fost în repetate rînduri confirmate, izolînd de atunci noi tulpini de virusuri cu caractere morfologice și biologice similare.

După cum am mai relatat, virusurile HE sînt virusuri foarte mici, cea mai mică particulă cu proprietăți infectante avînd dimensiunea de 15 milimicroni. Aceste virusuri imprimă celulelor o infecție latentă, putînd în acest mod să persiste în celulele hepatice fără să cauzeze lezarea lor. Este foarte verosimilă posibilitatea eliminării lor din celule fără ruperea membranei celulare, ajungînd astfel în sînge sau prin bilă în intestin.

Prin transfuzie aceste particule — virionii — se transmit la acceptor, care uneori nu face o boală tipică.

Se pune problema care este totuși cauza apariției unei boli tipice sau atipice, ce poate să se manifeste numai prin leziuni ușoare?

Cercetările noastre din ultimii cinci ani au arătat că, în cazul în care virusurilor li se asociază un adenovirus, va avea loc o replicare intensă a acestora — urmată de apariția unor forme complete de virusuri (virus matur) cu dimensiuni între 70—90 milimicroni. Rezultă deci că, adenovirusurile sînt virusuri auxiliare (helper virus), ce modifică caracterele de patogenitate ale virusurilor hepatitice, care în condiții normale pot persista în organism fără semne de boală.

Prin urmare, caracterul specific al virusurilor hepatitice este persistența lor în organism. Acest fenomen a putut fi dovedit atît de *Taylor* și colab. (11), cît și de noi (9), găsind un număr mare de purtători de virusuri hepatitice în rîndul persoanelor aparent sănătoase.

În ultimii ani s-a semnalat prezența unui antigen — care inițial a fost găsit în serul unui hemofilic după transfuzie — apoi în serul bolnavilor cărora li s-au efectuat transfuzii multiple, iar ulterior la bolnavii cu hepatită virală (în 20 %) și chiar în alte boli. Prezența acestui antigen, numit Australia (AU), la hepatitici pledează pentru rolul lui în această boală. După ce în singele bolnavilor cu hepatită posttransfuzională s-a găsit și un antigen numit SH și care s-a dovedit a fi identic cu antigenul AU, iar în urma administrării de sînge ce conținea acest antigen a apărut hepatita, rolul acestuia în apariția bolii pare verosimil (12).

*Gocke* și *Kavey* (4), au găsit într-o proporție mare (80 %) un antigen specific în serul bolnavilor cu hepatită virală. Acest antigen a fost prezent și în serul unor donatori de sînge.

După autorii menționați, prezența antigenului specific în faza acută a bolii și absența lui în alte afecțiuni hepatice, pledează pentru existența unor relații a acestuia cu agentul infecțios.

În unele seruri cu antigen AU—SH cu ajutorul microscopului electronic s-au pus în evidență particule sferice de 19—21 milimicroni și particule filamentoase, similare virusurilor (1).

Scopul cercetărilor noastre a fost studierea posibilităților de cultivare, a aspectelor morfologice și serologice ale antigenului AU—SH, obținut de la prof. A. J. *Zuckerman* din Londra,\* comparînd aceste caractere cu cele ale

\* Cu această ocazie ținem să aducem mulțumiri d-lui prof. A. J. *Zuckerman* pentru amabilitate cu care ne-a pus la dispoziție antigenul AU—SH pentru cercetări



Fig. nr. 1: Citoplasma celulei Detroit-6 (VA) după 14 zile de la infectare cu antigenul AU—SH. Așezarea în rinduri simetrice a unor particule asemănătoare virusurilor. Mărire 30.000 X



Fig. nr. 2: Citoplasma unei celule Detroit-6 (VA) după infectare cu antigenul AU—SH. Incluziile cu numeroase elemente inelare (particule virotice). Mărire 45.000 X

virusului hepatitic 208 izolat de colectivul nostru și ale tulpinei 208 H de virus, obținută pe cale experimentală (8).

#### Material și metodă

1. Cultivarea antigenului AU—SH și a virusurilor 208, respectiv 208 H s-a făcut pe celule Detroit-6 (VA), conform tehnicilor utilizate de noi în ultimii ani (7, 8).

2. Examinarea morfologiei antigenului AU—SH și 208 după o cultivare de 12—14 zile pe celule Detroit-6 (VA) s-a făcut cu ajutorul microscopului electronic tip TESLA BS 242 A.

3. Studiarea relațiilor antigenice dintre factorul AU—SH, virusul 208, precum și virusul 208 H, am efectuat-o prin imunoprecipitare după metoda lui Crowle (2), și cea a dublei difuziuni în agar în prezența antiserului purificat 208 și 208 H, preparat pe hamsteri. Concomitent s-au efectuat reacții de precipitare cu 17 seruri recoltate de la bolnavi cu hepatită.

#### Rezultate

1. Cultivarea antigenului AU—SH pe celule Detroit-6 (VA).

Prin metoda preconizată de noi antigenul AU—SH pe celulele Detroit-6 (VA) după 18 zile cauzează un efect citopatic (ECP), similar cu cel cauzat de tulpina 208. Acest ECP este transmisibil și se manifestă pe celule și după al 5-lea pasaj.

2. În secțiunile ultrafine se constată că antigenul AU—SH se localizează în interiorul citoplasmei sub două modalități: a) în șiruri simetrice și b) în formă de incluziuni compuse din formațiuni inelare. Aceste localizări sînt identice cu cele constatate în cazul reproducerii virusurilor 208 și 163 S. izolate de noi.

3. Cu ajutorul reacției de precipitare în agar am constatat următoarele: serul preparat față de virusul 208 dă o reacție de precipitare în prezența antigenului AU—SH cultivat pe celule Detroit-6 (VA), a virusului 208 și în prezența virusului „hibrid” 208 H, fapt care confirmă existența relațiilor antigenice dintre cele trei virusuri. Din 17 seruri, obținute de la bolnavi cu hepatită în fază de convalescență, un ser (nr. 294) a dat o reacție de precipitare atît cu antigenul 208, cît și cu AU—SH, iar în două cazuri zona de precipitare cu virusul 208 a fost mai slabă. O reacție mai intensă de precipitare a apărut în cazul a 5 seruri hepatitice cînd am aplicat în reacție antigenul 208 H.

#### Concluzii

1. Antigenul AU—SH este un virus identic cu virusul hepatitic izolat de noi (tulpina 208), replicîndu-se în mod identic nu numai cu această tulpină dar și cu virusul 163 S.

2. Din punct de vedere imunologic identitatea antigenică dintre virusul 208 și AU—SH este dovedită, dar conține fracții similare și cu virusul „hibrid” 208 H.

Sosit la redacție: 28 aprilie 1970.

#### Bibliografie

1. ALMEIDA J. D., ZUCKERMAN A. J., TAYLOR P. E., WATERSON A. P. *Microbios.* (1969), 2, 117; 2. CROWLE A. J.: *J. Lab. Clin. Med.* (1960) 55, 593;
3. DEINHARDT F., HOLMES A. W., CAPPS R. B., POPPER H.: *J. Exp. Med.* (1967), 125, 4, 673; 4. GOCKE D. J., KAVEY N. B.: *Lancet* (1969), 1, 7605, 1055; 5. HAVENS W. P., WARD R., DRILL V. A., PAUL J. R.: *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* (1944), 57

206; 6. HERSEY D. F., SHAW E. D.: *Lab. Investigation* (1968), 19, 5, 358; 7. LÁSZLÓ I., PÉTER M., FILEP V., BALINT E., ÁBRAHÁM AL., IZSÁK A., ALMASI SÜSANA, SÁBAU MONICA, KASZA L.: *Rev. Med.* (1964), 10, 3, 280; 8. LÁSZLÓ I.: *Rev. roum. d'inframicrobiol.* (1969), 6, 4, 263; 9. LÁSZLÓ I.: *Rev. Med.* (1966), 12, 2, 176; 10. RIGHTSEL W. A., KELTSH R. A., TAYLOR A. R., BOGGS J. D., MCLEAN J. W. Jr.: *J.A.M.A.* (1961), 177, 271; 11. TAYLOR A. R., RIGHTSEL W. A., BOGGS J. D., MCLEAN J. W. Jr.: *Amer. J. Med.* (1962), 32, 5, 679; 12. ZUCKERMAN A. J.: *Nature* (1969), 223, 569.