

A kataláz enzim klinikai vonatkozásai és mutációi Magyarországon

Góth László

CLINICAL EXAMINATION OF ENZYME CATALASE AND ITS MUTATIONS IN HUNGARY

A szervezetben hidrogén-peroxid fiziológiás és patológias folyamatok során képződik. A nagy koncentrációjú hidrogén-peroxid, de különösen a belőle képződő hidroxilgyök károsíthatja a különböző sejteket. A legújabb kutatások azonban a kis koncentrációjú hidrogén-peroxid fiziológiás szerepéről számolnak be a különböző jelátviteli folyamatokban (diabetesben, thrombocytaktiválásban, gyulladásban, immunválaszban). Az emberi szervezetben a hidrogén-peroxid-koncentráció 0,1 nmol/l és 100 µmol/l között változik.

A hidrogén-peroxid-koncentráció fő szabályozó enzime a kataláz, amely ezt a feladatot úgy látja el, hogy toxikus koncentráció esetén gyorsan bontja a szubsztrátot, fiziológiás hidrogén-peroxid-koncentráció esetén viszont nem lép működésbe.

Az acatalasaemia, a kataláz enzim veleszületett hiánya, amelyet korábban tünetmentesnek tartottak, az újabb eredmények ismeretében inkább szindrómának tekinthető, mivel megváltozott lipid-, szénhidrát- és vörösvértest-metabolizmussal jár együtt.

A világ 11 országában mindössze két olyan DNS-mutációt írtak le, amely veleszületett katalázhiányt okoz. Magyarországon ezzel szemben egy acatalasaemiás és 12 hypocatalasaemiás családban eddig négy olyan mutáció vált ismertté, amely felelős a veleszületett katalázhiányért.

hidrogén-peroxid a humán szövetekben, kataláz enzim, acatalasaemia, katalázmutációk

Hydrogen peroxide is formed during physiological and pathological processes in the human body. Hydrogen peroxide in high concentration and its more reactive compound (hydroxyl radical) can damage cells. Recent findings show that hydrogen peroxide in low concentration is required for many physiological pathways of cell signaling such as diabetes, platelet activation, inflammation, immune response. In human tissues the steady state concentration of hydrogen peroxide changes between 0.1 nmol/l-100 micromol/l.

The main regulator of hydrogen peroxide metabolism is the enzyme catalase. This enzyme has a fast and high activity on high hydrogen peroxide concentrations and it shows a weak effect on its physiologic concentration.

Acatlasemia, the inherited deficiency of enzyme catalase seems to be rather a syndrome than a simple enzyme deficiency as it was thought earlier. It is associated with changes in lipid, carbohydrate and erythrocyte metabolisms.

Contrary to the worldwide (11 countries) distribution of acatalasemia only two syndrome causing catalase mutations have been reported from Japan. Recently, four novel catalase mutations detected in one acatalasemic and 12 hypocatalasemic Hungarian families which mutations are responsible for the decreased catalase activity.

hydrogen peroxide in human tissues, catalase, acatalasemia, catalase mutations

dr. Góth László (levelezési cím/correspondence):
 Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
 Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet, Klinikai Kémiai Analitikai Tanszék/
 University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Departments of Clinical Biochemistry
 & Molecular Pathology and Clinical Analytical Chemistry;
 H-4012 Debrecen Pf. 40. E-mail: goth@jaguar.dote.hu

Érkezett: 2004. szeptember 3. Elfogadva: 2005. március 8.

Az emberi szervezetben vannak olyan metabolitok, illetve koncentrációjukat szabályozó mechanizmusok, amelyeknek jelentősége korábban nem vált széles körben ismertté. A hidrogén-peroxid és az azt metabolizáló kataláz enzim kapcsolata *Thenard* már 1819-ben leírta (1), de élettani szerepük megítélése az elmúlt évek kutatási eredményei nyomán jelentősen átértékelődött.

A főként oxidatív tulajdonságáról ismert hidrogén-peroxidról korábban azt gondolták, hogy a szervezetre káros, mivel oxidálhatja és így károsíthatja a vörösvértesteket, valamint más sejteket és a DNS-t is. A kataláz enzim a „toxikus” hidrogén-peroxidot nem káros anyagokká, vízzé és oxigénné alakítja ($2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$). Ennek tulajdoníthatóan általánosan elfogadott volt, hogy a szervezetet a hidrogén-peroxidtól a kataláz enzim védi meg. Bár többen azt tartották, hogy az emberi szervezetben nincs és nem is lehet hidrogén-peroxid, e nézet képviselői arra nem tudtak magyarázatot adni, hogy akkor miért van jelen az ellene védekező kataláz szinte minden sejtben. A szintén hidrogén-peroxidot felhasználó glutation-peroxidáz felfedezése után, az 1960-as évektől ezt az enzimet vélték a fő hidrogén-peroxid-eltávolító (scavenger) enzimnek (2).

Hidrogén-peroxid az élő szervezetben

A sejtek számára 20–50 $\mu\text{mol/l}$ hidrogén-peroxid-koncentráció mérsékelt, míg az 50 $\mu\text{mol/l}$ feletti már erősen toxikus. Egyes táplálékok, például a fekete és zöld tea, valamint az instant kávé hidrogén-peroxid-koncentrációja több mint 100 $\mu\text{mol/l}$. A vizelet is aránylag nagy koncentrációban (>100 $\mu\text{mol/l}$) tartalmaz hidrogén-peroxidot, ami egyes kóros folyamatokban még további növekedést mutathat (3).

A plazma hidrogén-peroxid-koncentrációja 0–35 $\mu\text{mol/l}$ között változik (4, 5), míg tumorokban 100 $\mu\text{mol/l}$ feletti értékekről számoltak be (6).

Állatkísérletek alapján a gyulladós folyamatokban lokálisan 10–100 $\mu\text{mol/l}$ hidrogén-peroxid képződhet, míg a hidrogén-peroxid-koncentráció a nagy kataláz-aktivitású sejtekben, májsejtekben és vörösvértestekben a legkisebb (0,1 nmol/l) (7).

Hidrogén-peroxid több fiziológiás és patológias folyamat eredményeként keletkezik, amelyek közül a legfontosabbakat érdemes kiemelni: a szabad gyökös folyamatok során szuperoxid anionból, a szuperoxid-dizmutáz enzim közreműködésével; az aktivált macrophagok révén gyulladásokban; a mitochondrialis elektrontranszport során öregedésben, apoptózisban; a xantin-oxidáz közreműködésével ischaemiában és reperfüzióban; izomvesztéskor immobilizáció folyamán és intenzív fizikai megterhelés alkalmával; mitochondrialis oxidatív stresszben malignus folyamatokban, diabetesben és egyéb oxidatív körülmények között.

A különböző sejt-kompartimentekben található oxidáz enzimek közül szintén hidrogén-peroxidot termel a xantin-oxidáz és az aldehid-oxidáz a citoszolban, a

citokróm P450 autooxidáció az endoplazmatikus retikulumban, a húgysav-oxidáz, a D-aminosav-oxidáz és a hidroxisav-oxidáz a peroxisómákban, a monoamin-oxidáz és piridoxamin-oxidáz a mitochondriumban. Termelik egyes szájból lévő baktériumok és a vizeletben lévő oxidáz enzimek is (3). Egyes tumorel- lenes gyógyszerek hatására nő a szérumban húgysav-koncentrációja, amit húgysav-oxidázzal lehet csökkenteni, eközben azonban nagy mennyiségben képződik hidrogén-peroxid.

Számos folyamat a fentiekkel szemben csökkenti a hidrogén-peroxid-koncentrációt. A hidrogén-peroxid az egyik biztosítója a redox homeosztázisnak, de szerepet játszik több fiziológiás folyamatban is, például az inter- és intracelluláris jelátvitelben, a gyulladásban, az immunválaszban, szénhidrát-metabolizmusban, a proteinkináz C és a transzkripció faktor aktiválásában (3, 8). A hidrogén-peroxidot mint szubsztrátot felhasználó enzimek működése (glutation-peroxidáz, peroxidázok, alkoholoroxidáció) (3, 8) is csökkenti a hidrogén-peroxid-koncentrációt.

A hidrogén-peroxid-koncentráció szabályozásában részt vesz a tüdő a kilégtett levegő (9) és a vese a kiválasztott vizelet révén (3).

A hidrogén-peroxid metabolizmusának szabályozása

Nagy hidrogén-peroxid-koncentráció esetén egy katalázmolekula egy perc alatt több mint egymillió szubsztrátot bont. Az enzimatis reakció sebessége csak akkor ilyen nagy, ha a szubsztrátkoncentráció közel olyan nagyságrendű, mint a hidrogén-peroxid toxikus koncentrációja. Ezzel szemben alacsony hidrogén-peroxid-koncentráció esetén az enzim szubsztráffinitása nagyon kicsi.

A glutation-peroxidáz és a kataláz versengése a hidrogén-peroxid fő eltávolítójának szerepéért fokozatosan befejeződni látszik, mivel az újabb irodalmi adatok (10, 11) újra a katalázt jelölik az elsődleges helyre. Ezt erősíti meg, hogy a glutation-peroxidáz-hiányos (knock out) egereknél például csak nagyon nagy mérvű oxidatív stressz volt képes detektálható elváltozást okozni (12, 13).

A hidrogén-peroxid toxikus hatása jelentősen növekedhet, ha ultraibolya sugárzás vagy kétértékű fémionok (vas, réz) révén (Haber-Weiss- és Fenton-reakció) a nagyon agresszív hidroxilgyökök képződik.

A hidroxilgyök kialakulása, illetve toxikus hatása csökkentésének egyik fő lehetséges módja az, hogy a többlépéses folyamatban a közbülső hidrogén-peroxid-koncentrációt kíméletesen csökkentik a kataláz segítségével. Ezt a hipotézist számos olyan kísérlet tá-

Hidrogén-peroxid több fiziológiás és patológias folyamat eredményeként keletkezik.

A szervezetet a hidrogén-peroxidtól a kataláz enzim védi meg.

masztja alá, amelynek során kataláz enzim adásával vagy expressziójának növelésével csökkentették, illetve megszüntették a toxikus károsodást (14, 15).

A kis kataláz-aktivitású szövetek hidrogén-peroxid elleni védelmét is a nagy kataláz-tartalmú vörösvértestek biztosítják.

A hidrogén-peroxid-koncentrációt a termelés és a fogyasztás közötti különbség határozza meg a szervezetben. Csökkentése akkor fontos, amikor az a toxikus érték fölé emelkedik. A csökkentés a hidrogén-peroxid-fogyasztó enzimek, de elsősorban a biztonsági funkciót ellátó kataláz révén megy végbe. Ez az enzim nagy koncentrációban van jelen a vörösvértestekben, és így nagy sebességgel, könnyen tudja bontani a nagy koncentrációjú, nagyon diffúziibilis szubsztrátját. Úgy tűnik, hogy a kis katalázaktivitású szövetek (agy, pancreas) hidrogén-peroxid elleni védelmét is a nagy kataláz-tartalmú vörösvértestek biztosítják.

Patológias esetekben (myocardialis infarctus, akut pancreatitis) a vörösvértestek lokális hemolízise is segítséget jelenthet a további komplikációk és sejtkárosodás csökkentésében.

A veleszületett katalázhiány mint szindróma

A veleszületett katalázhiány volt az egyik első felfedezett vörösvértestenzim-hiány (16). Homozigóta formája az acatalasaemia, a heterozigóta formája pedig a hypocatalasaemia.

Az acatalasaemiára speciálisan jellemző klinikai tünetek napjainkig sem ismertek. A japán típusú acatalasaemiában nem speciális tünetnek tartották az 1950-es években a szájüregi gangraenát, amely az akkor felfedezett esetek mintegy felében volt kimutatható. A gangraena kialakulását azzal magyarázták, hogy a szájflóra csökkent katalázaktivitása miatt megnövekedett a hidrogén-peroxid-koncentráció, ami oxidatív károsította a száj szöveteit. Vélhetően azonban a táplálkozási körülményeknek és a szájhigiénének talán még nagyobb szerepe lehetett az orális gangraena létrejöttében, mint a katalázhiánynak, mivel a később leírt esetekben, amikor jelentősen megváltoztak a táplálkozási és a szájhigiéniai szokások, ez az elváltozás már nem alakult ki (17). A későbbi években detektált acatalasaemiás és hypocatalasaemiás egyéneknél (Svájc, 1963; Magyarország, 1992) orális gangraena nem fordult elő (18, 19).

Magyarországon több mint 23 000 egyén vérkataláz-aktivitásának vizsgálatával elsőként egy acatalasaemiás és 12 hypocatalasaemiás család volt detektálható (19–21). A két acatalasaemiás nővér közül mindketten és a 63 hypocatalasaemiásból heten diabetes mellitusban szenvedtek (kilencük közül nyolcan a 2-es típusban, míg egyikőjük az 1-es típusban). A családok normocatalasaemiás tagjainál (66 fő) diabetes mellitus nem volt kimutatható.

A diabetes szignifikánsan magasabb (12,7%, $p < 0,001$)

előfordulása a veleszületett katalázhiányos egyéneknél annak tulajdonítható, hogy az egész életen át tartó katalázhiány miatt tartósan megnövekedett hidrogén-peroxid-koncentráció toxikus hatást gyakorol a pancreas oxidációra érzékeny inzulintermelő sejtjeire vagy a mitochondriális elektrontranszportra (20–22).

A lipidmetabolizmus klinikai biokémiai indikátorai közül az acatalasaemiás-hypocatalasaemiás csoportban a normocatalasaemiással szemben szignifikáns növekedést mutatott a szérumszékosterin-, az LDL-koleszterin-, az ApoA1-, az ApoB- és Lp(a)-koncentráció, míg az LDL oxidatív rezisztenciája szignifikánsan kisebb volt (23).

A katalázhiányos egyéneknél a megnövekedett oxidatív hatásra vezethető vissza a jelentősen emelkedett homociszteinkoncentráció, továbbá az oxidációra érzékeny folsavkoncentráció csökkenése révén kisebb vörösvértest-koncentráció és az átlagos vörösvértest-térfogat (MCV) növekedése (24).

További megfigyelés volt, hogy az elhalálozott hat katalázhiányos egyén közül egy acatalasaemiásnál és három hypocatalasaemiásnál a szekció az életkorukhoz viszonyítva előrehaladott állapotú atherosclerosisot mutatott.

Ezek a szignifikáns változások a szénhidrát-, lipid- és vörösvértest-metabolizmusban arra engednek következtetni, hogy a veleszületett katalázhiány nemcsak egyszerűen enzimhiány, mint gondolták. A fenti életteni folyamatokban megfigyelt jelenségek arra utalnak, hogy a katalázhiányos egyének esetleg fogékonyabbak egyes megbetegedésekre (diabetes, atherosclerosis, anaemia). Ezek a feltételezett ok-okozati összefüggések azonban még további, bizonyítékokon alapuló igazolást igényelnek.

A kataláz enzim mutációi Magyarországon

A világ 11 országában 59 acatalasaemiás családot és 113 acatalasaemiás egyént tart számon az irodalom, de mindössze két olyan nukleotidmutáció (japán A és B) ismert, amely katalázhiányos szindrómát okoz. A Magyarországon detektált, veleszületett katalázhiányos családokban az ismert két japán típusú mutáció nem volt kimutatható, és a svájci típusra jellemző, megváltozott elektroforetikus mobilitás sem volt tapasztalható (19). Ezek ismeretében feltételezhető, hogy a magyarországi acatalasaemiáért genetikailag egy vagy több új katalázgén-mutáció lehet a felelős. A DNS-mutációanalízis ezt a feltételezést igazolta négy új mutációval (magyarországi A, B, C, D típus) (19).

A magyarországi A típusú acatalasaemiát a 2-es exon 138-as helyén beékelődő GA dinukleotid okozza. Ennek eredményeként az 528 aminosavból álló intakt fehérje helyett a 134 aminosavból álló csökkent értékű (trunkált) fehérje képződik, amely nem alkalmas a hemhez vezető csatorna kialakítására, a hem stabilizálására, és így enzimatikusan inaktív. Ez a mutáció az acatalasaemiás család két acatalasaemiás és hat hypoca-

talasaemiás tagjánál volt megtalálható, valamint még további három hypocatalasaemiás családnál.

A magyarországi B típusú katalázhiányért felelős mutáció a 2. exon 79-es nukleotid pozíciójában egy G nukleotid beépülése, aminek következtében egy 57 aminosavból álló polipeptid képződik. Ez természetesen nem képes enzimatis aktivitást kifejteni. Ez a mutáció egy család három hypocatalasaemiás tagjánál volt kimutatható, míg a négy normocatalasaemiás családnál nem.

A magyarországi C típusú veleszületett katalázhiányért egy kivágási (splicing) mutáció felelős: a 7. intron 5. pozíciójában guanin helyett timin áll. E nukleotidcsere eredményeként erősen csökkent mennyiségű katalázfehérje képződik. Ez a mutációtípus két családnál volt kimutatható.

A magyarországi D típusért felelős mutáció a 9. exon 5-ös helyén található guanin cseréje adeninnel, amely a 354-es arginint ciszteinné változtatja. Az arginin fontos a kataláz enzim aktív centrumát képező hemcsoportban a vas (FeIII) pozicionálásában és az elsődleges enzim-szubsztrát komplex kialakulásában.

Az örökletes katalázhiány genetikai értékelése

Az acatalasaemia Magyarországon elsőként talált gyakorisága 0,05/1000 (egy család), míg a hypocatalasaemiáé 2,3/1000 (13 család). Az acatalasaemiások vérkataláz-aktivitása 5% körüli, míg a hypocatalasaemiásoké mintegy 50%. Veleszületett katalázhiányos egyének Magyarországon több területén is találhatóak, és kilenc családban már ismert a szindrómáért felelős mutáció, míg további négyben ez még felderítésre vár.

A világon eddig összesen hatfajta olyan mutációt közöltek, amely a veleszületett katalázhiányért felelős, és közülük négy Magyarországon került felderítésre.

A diabetes mellitusban szenvedő, katalázhiányos egyének közül négyenél az A típusú, kettőnél a B típusú, kettőnél a C típusú és egynél a D típusú mutáció volt detektálható. Ezek alapján arra következtethetünk, hogy a diabetes mellitus kialakulásában nem a katalázmutáció típusának, hanem azok azonos hatásának, azaz a katalázhiány miatt az egész életen át tartó, megnövekedett hidrogén-peroxid-koncentráció játszhat szerepet. Az atherosclerosis patomechanizmusában a megváltozott lipidparaméterek révén és az erythropoesisben a folsavszint csökkenése hátterében szintén hasonló okok tételezhetők fel.

A klinikai, klinikai biokémiai és genetikai sajátságok

alapján a Magyarországon detektált veleszületett katalázhiány inkább szindrómának tekinthető, és nem egy tünetmentes, egyszerű enzimhiánynak, mint ezt korábban gondolták (1, 25). A veleszületett katalázhiány (in vivo, egész életen át tartó) modellként szolgálhat a toxikus hidrogén-peroxid következményeinek nyomon követésére. Az anaemia, illetve az akut vérvesztés, amelyeknek során jelentősen csökken az általános védelmet nyújtó vörösvértest-kataláz mennyisége, talán hasonló, de kisebb mérvű következményekkel járhatnak, mint a veleszületett katalázhiány.

Összegzés

A korábban toxikusnak tartott hidrogén-peroxidról kiderült, hogy több fiziológiai folyamatban játszik szerepet és ezért koncentrációját bizonyos határok között kell tartani, illetve szabályozni. A hidrogén-peroxid-koncentráció fő fiziológiai szabályozó enzime a kataláz, amely a toxikus koncentrációt hatékonyan és gyorsan csökkenti, de a fiziológiáját nem befolyásolja.

A kataláz enzim veleszületett hiányát az acatalasaemiát tünetmentes enzimhiánynak tartották, amely a Magyarországon elsőként detektált acatalasaemia részletes klinikai, klinikai biokémiai vizsgálata alapján inkább szindrómának tekinthető, mivel a katalázhiány révén megnövekedett hidrogén-peroxid-koncentráció hatással van a lipid-, szénhidrát- és vörösvértest-metabolizmusra.

A veleszületett katalázhiány genetikailag heterogén, és a magyarországi katalázmutációk felfedezése jelentős mértékben növelte a veleszületett katalázenzimhiányért felelős, ismert mutációk számát.

A katalázhiány elsősorban az acatalasaemiás és kisebb mértékben a hypocatalasaemiás egyéneknél további kockázati tényezőt jelent, ezért nekik tanácsos kerülni a fokozott oxidatív stresszt és egyéb, hidrogén-peroxidot generáló helyzeteket, állapotokat. Az ígéretesen induló katalázpótlási eljárások viszont lehetőséget kínálnak az egész életen át tartó katalázhiány, illetve következményei csökkentésére.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton mondunk köszönetet a katalázval kapcsolatos vizsgálatokhoz nyújtott anyagi támogatásért az OTKA (TO 42685) és az MTA Zsigmond Diabetes Alapítványnak.

A katalázhiányos egyének fogékonyabbak lehetnek diabetesre, atherosclerosisra, anaemiára.

IRODALOM

1. Eaton JW, Ma M. Acatlasemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.) The metabolic and molecular bases of inherited diseases. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 1995. p. 2371-81.
2. Mills GC. Hemoglobin catabolism I. Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. *J Biol Chem* 1957;229:189-97.
3. Halliwell B, Veroruque H, Long LH. Hydrogen peroxide in human body. *FEBS Letts* 2000;486:10-13.
4. Warma SD, Devamanoharan PS. Hydrogen-peroxide in human blood. *Free Rad Res Com* 1991;14:125-31.
5. Frei B, Yamamoto Y, Niclas D, Ames BN. Evaluation of an isoluminol chemiluminescence assay for the detection of

- hydrogen peroxide in human blood plasma. *Anal Biochem* 1988;175:120-30.
6. Spector A, Ma W, Wang RR. The aqueous humor is capable of generating and degrading H₂O₂. *Invest Ophthalmol* 1998;39:1188-97.
 7. Giulivi C, Hochstein P, Davies KJA. Hydrogen-peroxide production by red blood cells. *Free Rad Biol Med* 1994;16:123-9.
 8. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Phys Rev* 2001;82:47-95.
 9. Loukides S, Horvath I, Wodehouse T, Cole PJ, Barnes PJ. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *J Resp Crit Care Med* 1998;158:991-4.
 10. Gaetani GF, Ferraris AM, Rolfo H, Mangerini R, Arena S, Kirkman H. Predominant role of catalase in the disposal of hydrogen-peroxide within human erythrocytes. *Blood* 1996;87:1595-9.
 11. Mueller S, Riedel HD, Shemmel W. Direct evidence for catalase as the predominant H₂O₂-removing enzyme in human erythrocytes. *Blood* 1997;9:4973-9.
 12. De Haan JB, Bladier C, Griffiths P, Kelner M, O'Shea RD, Cheung NS, et al. Mice with a homozygous null mutation for the most abundant glutathione peroxidase, Gpx1, show increased susceptibility to the oxidative stress agents paraquat and hydrogen peroxide. *J Biol Chem* 1998;273:22528-36.
 13. Yoshida Y, Maulik N, Engelman RM, Ho YS, Magnenat JL, Rouson JE, et al. Glutathione peroxidase knockout mice are susceptible to myocardial reperfusion injury. *Circulation* 1997;96(Suppl19):216-20.
 14. Kozower BD, Christofidou-Solomidou M, Sweitzer TD, Muro S, Buerk DG, Solomides C, et al. Immunotargeting of catalase to the pulmonary endothelium alleviates oxidative stress and reduces acute lung transplantation injury. *Nature Biotechnol* 2003;21:392-8.
 15. Sharpe MA, Olsson R, Stewart VC, Clark JB. Oxidation of nitric oxide by oxomanganase-salem complexes: a new mechanism for cellular protectivity by superoxide/catalase mimicks. *Biochem J (Great Britain)* 2002;366:99-107.
 16. Takahara S, Myamoto H. Three cases of progressive oral gangrene due to lack of catalase in the blood. *Jpn J Otol* 1948;51:163.
 17. Matsunaga T, Seger R, Höger I, Tiefonaur I, Hatzig WH. Congenital acatalasemia. A study of neutrophil function after provocation with hydrogen peroxide. *Pediatr Res* 1985;19:1187-90.
 18. Aebi H, Wyss S. Acatalasemia. In: Stanburry JB, Fredrickson DS (eds.) *The metabolic base of inherited diseases*. 4th ed. New York: McGraw Hill; 1977. p. 1972.
 19. Göth L. A new type of inherited catalase deficiencies: Its characterization and comparison to the Japanese and Swiss type of acatalasemia. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:512-7.
 20. Göth L, Eaton JW. Hereditary catalase deficiencies and increased risk of diabetes. *Lancet* 2000;356:1820-21.
 21. Göth L. Öröklődő kataláz-enzimhiányos állapotok Magyarországon. *Orvosi Hetilap* 2000;141:445-7.
 22. Göth L, Lenkey A, Bigler NW. Blood catalase deficiency and diabetes in Hungary. *Diabetes Care* 2001;24:1839-40.
 23. Göth L. Lipid and carbohydrate metabolism in acatalasemia. *Clin Chem* 2000;46:564-6.
 24. Göth L, Vitai M. The effects of hydrogen peroxide promoted by homocysteine and inherited catalase deficiency on human hypocalasemic patients. *Free Rad Biol Med* 2003;35:882-8.
 25. Ogata M. Acatalasemia. *Hum Genet* 1991;86:331-41.



X. DEBRECENI NEFROLÓGIAI NAPOK

Országos továbbképző tanfolyam

Időpont: 2005. május 25–28.

Helyszín: Debreceni Egyetem, OEC, Belgyógyászati Intézet, Nefrológiai Tanszék, I. Belgyógyászati Klinika.

A programból:

Május 26.

Új tudományos ismeretek a gyakorlatban

Hypertonia a nefrológiai gyakorlatban

A plazmasejtbetegségek nefrológiai vonatkozásai

Glomerularis betegségek genetikája, esetbemutatókkal

Az oedema okai és kezelése

Élelmiszerek okozta vesekárosodás

Lipidanyagcsere, obesitas és a vese

Nephropathia diabetica

Új ismeretek a renalis anaemia diagnosztikájában és kezelésében

Május 27.

Geriatríai nefrológia a gyakorlatban

A hipertoniológia, nefrológia, diabetológia határterületi kérdései

Krónikus veseelégtelenség és cardiovascularis rizikó

Kalcium- és foszforanyagcsere krónikus veseelégtelenségben

A hemodializált betegek ellátásának gyakorlati kérdései

Május 28.

A peritonealis dialízis kezelés (CAPD) jövője

A szervátültetések jelenlegi és új lehetőségei

Akkreditáció: orvosoknak 50 kreditpont, PhD-hallgatóknak: 0,8 kreditpont.

A tanfolyam díja április 15-ig: 12 900 Ft, ezt követően: 15 000 Ft.

További információ: <http://internal.med.unideb.hu/nephrology>, www.dote.hu/nephrology