

Martyna KANDEFER-SZERSZEŃ,  
Teresa KAMIŃSKA

**Badania porównawcze nad indukcją interferonu w hodowlach komórek  
ludzkich i mysich**

Сравнительные исследования индукции интерферона в культурах клеток  
человека и мышей

Comparative Studies on Interferon Induction in Human and Mouse Cell Cultures

Obecnie duże ilości interferonów uzyskuje się na drodze inżynierii genetycznej, poprzez wbudowanie genu syntetyzującego interferon komórek bakteryjnym (6, 15), lub też tradycyjnie, stymulując leukocyty dawców krwi wirusem Sendai (14). Celem otrzymania natomiast interferonu  $\beta$  indukuje się komórki diploidalne człowieka poli (I) · poli (C) (20).

W metodach tych stosowane są różne induktory interferonu, a poszukiwania innych, lepszych, są prowadzone nadal, zwłaszcza że lista wirusów, których aktywność indukcyjną zbadano, nie jest zbyt długa (17).

Indukcja interferonu *in vitro* zależy od wielu czynników, takich jak współdziałanie induktora z komórką, temperatura inkubacji oraz skład płynu hodowlanego. Różne induktory mogą stymulować wytwarzanie różnych interferonów w takich samych hodowlach komórek. Ponadto różne komórki, np. fibroblasty czy leukocyty, potraktowane tym samym induktorem, wytwarzają różny typ interferonu, tj.  $\alpha$  lub  $\beta$  (5).

Spśród wirusów przedstawiciele rodziny *Myxoviridae* i *Paramyxoviridae* należą do najlepszych induktorów interferonu w komórkach wielu gatunków zwierząt i człowieka. Również wirusy z rodziny *Togaviridae* i *Rhabdoviridae* indukują wysokie miana interferonu u niektórych gatunków zwierząt (17). Znany jest również fakt, że w obrębie jednego gatunku wirusa poszczególne jego szczepy mogą wyraźnie różnić się pod względem zdolności do indukcji interferonu (11, 19).

Celem pracy było zbadanie zdolności wirusów z rodziny *Togaviridae*, *Rhabdoviridae* i *Paramyxoviridae* do indukcji interferonu w hodowlach komórek człowieka i myszy. Dla porównania efektywności induktorów oceniano również interferon stymulowany za pomocą poli (I) · poli (C) w komórkach człowieka i myszy.

## MATERIAŁY I METODY

**Wirusy.** Szczep  $K_8$  wirusa kleszczowego zapalenia mózgu (TBE- $K_8$ ), izolowany z kleszcza *Ixodes ricinus* w r. 1957 (9) pasażowano przez domózgowe zakażenie białych myszy. Miano wirusa w homogenatach mózgu wynosiło  $10^{7.23}$  LD<sub>50</sub>/ml. Typ Indiana wirusa stomatitis vesicularis (VSV) namnażano w hodowli fibroblastów zarodka kury. Miano wirusa wynosiło  $10^{7.23}$  TCID<sub>50</sub>/ml. Obydwa szczepy wirusa choroby Newcastle, Radom (NDV-R) i Hertfordshire (NDV-H) namnażano na 9-dniowych zarodkach kury. Otrzymano NDV-R o mianie  $18^{8.0}$  TCID<sub>50</sub>/ml i NDV-H o mianie  $10^{9.5}$  TCID<sub>50</sub>/ml. Wirusy: VSV, NDV-R i NDV-H otrzymano z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu.

**Hodowle komórek.** Pierwotne hodowle embrionalnych komórek człowieka (HEF), myszy (MEF) i kurczęcia (CEF) otrzymano metodą rutynowej trypsynizacji tkanki skórno-mięśniowej odpowiednich zarodków. Pierwotne hodowle CEF używano do namnażania i miareczkowania wirusów. Do indukcji interferonu używano hodowle HEF na poziomie 5–30 pasaży, oraz hodowle MEF z 3–5 pasaży. Komórki hodowano w płynie Eagle'a z dodatkiem 2–10% surowicy cielęcej i antybiotyków. Linię ciągłą komórek mysich L<sub>929</sub> otrzymano z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu i hodowano w płynie Parkera z 5% surowicy cielęcej. Płyn Eagle'a i Parkera otrzymano z Wytwórni Surowic i Szczepionek w Lublinie.

**Zwierzęta.** Do namnożenia wirusa TBE- $K_8$  oraz do jego miareczkowania używano myszy Swiss-albino.

**Odczynniki chemiczne.** Jako induktor interferonu stosowano syntetyczny dwuniciowy kwas rybonukleinowy poli (I) · poli (C) o m. cz. ponad 100 000, firmy Sigma. DEAE-dekstran, używany jako adiuwant aktywności poli (I) · poli (C), otrzymano z firmy Pharmacia.

**Metoda interferencji.** Hodowle 48 godz. (*monolayer*) komórek mysich lub ludzkich zakażano wirusem TBE- $K_8$  w dawce 0,2 LD<sub>50</sub>/komórkę. Inkubowano w 37°C przez czas określony warunkami doświadczenia, po czym hodowle komórek dokażano VSV 100 TCID<sub>50</sub>/próbówkę. Po 24 godz. interferencję określano na podstawie stopnia zahamowania efektu cytopatycznego w komórkach zakażonych dwoma wirusami w porównaniu z kontrolą zakażoną tylko VSV.

**Otrzymywanie i miareczkowanie interferonu.** Hodowle 48 godz. komórek ludzkich i mysich traktowano poli (I) · poli (C) 50 µg/ml w obecności 100 µg/ml DEAE-dekstranu lub zakażano wirusami TBE- $K_8$ , VSV, NDV-R lub NDV-H. Po 1 godz. adsorpcji induktory usuwano i po zmianie płynu na płyn utrzymujący inkubowano w 37°C. W różnym czasie po indukcji płyn hodowlany zbierano i przechowywano w -20°C. Przed miareczkowaniem interferonu płyn zakwaszano dodając kroplami 1 M HCl do pH 2, inkubowano 72 godz. w 4°C, następnie neutralizowano 1 M NaOH i wirowano 20 min. przy 4000 obr./min. Inter-



feron miareczkowano w hodowli komórek homologicznych. Za miano interferonu przyjmowano odwrotność najwyższego rozcieńczenia, które hamowało efekt cytotacyjny VSV w 50% komórek.

### WYNIKI I DYSKUSJA

Jak dotąd, niewiele gatunków wirusów przebadano pod względem ich aktywności indukcyjnych do wytwarzania różnych interferonów (17). Ponadto niektóre wirusy, np. choroby Newcastle, były wielokrotnie stosowane jako induktory interferonu w różnych komórkach. Wskazane więc jest kontynuowanie badań w celu znalezienia, lepszych niż dotychczas znane, wirusowych induktorów interferonu.

Wyniki badań wielu autorów wskazują na to, że indukcja interferonu przez wirusy w komórkach typu fibroblastycznego wymaga wczesnych etapów replikacji wirusów, a przynajmniej syntezy RNA wirusowego, głównie formy dwuniciowej (2). Dlatego nasze początkowe doświadczenia dotyczyły replikacji wirusów w hodowlach komórek ludzkich i mysich (tab. 1).

W komórkach ludzkich HEF oraz mysich  $L_{929}$  i MEF stwierdzono replikację wszystkich badanych wirusów, jednakże w komórkach mysich  $L_{929}$  i MEF namnażanie obu szczepów NDV-R i NDV-H miało charakter

Tab. 1. Namnażanie się wirusów w hodowlach komórek człowieka (HEF) i mysich ( $L_{929}$  i MEF)

Multiplication of viruses in cultures of human (HEF) and mouse ( $L_{929}$  and MEF) cells

| Wirusy<br>Viruses  | Wyjściowe miano<br>wirusa /log <sub>10</sub> /<br>Initial titer of<br>virus /log <sub>10</sub> / | Dawka wirusa/<br>/10 <sup>3</sup> komórek<br>Viral dose/<br>/10 <sup>3</sup> cells | Miano wirusów zebranych z hodowli /log <sub>10</sub> /<br>TCID <sub>50</sub> /ml lub LD <sub>50</sub> /ml<br>Titres of viruses replicated in cultures /log <sub>10</sub> /<br>TCID <sub>50</sub> /ml or LD <sub>50</sub> /ml |             |            |
|--------------------|--|--|--|-------------|------------|
|                    |  |  | HEF  | $L_{929}$   | MEF        |
| VSV                | 7,23 TCID <sub>50</sub> /ml  | 3,0 TCID <sub>50</sub><br>0,3  | 6,0<br>3,0   | 8,5<br>8,0  | 7,0<br>6,7 |
| NDV-R              | 8,0 TCID <sub>50</sub> /ml   | 3,0 TCID <sub>50</sub><br>0,3  | 6,0<br>5,77  | 3,0<br>2,0  | 1,5<br>0,5 |
| NDV-H              | 8,5 TCID <sub>50</sub> /ml   | 3,0 TCID <sub>50</sub><br>0,3  | 6,0<br>n   | 3,0<br>2,23 | 2,5<br>1,5 |
| TBE-K <sub>5</sub> | 7,23 LD <sub>50</sub> /ml  | 3,0 LD <sub>50</sub><br>0,3  | 4,54<br>n  | 4,0<br>n    | n<br>n     |

Objaśnienia (Explanation): n — nie badane (not tested); TCID<sub>50</sub> (tissue culture infections dose 50%) — rozcieńczenie wirusa, które wywołuje w 50% hodowli komórek efekt cytotacyjny; LD<sub>50</sub> (lethal dose 50%) — rozcieńczenie wirusa, które powoduje śmierć 50% zakażonych zwierząt.

poronnego cyklu replikacyjnego z bardzo niskim zbiorem potomnych cząstek wirusów (4).

Gdy porównano zdolność poszczególnych wirusów do indukcji interferonu, stwierdzono duże różnice: bardzo niską aktywność interferogenną wirusa TBE-K<sub>5</sub> i wysoką aktywność obu szczepów NDV, zarówno w mysich, jak i w ludzkich hodowlach komórek. Pośrednie miejsce zajmował VSV, który był bardzo słabym induktorem interferonu w embrionalnych komórkach ludzkich (HEF) i mysich (MEF), a znacznie lepszym induktorem w mysiej linii komórkowej L<sub>929</sub> (tab. 2).

Najlepszymi induktorami interferonu spośród badanych były obydwie szczepy wirusa choroby Newcastle. Mezogeniczny szczep NDV-H i welogeniczny NDV-R indukowały wysokie miana interferonu zarówno w embrionalnych komórkach myszy i człowieka, jak i w linii komórek myszy L<sub>929</sub>.

Badane wirusy poddawano także częściowej inaktywacji, naświetlając je dawką 43,5 J/m<sup>2</sup> promieni ultrafioletowych (lampa T uv 30 Philips). Ta dawka promieniowania uv, która zmniejszała infekcyjność obu szczepów wirusa NDV w ok. 50% i infekcyjność wirusa TBE-K<sub>5</sub> w 75%, zmniejszała również aktywność indukcyjną wirusów, zarówno w ludzkich, jak i w mysich hodowlach komórek. Wyniki te są zgodne z uzyskanymi przez innych autorów, a wynika z nich, że w komórkach zwierząt, które nie są

Tab. 2. Porównanie mian interferonu uzyskanych z hodowli komórek człowieka (HEF) i myszy (L<sub>929</sub> i MEF) po indukcji wirusami: TBE-K<sub>5</sub>, VSV, NDV-R i NDV-H  
Comparison of the interferon titres yielded from cultures of human (HEF) and mouse (L<sub>929</sub> and MEF) cells after induction with TBE-K<sub>5</sub>, VSV, NDV-R, NDV-H

| Komórki<br>Cells | Czas zbioru /godz./<br>Time of the yield /h/ | Miano interferonu j/ml uzyskane po indukcji wirusami:<br>The interferon titer u/ml after induction with viruses: |                       |     |        |       |          |       |          |
|------------------|--|--|-----------------------|-----|--------|-------|----------|-------|----------|
|                  |  | TBE-K <sub>5</sub>   | TBE-K <sub>5</sub> uv | VSV | VSV uv | NDV-R | NDV-R uv | NDV-H | NDV-H uv |
| HEF              | 4  | <2   |                       | <2  |        | <2    |          | 5     |          |
|                  | 6  | <2   |                       | 8   |        | 150   |          | 512   |          |
|                  | 18   | <2   |                       | 22  | n      | 1000  |          | 1000  |          |
|                  | 24   | <2   |                       | 16  |        | 1000  | 100      | 1500  | 320      |
|                  | 48   | 8  | <2                    | 8   |        | 100   |          | 512   |          |
|                  | 72   | 4  |                       | <2  |        | 20    |          | 320   |          |
| L <sub>929</sub> | 4  | <2   |                       | <2  |        | 10    |          | 10    |          |
|                  | 6  | <2   |                       | 8   |        | 640   |          | 210   |          |
|                  | 18   | <2   |                       | 55  |        | 3200  |          | 1000  |          |
|                  | 24   | <2   |                       | 210 | 32     | 5500  | 2100     | 4200  | 100      |
|                  | 48   | 8  | <2                    | 100 |        | 320   |          | 640   |          |
|                  | 72   | 8  |                       | 30  |        | 100   |          | 80    |          |
| HEF              | 4  |  |                       | <2  |        | 40    |          | 5     |          |
|                  | 6  |  |                       | <2  |        | 1280  |          | 320   |          |
|                  | 18   |  |                       | <2  |        | 1340  | 128      | 1000  | 320      |
|                  | 24   |  |                       | 16  |        | 670   |          | 520   |          |
|                  | 48   | n  | n                     | 4   | n      | 64    |          | 320   |          |
|                  | 72   |  |                       | <2  |        | <2    |          | 40    |          |

Objaśnienia (Explanation): n — nie badano (not tested); stosowano wielokrotność zakażenia (multiplicity of infection was): TBE-K<sub>5</sub> 0,2 LD<sub>50</sub>/komórkę (cell), VSV 10<sup>5</sup> TCID<sub>50</sub>/komórkę (cell), NDV-R 10 TCID<sub>50</sub>/komórkę (cell), NDV-H 10 TCID<sub>50</sub>/komórkę (cell); dawka promieni uv (dose of uv irradiation)=43,5 J/m<sup>2</sup>.



naturalnymi gospodarzami wirusa NDV, na ogół dobrymi induktorami interferonu są szczepy tego wirusa o wysokiej wirulencji (11, 19). Natomiast w komórkach kurzych, naturalnych gospodarzach tego wirusa, szczepy atenuowane lub częściowo inaktywowane promieniami *uv* czy temperaturą są lepszymi induktorami interferonu niż szczepy wirulentne (3, 13).

Wirus VS znany jest ze swej wrażliwości na interferon i często stosowany jako wirus *challenge* przy miareczkowaniu interferonu (22). Jest on równocześnie słabym induktorem interferonu ze względu na zdolność do hamowania syntezy makromolekuł komórkowych. Pod koniec lat siedemdziesiątych ukazały się prace mówiące o indukcji wysokich mian interferonu w hodowlach komórek ludzkich i kurzych przez defektywne interferujące cząstki VSV, które zawierały kowalennie związany dwuniciowy ( $\pm$ ) RNA (12). Nie wiemy, czy w naszych doświadczeniach interferon był indukowany defektywnymi interferującymi cząstkami, czy kompletnymi wirionami, lecz zarówno w komórkach ludzkich HEF, jak i *L*<sub>929</sub> po zakażeniu wirusem VS interferon był wytwarzany.

Najsłabszym wirusowym induktorem interferonu, spośród badanych, był wirus TBE-K<sub>5</sub>. Ze względu na często występujące zjawisko autointerferencji przy wysokich dawkach wirusów z rodziny *Togaviridae* stosowano małą dawkę wirusa 0,2 MOI. Zarówno w hodowli komórek HEF, jak i my- i *L*<sub>929</sub> po zakażeniu wirusem VS interferon był wytwarzany. niolegle wykonane doświadczenie (tab. 3) ujawniło wysoką interferencję między wirusem TBE-K<sub>5</sub> a VSV w komórkach ludzkich HEF. Po 48 godz. od momentu zakażenia komórek HEF wirusem TBE-K<sub>5</sub>, gdy miano interferonu wynosiło zaledwie 8 j/ml, interferencja sięgała ponad 90%. Prawdopodobnie produkcja interferonu nie jest jedynym mechanizmem interferencji w tym układzie (18, 21). Równie niskie miana interferonu, jak w hodowli komórek HEF, wirus TBE-K<sub>5</sub> indukował w komórkach linii *L*<sub>929</sub>, ale związane to było również z niską aktywnością interferencyjną, jaką przejawiał wirus TBE-K<sub>5</sub> w tych komórkach.

Na podstawie doświadczeń, dotyczących indukcji interferonu w komórkach ludzkich HEF oraz mysich MEF i *L*<sub>929</sub> przez kompleks poli (I) · poli (C) w obecności lub bez dodatku DEAE-dekstranu, stwierdzono, że po indukcji samym kompleksem poli (I) · poli (C) najwyższe miana interferonu wytwarzały komórki ludzkie HEF, znacznie mniejsze komórki mysie MEF i *L*<sub>929</sub>. Dodatek polikationu: DEAE-dekstranu do roztworu induktora zwiększał końcowy zbiór interferonu zarówno z komórek mysich, jak i z ludzkich, bardziej jednak z komórek linii *L*<sub>929</sub> (tab. 4).

Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami mówiącymi o tym, że w hodowlach komórek diploidalnych człowieka poli (I) · poli (C) indukuje znaczne miana interferonu, natomiast w komórkach linii *L*<sub>929</sub> sam

Tab. 3. Aktywność interferencyjna wirusa TBE-K<sub>8</sub> w hodowli komórek człowieka (HEF) i myszy (L<sub>929</sub>)Interference activity of TBE-K<sub>8</sub> virus in human (HEF) and mouse (L<sub>929</sub>) cell cultures

| Komórki<br>Cells | Induktor<br>Inducer           | Czas inkubacji<br>/godz./<br>Time of incubation<br>/hrs/ | Interferencji<br>Interference<br>% |
|------------------|-------------------------------|--|------------------------------------|
| HEF              | TBE-K <sub>8</sub><br>0,2 MOI | 6  | 41,5                               |
|                  |                               | 18   | 96,9                               |
|                  |                               | 24   | 93,8                               |
|                  |                               | 48   | 91,9                               |
|                  |                               | 72   | 71,9                               |
|                  | TBE-K <sub>8</sub> uv         | 24   | 31,2                               |
| L <sub>929</sub> | TBE-K <sub>8</sub><br>0,2 MOI | 6  | 8,2                                |
|                  |                               | 18   | 8,2                                |
|                  |                               | 24   | 10,0                               |
|                  |                               | 48   | 25                                 |
|                  |                               | 72   | 18,6                               |
|                  | TBE-K <sub>8</sub> uv         | 24   | <5                                 |

Objaśnienia (Explanation): dawka promieni uv (dose of uv irradiation) = 43,5 J/m<sup>2</sup>; wirus dokażający (challenge virus): VSV; wielokrotność zakażenia, dawka wirusa na komórkę (multiplicity of infection) — MOI.

Tab. 4. Wytwarzanie interferonu w hodowlach komórek człowieka (HEF) i myszy (L<sub>929</sub> i MEF) po indukcji poli (I) · poli (C)Production of interferon in cultures of human (HEF) and mouse (L<sub>929</sub> and MEF) cell cultures after induction with poly (I) · poly (C)

| Induktor<br>Inducer<br>μg/ml                                    | Czas zbioru<br>/godz./<br>Time of the yield<br>/hrs/ | Miano interferonu j/ml z hodowli komórek:<br>Interferon titer u/ml from cell cultures: |                  |     |
|---|--|--|------------------|-----|
|   |  | HEF  | L <sub>929</sub> | MEF |
| poli (I) · poli (C)<br>50 μg/ml                                 | 6  | <2   | 5                | 3   |
|   | 18   | 128  | 20               | 10  |
|   | 24   | 64   | 32               | 35  |
|   | 48   | <2   | 10               | 20  |
| poli (I) · poli (C)<br>50 μg/ml<br>DEAE - dekstran<br>100 μg/ml | 6  | 3  | 105              | 5   |
|   | 18   | 150  | 1280             | 53  |
|   | 24   | 36   | 1980             | 142 |
|   | 48   | <2   | 320              | 32  |

poli (I) · poli (C) jest bardzo słabym induktorem, dopiero dodatek DEAE-dekstranu lub innych polikationów prowadzi do wytwarzania wysokich mian interferonu (10, 16). Podobny efekt końcowy uzyskano, gdy komórki L<sub>929</sub> przed indukcją poli (I) · poli (C) potraktowano małymi dawkami mysiego interferonu *priming* (16). To zjawisko zwiększania wytwarzania interferonu przez potraktowanie komórek przed indukcją interferonem homologicznym dotyczy nie tylko systemu interferonu mysiego, ale także komórek innych gatunków zwierząt oraz człowieka (1, 7).

W badaniach nad wpływem *priming* na zbiór interferonu indukowanego NDV oraz poli (I) · poli (C) w komórkach HEF, MEF i L<sub>929</sub> stwierdzono, że interferon stosowany w dawce 100 j/ml powodował wzrost końcowych mian interferonu (tab. 5). Z piśmiennictwa znany jest również fakt, że *priming* zapobiega obserwowanemu w starszych hodowlach ko-



mórek diploidalnych człowieka spadkowi wydajności produkcji interferonu (7, 8). W przeprowadzonych doświadczeniach używano komórek HEF na poziomie 5—30 pasażu i nie zauważono większych różnic wydajności w produkcji interferonu między początkowymi a wyższymi pasażami tych komórek (tab. 6). Stwierdzono natomiast duże różnice w plonie interferonu z różnych hodowli HEF, pochodzących z różnych zarodków po indukcji NDV-H. Na tej podstawie, a także doświadczeń innych autorów (23), można przypuszczać, że chodzi o różnice uwarunkowane genetycznie, gdyż w poszczególnych hodowlach MEF, otrzymanych z kilku lub kilkunastu płodów myszy Swiss-albino, wykazujących niewielkie zróżnicowanie genetyczne, takich różnic nie obserwowano.

Tab. 5. Wpływ *priming* homologicznym interferonem na wytwarzanie interferonu w hodowlach komórek człowieka (HEF) i myszy ( $L_{929}$  i MEF)

The influence of priming with homologous interferon on the interferon production in cultures of human (HEF) and mouse ( $L_{929}$  and MEF) cells

| Komórki<br>Cells | Dawka induktora<br>Dose of inducer | Priming<br>IFN j/ml<br>IFN u/ml | Tłano interferonu<br>j/ml<br>The interferon titer<br>u/ml |
|------------------|------------------------------------|---------------------------------|---|
| HEF              | NDV-H<br>10 IOI                    | —<br>100                        | 1500<br>3200  |
|                  | poli /1/.poli /2/<br>50 $\mu$ g/ml | —                               | 150   |
|                  | DEAE-dekstran<br>100 $\mu$ g/ml    | 100                             | 1000  |
| $L_{929}$        | NDV-B<br>10 IOI                    | —<br>100                        | 3200<br>10000   |
|                  | poli /1/.poli /2/<br>30 $\mu$ g/ml | —                               | 1000  |
|                  | DEAE-dekstran<br>100 $\mu$ g/ml    | 100                             | 3200  |
| MEF              | V-R<br>1 CI                        | —<br>100                        | 960<br>1298   |
|                  | poli /1/.poli /2/<br>50 $\mu$ g/ml | —                               | 100   |
|                  | DEAE-dekstran<br>100 $\mu$ g/ml    | 100                             | 235   |

Objaśnienia (Explanation): czas *priming* — 6 godz. (priming time — 6 hrs); czas zbioru interferonu — 24 godz. (time of interferon yield) — 24 hrs).

Tab. 6. Wytwarzanie interferonu w różnych hodowlach komórek HEF  
Production of interferon in different strains of HEF cell cultures

| Nr hodowli komórek<br>No of cell culture | Tłano IFN j/10 <sup>6</sup> komórek<br>Interferon titer/10 <sup>6</sup> of cells |
|--|--|
| 1  | 400  |
| 2  | 1024   |
| 3  | 256  |
| 4  | 2048   |
| 5  | 100  |
| 6  | 3200   |
| 7  | 1024   |

## PIŚMIENNICTWO

1. Abreu S. L., Bancroft F. C., Stewart W. E.: Interferon Priming. *J. Biol. Chem.* **254**, 4114—4118 (1979).
2. Burke D. C.: Mechanisms of Interferon Induction by Viruses. *Texas Rep. Biol. Med.* **41**, 64—69 (1981—1982).
3. Clavell L. A., Bratt M. A.: Relationship between the Ribonucleic Acid-synthesizing Capacity of Ultraviolet-Irradiated Newcastle Disease Virus and Its Ability to Induce Interferon. *J. Virol.* **8**, 500—508 (1971).
4. Dianzani F. i wsp.: Studies on the Induction of Interferon System by Non-replicating Newcastle Disease Virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **133**, 324—326 (1970).
5. Havell E. A. i wsp.: Two Antigenically Distinct Species of Human Interferon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **72**, 2185—2190 (1975).
6. Hitzeman R. A. i wsp.: Secretion of Human Interferon by Yeast. *Science* **219**, 620—625 (1983).
7. Horoszewicz J. S. i wsp.: Aging *in vitro* and Large-Scale Interferon Production by 15 New Strains of Human Diploid Fibroblasts. *Infect. Immun.* **19**, 720—726 (1978).
8. Komatsu H. i wsp.: Production of Interferon in Human Diploid Cells at Different Population Doubling Levels. *Arch. Virol.* **70**, 367—371 (1981).
9. Lachmajer J., Wegner Z., Kawecki Z.: Spontaneous Infection of Ticks *Ixodes ricinus* with the Virus of Tick Encephalitis in the Coast District. *Biul. Inst. Med. Morskiej* **8**, 173—182 (1957).
10. Lodemann E. i wsp.: Induction of Interferon in L Cells by Polyinosinic-polycytidylic Acid in the Presence of Cationic Compounds. *Arch. Ges. Virusforsch.* **40**, 87—92 (1973).
11. Łobodzińska M. i wsp.: Characterization of NDV Strains Used as Interferon Inductors in Mouse Embryonic Cell Cultures. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **21**, 209—218 (1973).
12. Marcus P. I., Sekellick M. J.: Defective Interfering Particles with Covalently Linked ( $\pm$ ) RNA Induce Interferon. *Nature* **226**, 815—818 (1977).
13. Meager A., Burke D. C.: Production of Interferon by Ultraviolet Radiation Inactivated Newcastle Disease Virus. *Nature* **235**, 280—282 (1972).
14. Mogensen K. E., Cantell K.: Production and Preparation of Human Leukocyte Interferon. *Pharmac. Ther.* **1**, 369—281 (1977).
15. Pestka S.: The Human Interferons — from Protein Purification and Sequence Cloning and Expression in Bacteria: Before, Between and Beyond. *Arch. Biochem. Biophys.* **221**, 1—37 (1983).
16. Rosztoczy I.: Interferon Induction by Polyinosinic-polycytidylic Acid in Interferon Pretreated L Cells in Absence of DEAE-dextran. *Acta Virol.* **15**, 431 (1971).
17. Stewart W. E.: *The Interferon System*. Springer-Verlag. Wien—New York 1979.
18. Sujak I., Kawecki Z.: Interferencja stymulowana wirusem kleszczowego zapalenia mózgu w hodowlach komórek embrionalnych. *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska* **31**, 135—142 (1976).
19. Sypuła A. i wsp.: Comparative Studies on Chicken and Mouse Interferons Induced with Newcastle Disease Virus. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **21**, 219—226 (1973).



20. Van Damme, Billiau A.: Large-Scale Production of Human Fibroblast Interferon. *Methods in Enzymology* **78**, 101—119 (1981).
21. Vilček J.: Interferon. Springer-Verlag, Wien—New York 1969.
22. Vilček J., Yamazaki S., Havell E. A.: Interferon Induction by Vesicular Stomatitis Virus and Its Role in Virus Replication. *Infect. Immun.* **18**, 863—865 (1977).
23. Zahorska R., Korbecki M.: Superindukcja interferonu w hodowlach komórek ludzkich. *Męd. Dośw. Mikrobiol.* **32**, 141—144 (1980).

#### РЕЗЮМЕ

Сравнительное изучение индукции интерферона *in vitro* в клетках мышей и человека проводили с использованием вирусного индуктора и poli (I) · poli (C). Наилучшими индукторами интерферона оказались два штамма вируса болезни Newcastle, мезогенный Hertfordshire и многогенный Radom. Значительные количества интерферона в клетках мышей и человека индуцировал также poli (I) · poli (C), особенно в присутствии DEAE-декстрана и после *priming*. Слабыми индукторами человеческого и мышьяного интерферона *in vitro* оказались как вирус TBE-K<sub>5</sub> (*Togaviridae*), так и VSV (*Rhabdoviridae*).

#### SUMMARY

Viruses and poly (I) · poly (C) have been used to induce interferon *in vitro* in cultures of mouse and human cells. The best interferon inducers were two strains of Newcastle disease virus, mesogenic strain Hertfordshire and velogenic Radom. Also poly (I) · poly (C), especially in the presence of DEAE-dextran or after priming of cells, induced high titres of interferon in mouse and human cell cultures, Tick-borne encephalitis virus, strain K<sub>5</sub> (TBE-K<sub>5</sub>) from *Togaviridae* family and vesicular stomatitis virus (VSV) from *Rhabdoviridae* were poor inducers of human and mouse interferon *in vitro*.

