

Az anaemia perniciosa terápiájának története

Jeney András dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

A kivézetett kísérleti állatok vérregenerációját Whipple a nyers máj, Jeney és Jobling pedig a máj vizes kivonatának adagolásával tudta fokozni. A májeterés terápiás hatékonyságát Minot és Murphy 45, anaemia perniciosás betegen 1926-ban igazolták. Whipple, Minot és Murphy a májterápia sikeres alkalmazásáért 1934-ben Nobel-díjban részesült. A B₁₂-vitaminnak elnevezett hatóanyagot 1948-ban sikerült májból kivonni. Lucy Wills ugyanezen években alultáplált, terhes asszonyok anaemiáját kedvezően tudta befolyásolni élesztőkivonattal, ami a folsav felfedezéséhez vezetett. Mindkét gyógyszer hatásmódjának tanulmányozása jelentősen gazdagította patofiziológiai ismereteinket, továbbá újabb terápiás alkalmazásokat tárt fel. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 1754–1758.

Kulcsszavak: anaemia perniciosa, májterápia, B₁₂-vitamin, folsav

History of the therapy of pernicious anemia

Increased blood cell regeneration in exsanguinated experimental animals treated either with liver or with aqueous liver extracts was reported by Whipple and by Jeney and Jobling, respectively. These findings stimulated Minot and Murphy to provide evidence for the efficacy of liver against anaemia in clinical studies. After oral administration of liver (45–50 g per day) for 45 patients with anaemia perniciosa improvement of the hematological status was demonstrated. Consequently, for proving the therapeutic value of liver therapy Whipple, Minot and Murphy received Nobel price in 1934. The isolation of the antianemic factor from the liver has been succeeded in 1948 and designated as vitamin B12. At the same time Lucy Wills applied yeast for the treatment of pregnant women with anemia related to undernourishment. The conclusions of this study inspired the discovery of folate. The detailed investigation of the mode of action of vitamin B12 and folate enriched our knowledge in the area of pathophysiology and extended the clinical application of these two drugs.

Keywords: pernicious anemia, liver-therapy, B₁₂ vitamine, folic acid

Jeney, A. (2013). [History of the therapy of pernicious anemia]. *Orv. Hetil.*, 154 (44), 1754–1758.

(Beérkezett: 2013. szeptember 7.; elfogadva: 2013. szeptember 26.)

Rövidítések

GIP = gastric intrinsic factor; TC-I = haptocorin R-protein, R-faktor; TC-II = transzkobalamin-II

A kórkép jellemzése

Az egész szervezetre kiterjedő, sápadtsággal és súlyosbodó legyengüléssel járó megbetegedést először Combe [1] írta le 1824-ben, majd Addison [2] klinikai-patológiai tanulmányát követően Biermer [3] nevéhez fűződik a kórkép anaemia perniciosa elnevezése. A paraesthesia mellett a vörösvértetek csökkenése az anaemia perni-

ciosa kiemelkedő klinikai tünete. Ovális alakú, megnagyobbodott térfogatú, hemoglobinban gazdag erythrocyták (megaloblastok) mutathatók ki. A vörösvérsejtszám folyamatos csökkenését és neuropatológiai elváltozásokat is magába foglaló megbetegedés egy-három év alatt végzetes kimenetelű volt 100 évvel ezelőtt.

A betegek életmódjának megfigyelése nyomán Osler az anaemia perniciosa kezelésére a Fowler által bevezetett arzénecseppeket ajánlotta, ugyanakkor tankönyvében beszámolt az állati táplálék (hús, máj) fogyasztásának jótékony hatásáról és az alultápláltság kóroki szerepéről [4].

A vérregeneráció preklinikai vizsgálata

A klinikai megfigyelésekre támaszkodóan, a kutatók a hiányos táplálkozás következményének, hiánybetegségnek tekintették az anaemia perniciosát. Ennek tulajdonítható, hogy gyógyítását olyan biológiai eredetű anyagtól várták, amely a vérképző rendszert serkenti. A kutatások három munkacsoportban egymástól függetlenül, különböző módon folytak.

Whipple (1878–1976), a Rochester Egyetem Patológiai Tanszékének professzora különböző vegyületek (vas, arzén-trioxid, germánium-dioxid) és állati szervek hatását vizsgálta kivézetetett kutyák vérképzésére [5, 6]. Ebben a kísérleti modellben egyedül a máj adagolása fokozta a vérregenerációt, de csak amikor a technikus elhanyagolta a máj hőkezelését [4, 6]. Ugyanebben az időben *Jeney Endre* (1891–1970) a Rockefeller Alapítvány ösztöndíjasaként a New York-i Columbia Egyetem Kórtani Intézetében (tanszékvezető James W. Jobling) a máj és a lép fehérjementes kivonatóval kezelte a kivézetetett nyulakat [7, 8].

Jeney felfogása szerint a szövetszétesési termékek közreműködnek a sejtpopulációk megújulásában, ezért várható a máj vagy a lép valamelyik vízzel kivonható termékének haemopoesist serkentő hatása. A vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy a kivézetetett nyulak vérképe lépkivonat-kezelés után hyperchrom irányba eltolódott, ezzel szemben a vizes májkivonat jelentősen fokozta a vérképzést [7, 8]. Jeney, visszatérve Magyarországra, rövid idejű csontvelősejt-tenyésztésben megállapította a vas, kobalt és a porfirin vörösvértest-képződést serkentő hatását [9].

Az anaemia perniciososa kutatásának harmadik helyszíne India, ahol *Lucy Wills* összefüggést talált terhes asszonyok hiányos táplálkozása és az anaemia perniciososa gyakorisága között. A Coonoorban (India) működő Pasteur Intézet Táplálkozástudományi Laboratóriumában Wills kimutatta a sörelesztővel kiegészített táplálék vérregenerációt fokozó hatását előbb alutáplált terhes patkányokban, majd rhesus majmokban [10].

Klinikai vizsgálatok

A Harvard Egyetem (Boston) hematológiai osztályán *Minot* feladata volt javaslatot tenni a gyermekkori leukæmiát kísérő súlyos anaemia kezelésére. A feladat megoldására Minot ígéretesnek tartotta a Whipple által javasolt májterápiát, amely azonban a gyermekek leukæmiájában hatástalannak bizonyult. Felismerve, hogy az anémia a gyermekkori leukæmiának nem az elsődleges tényezője, a májterápia hatékonyságát a felnőttkori anaemia perniciososa kezelésében tanulmányozták. Naponta 120–240 g máj és 120 g hús fogyasztását írták elő 45 beteg számára. A kezelést követő 6–10 nap múlva már rendeződött a betegek vérképe, a reticulocyták gyakorisága átlagosan 1%-ról 8%-ra emelkedett. A sikeres vizsgálati eredményről *Minot* és *Murphy* 1926. május 4-én számolt

be az Amerikai Orvosszövetség konferenciáján Bostonban [11].

A klinikai vizsgálatok során gyakran meg lehetett figyelni az anaemia perniciosához társuló krónikus gastritist és a hiányos savtermelést (achlorhydria), amely utalt a májterápia elmaradt eredményességére. *Castle* [12] feltételezte, majd igazolta, hogy az anaemia perniciosában szenvedő beteg gyomor-bél rendszere nem tartalmazza a máj hatóanyagának felszívódásához szükséges tényezőt, az úgynevezett intrinsic faktort. Ezekben a betegekben a májterápia hatékonyságát úgy lehetett elérni, ha a nyers májat egészséges egyének gyomornedvével előkezelték.

Lucy Wills vizsgálataiban a haemopoesist serkentő hatású élesztőkivonat klinikai tanulmányozása az anaemia perniciososa addig nem jellemzett, úgynevezett trópusi változatában szenvedő szegény sorsú indiai terhes asszonyokon történt. Az anaemia perniciososa ezen változathoz achlorhydria nem társult és májterápiával nem lehetett befolyásolni. Lucy Wills a Haffkine Intézetben (Bombay, Mumbai) 1930–1931-ben végzett klinikai vizsgálatában megállapította, hogy az anaemia perniciosának ez a formája élesztővel kiegészített táplálékkal megelőzhető és gyógyítható [13].

A májterápia klinikai vizsgálatára lehetőség nyílt Magyarországon is, mivel Jeney hazatérése után, 1925 februárjában beszámolt saját vizsgálatairól a szegedi egyetem tudományos ülésén, ahol a klinikus tanárok előtt javasolta a vizes májkivonat klinikai vizsgálatát, de támogatást nem kapott.

A hatóanyag gyógyszerre fejlesztése

A májterápia elterjedését követő rövid idő után a nyers máj adagolását felváltotta az intramuscularisan alkalmazható májkivonat, amelynek klinikai alkalmazása 1950-ig tartott.

Az antianaemiás hatóanyagot májból és veséből *Smith*, illetve *Rickes és mtsai* 1948-ban izolálták [14, 15]. A kémiailag egységes és B₁₂-vitamin elnevezést elnyert vegyület szerkezetét *Dorothy Hodgkin és mtsai* 1956-ban röntgenkristallográfiával igazolták. A több reaktív csoportot magába foglaló vegyület középpontjában elhelyezkedő kobaltnak tulajdonítható a B₁₂-vitamin α -(5,6-dimetil-benzimidazolil) kobamid-cianid kobalamin és cianokobalamin elnevezése [16].

Az Indiában vizsgált antianaemiás élesztőkivonat (Wills-faktor) sejtszaporodást serkentő hatását több biológiai rendszerben is meg lehetett figyelni. A hatásért felelős vegyületet először nagy mennyiségben spenótból lehetett előállítani, ezért kapta a folsav elnevezést. A szintetikus előállított folsav N-(4-[(2-amino-4-oxo-1,4-dihidropteridin-6-il)metil]amino)benzoil)-L-glutaminsav anaemia perniciosával szembeni terápiás hatékonyságát klinikai vizsgálatok igazolták [17, 18, 19].

A kutatás hazai és nemzetközi elismertsége

Az anaemia perniciosa terápiájának történetéről több közlemény jelent meg, amelyek a XX. századi orvosi biológiai kutatások egyik sikertörténeteként értékelik a B₁₂-vitamin és a folsav felfedezését [4, 18, 20, 21]. Az orvosi biológiai kutatások romantikusnak nevezhető korszakában olyan eredmény született, amely egyfelől hozzájárult az ember életkilátásainak javulásához, másfelől újabb kutatási területeket tárt fel.

A B₁₂ és a folsav gyógyszerre történő fejlesztésében több preklinikai és klinikai munkacsoport vett részt, de kiemelt nemzetközi elismerésben csak néhány részesült. Az orvosi biológiai kutatók legmagasabbnak tartott kitüntetését *Whipple*, *Minot* és *Murphy* nyerte el 1934-ben [4]. Ugyancsak Nobel-díjban részesült *Dorothy Hodgkin munkacsoportja* a B₁₂-vitamin-komplex kémiai szerkezetének felderítéséért 1956-ban [4, 20].

Lucy Wills kísérleti és klinikai vizsgálatai az utóbbi években kaptak méltó elismerést, kiváltképpen az Egyesült Királyságban [18]. *Jeney* vérregeneráció területén végzett úttörő kutatásait az 1930–1950 közötti években francia és német nyelvű kézikönyvekben ismertették [22, 23]. Az erre vonatkozó hazai tanulmányok közül kiemelést érdemel *Bogoly* 2012-ben megjelent közleménye, valamint *Issekutz* tankönyve, amelyek méltányolják *Jeney* hozzájárulását a májterápia felfedezéséhez [24, 25].

A gyógyszerfejlesztés hozadékai

A B₁₂- (kobalamin) transzport

Az élővilágban B₁₂- (kobalamin) vitamint egyedül mikroorganizmusok állítanak elő, amelyek a növényevő állatokba jutva nagy mennyiségben termelnek B₁₂-t. A B₁₂ felszívódásához és a szervezet sejtjeibe történő bejutásához több transzportfehérjére van szükség, amelyek homológ kobalamint megkötő, valamint receptort felismerő szekvenciát tartalmaznak [26, 27, 28]. A kobalamintranszport-fehérjék közül említést érdemel a genetikailag jól jellemzett transzkobalamin-I (haptocorin R-protein, R-faktor, TC-I), a gastric intrinsic factor (GIF) és a transzkobalamin-II (TC-II). A felszívódott kobalamin 60%-a komplex formában (körülbelül 1–3 mg) halmozódik fel a májban, ahonnan naponta 2 µg az epével kiürül, és részt vesz az enterohepaticus körforgalomban. Ez a körforgalom – a többi vitamintól eltérően – elvileg hosszú időre biztosítja a szervezet kobalaminigényét (napi 2–3 µg.) Említésre méltó, hogy a szervezetbe jutott kobalamin 1–2%-a passzív diffúzió útján is felszívódhat [26, 27].

Kobalamin és a folát hatásmódjai

A B₁₂ származékai (metil-kobalamin, adenosil-kobalamin), valamint a folát ciklikusan újraképződő származékai

– részben együttesen – metilcsoportot szolgáltatnak a sejtanyagcsere számára. Ennek a komplex mechanizmusnak fontos lépése a dezoxiuridin metilációja során a timidin képződése, továbbá a toxikus homocisztein lebontása. A metil-kobalamin mint koenzim aktiválja a metilszintetáz, a dezoxi-adenosil-kobalamin pedig részt vesz a metil-malonil-CoA szukcinil-CoA-vá történő átalakulásában, ezáltal feltölti a citrátkör metabolitjait a mitokondriumban (anaplerosis). Ezen mechanizmusok elmaradhatnak a B₁₂ és a folsav csökkent felszívódása vagy hasznosítása következtében, amikor a homocisztein, illetve metilmalonát felhalmozódik [29, 30, 31, 32].

Az etiopatogenezis újszerű felfogása

Az emberi szervezetben több kobalaminspecifikus transzportfehérjét mutattak ki, amelyek hibás működése magyarázatot adott a B₁₂ hatásának elmaradására anaemia perniciosaiban. A kobalamin transzportfehérjék hibáinak oka lehet génmutáció vagy szöveti károsodás (atrophiás gastritis, helicobaktérium stb.), ugyancsak kóroki tényezőnek tekinthető a transzportfehérjékkel szemben kifejlődött ellenanyag, ezért autoimmun mechanizmusnak is szerepet lehet tulajdonítani.

A kobalamin transzportfehérjék vizsgálata igazolta *Castle* [12] felfogását az extrinszik-intrinszik faktorok szerepéről az anaemia perniciosa etiopatogenezisében.

A fentiek szerint az anaemia perniciosa nemcsak hiánybetegség lehet, mivel egyes esetekben genetikai hátterű, míg máskor autoimmun betegségként is felfogható [33, 34, 35].

A B₁₂ és a folsav újabb terápiás alkalmazása

A B₁₂- (kobalamin) és a B₉- (folsav) vitaminok sejtosztódást, valamint a szövetdifferenciációt szabályozó hatása lehetőséget nyújt az anaemia perniciosa túl egyéb betegségek terápiájára [36, 37]. A B₁₂ és a folsav által irányított molekuláris átalakulások elmaradásakor homocisztein és metil-malonát halmozódik fel a szervezetben, amelyeket szöveti károsodással lehetett kapcsolatba hozni. A klinikai vizsgálatokban az anaemia perniciosa neurológiai tüneteit B₁₂ -, de nem folsavkezeléssel lehet kedvezően befolyásolni. A két vitamin eltérő terápiás hatása arra utal, hogy az anaemia perniciosa neurológiai tüneteit kiemelten a B₁₂ elmaradt működésekor emelkedett metil-malonát okozza.

A metil-malonát és a homocisztein megemelkedett koncentrációját figyelték meg a Parkinson-kór kísérleti modelljében, továbbá dementiában és Alzheimer-kórban. Ezt követően tervezett, kontrollált, kettős vak klinikai tanulmányokban alkalmazott B-vitamin-készítmény napi adagolása (B₁₂ 0,5 mg, folsav 0,8 mg, B₆ 20 mg) két év után növelte a felfogóképességet dementiában és

csökkentette az agy szürkeállományának atrophias területeit Alzheimer-kórban [38, 39, 40].

A B-vitaminok terápiájakor azonban számba kell venni a malignus kórképek kialakulásának és progressziójának a veszélyét, ezért a kezelés indoklása és a hatás ellenőrzése céljából tanácsos a metil-malonát és a homocisztein vérkoncentrációjának vizsgálata [41, 42, 43].

A folát sejtproliferációban betöltött szerepének a felismerése már 60 éve elindította a folátciklus két fontos enzimét, a dihidrofolát-reduktázt és timidilát-szintázt gátló hatóanyagok kutatását [44]. Elmondható, hogy az onkofarmakonok egyik széles körben alkalmazott családjának, az antifolatok kifejlesztésének a gyökerei visszavezethetők az anaemia perniciosa terápiájának kutatásához.

A továtúnó múlt üzenete

A B₁₂- és a folsav vitaminok kutatásának eredményessége igazolja a kísérleti és a klinikai orvosi kutatások egymást megtermékenyítő hatását. Nyilvánvalóvá lett, hogy a népegészségügyi feladat elindítható kísérleti modellen, amely támpontot nyújt a klinikai tanulmányok számára. Ma meglepőnek tartható, hogy kis betegszám is elegendő a nagy hatékonyságú vizsgálati anyagok terápiás értékének a megállapítására, amennyiben megfelelő a hatékonyság fokmérője. Elgondolkoztató a kutatók önálló döntési lehetősége, valamint a betegek tüneteiből levonható következtéseikben mutatott felkészültségük a XX. század első felében. Látható, hogy milyen fontos a klinikai és terápiás tapasztalatok, valamint a molekuláris vizsgálati eredmények összevetése, mivel így új orvosi biológiai ismeretekhez juthatunk.

Az anaemia perniciosa terápiája történetének felidézésével méltányolhatjuk a XX. század első felének egyik orvosi kutatási irányzatát és annak kutatóit, akiknek eredményei a jelenkor emberét is szolgálják.

Irodalom

- [1] *Combe, J. S.*: History of a case of anaemia. Transcripts of the Medical-Chirurgical Society, Edinburgh, 1824, 1, 193–198.
- [2] *Addison, T.*: Chronics suprarenal insufficiency, usually due to tuberculosis of suprarenal capsule. On anaemia: disease of the supra-renal capsules. Lond. Med. Gazette, 1849, 43, 517–518.
- [3] *Biermer, M. A.*: Eine eigenenthliche Form von progressiver perniciöser Anaemie. Correspondenz Blatt für Schweizer Aerzte, Basel, 1872, 2, 15–18.
- [4] *Sinclair, L.*: Recognizing, treating and understanding pernicious anaemia. J. R. Soc. Med., 2008, 101, 262–264.
- [5] *Robschey-Robbins, F. S., Whipple, G. H.*: Blood regeneration in severe anemia: II. Favorable influence of liver, heart and skeletal muscle in diet. Am. J. Physiol., 1925, 72, 408–418.
- [6] *Whipple, G. H., Robschey-Robbins, F. S.*: Blood regeneration in severe anemia: III. Iron reaction favorable – Arsenic and germanium dioxide almost inert. Am. J. Physiol., 1925, 72, 419–430.
- [7] *Jeney, E.*: The influence of protein-free liver and spleen extracts on the blood regeneration and respiratory exchange of anemic rabbits. J. Exp. Med., 1927, 46, 689–698.
- [8] *Jeney, E., Jobling, J. W.*: Effect of certain tissue extracts on the red blood cell regeneration. J. Exp. Med., 1927, 46, 839–846.
- [9] *Jeney, A.*: Weitere Beobachtungen an den blutbildenden Organen in Gewebekulturen. Virchows Arch., 1933, 290, 675–687.
- [10] *Wills, L., Mehta, M. M.*: Studies in 'pernicious anemia' of pregnancy. Part III. Determination of normal blood standards for the nutritional laboratory's stock albino rat. Indian J. Med. Res., 1931, 18, 307–317.
- [11] *Minot, G. R., Murphy, W. P.*: Treatment of pernicious anaemia by special diet. JAMA, 1926, 87, 470–476.
- [12] *Castle, W. B., Townsend, W. C., Heath, C. W.*: Observations on the etiological relationship of achylia gastrica to pernicious anaemia. III. The nature of the reaction between normal human gastric juice and beef muscle leading to clinical improvement and increased blood formation similar to the effect of liver feeding. Am. J. Med. Sci., 1930, 180, 305–335.
- [13] *Wills, L.*: Treatment of 'pernicious anaemia' of pregnancy and 'tropical anaemia', with special reference to yeast extract as a curative agent. Br. Med. J., 1931, 1 (3676), 1059–1064.
- [14] *Smith, E. L.*: Purification of anti-pernicious anemia factors from liver. Nature, 1948, 161, 638–639.
- [15] *Rickes, E. L., Brink, N. G., Koniuszy, F. R., et al.*: Crystalline vitamin B₁₂. Science, 1948, 107, 396–397.
- [16] *Hodgkin, D. C., Kamper, J., Mackay, M., et al.*: Structure of Vitamin B₁₂. Nature, 1956, 178, 64–66.
- [17] *Wills, L., Talpade, S. N.*: Studies in 'pernicious anemia' of pregnancy. Part II. A survey of dietetic and hygienic conditions of women in Bombay. Indian J. Med. Res., 1931, 18, 283–306.
- [18] *Hoffbrand, A. V., Weir, D. G.*: The history of folic acid. Br. J. Haematol., 2001, 113, 579–589.
- [19] *Vilter, C. F., Spies, T. D., Koch, M. B.*: Further studies on folic acid in the treatment of macrocytic anemia. South. Med. J., 1945, 38, 781–785.
- [20] *Scott, J. M., Molloy, A. M.*: The discovery of vitamin B₁₂. Ann. Nutr. Metab., 2012, 61, 239–245.
- [21] *Chanarin, I.*: A history of pernicious anaemia. Historical review. Br. J. Haematol., 2000, 111, 407–415.
- [22] *Savy, P.*: Traité de thérapeutique clinique. Masson, Paris, 1936.
- [23] *Flaschenträger, B., Lehmarz, E.*: Biologische Eichung von Leberpreparaten in Versuchen mit Aderlassanämie. In: Physiologische Chemie, Bd. II. Springer Verlag, Berlin–Göttingen–Heidelberg, 1957, 507.
- [24] *Bogoly, J. Á.*: Intellectual memory of the Szeged University. [A Szegedi Tudományegyetem intellektuális emlékezet.] Magyar Tudomány, 2012, 173, 334–340. [Hungarian]
- [25] *Issekutz, B.*: Pharmacology, toxicology and drug prescription. [Gyógyszertan, méregtan és gyógyszerrendelés.] Egészségügyi Kiadó, Budapest, 1954. [Hungarian]
- [26] *Nielsen, M. J., Rasmussen, M. R., Andersen, C. B., et al.*: Vitamin B₁₂ transport from food to the body's cells – a sophisticated, multistep pathway. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2012, 9, 345–354.
- [27] *Andersen, C. B., Madsen, M., Storm, T., et al.*: Structural basis for receptor recognition of vitamin-B₁₂-intrinsic factor complexes. Nature, 2010, 464, 445–448.
- [28] *Fedosov, S. N.*: Physiological and molecular aspects of cobalamin transport. Subcell. Biochem., 2012, 56, 347–367.
- [29] *Obeid, R., Kostopoulos, P., Knapp, J., et al.*: Biomarkers of folate and vitamin B₁₂ are related in blood and cerebrospinal fluid. Clin. Chem., 2007, 53, 326–333.
- [30] *Cracan, V., Banerjee, R.*: Novel coenzyme B₁₂-dependent interconversion of isovaleryl-CoA and pivalyl-CoA. J. Biol. Chem., 2012, 287, 3723–3732.
- [31] *Kräutler, B.*: Biochemistry of B₁₂-cofactors in human metabolism. Subcell. Biochem., 2012, 56, 323–346.
- [32] *Bottiglieri, T.*: Folate, vitamin B₁₂ and S-adenosylmethionine. Psychiatr. Clin. North Am., 2013, 36, 1–13.

- [33] *Doniach, D., Roitt, I. M., Taylor, K. B.*: Autoimmune phenomena in pernicious anaemia. Serological overlap with thyroiditis, thyrotoxicosis and systemic lupus erythematosus. *Br. Med. J.*, 1963, *1* (5342), 1374–1379.
- [34] *Horváth, K., Laub, W. M.*: Long-term follow up of patients with pernicious anemia. [Anaemia perniciosában szenvedő betegek hosszú távú követése.] *Orv. Hetil.*, 1990, *131*, 1007–1010. [Hungarian]
- [35] *Annibale, B., Lahner, E., Bordi, C., et al.*: Role of Helicobacter pylori infection in pernicious anaemia. *Dig. Liver Dis.*, 2000, *32*, 756–762.
- [36] *Guéant, J. L., Caillerez-Fofou, M., Battaglia-Hsu, S. F., et al.*: Molecular and cellular effects of vitamin B12 in brain, myocardium and liver through its role as co-factor of methionine synthesis. *Biochimie*, 2013, *95*, 1033–1040.
- [37] *Battaglia-Hsu, S. F., Akkiche, N., Noel, N., et al.*: Vitamin B12 deficiency reduces proliferation and promotes differentiation of neuroblastoma cells and up-regulates PP2A, proNGF, and TACE. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, *106*, 21930–21935.
- [38] *De Jager, C. A., Oulhaj, A., Jacoby, R., et al.*: Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering, B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2012, *27*, 592–600.
- [39] *Orozco-Barrios, C. E., Battaglia-Hsu, S. F., Arango-Rodriguez, M. L., et al.*: Vitamin B12-impaired metabolism produces apoptosis and Parkinson phenotype in rats expressing the transcobalamin-oleosin chimera in substantia nigra. *PLoS One*, 2009, *4*, e8268.
- [40] *Douaud, G., Refsum, H., de Jager, C. A., et al.*: Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, *110*, 9523–9528.
- [41] *Collin, S. M.*: Folate and B12 in prostate cancer. *Adv. Clin. Chem.*, 2013, *60*, 1–63.
- [42] *Ermens, A. A., Vlasveld, L. T., Lindemans, J.*: Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin. Biochem.*, 2003, *36*, 585–590.
- [43] *Strickland, K. C., Krupenko, N. I., Krupenko, S. A.*: Molecular mechanisms underlying the potentially adverse effects of folate. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2013, *51*, 607–616.
- [44] *Kralovánszky, J., Katona, Cs.*: Inhibitors of nucleotide synthesis. In: Jeney, A., Kralovánszky, J. (eds.): *Oncopharmacology. [A nukleotidszintézis gátlói. In: Jeney, A., Kralovánszky J. (szerk.): Onkofarmakológia.]* Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2009. [Hungarian]

(Jeney András dr.,
Budapest, Üllői út 26., 1085
e-mail: ajeney@korbl.sote.hu)

Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet



A Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet pályázatot hirdet:
anaesthesiológia-intenzív terápia szakorvos
vagy **szakorvosjelölt** munkakör betöltésére.

Az alkalmazás a KAIBO-n történik.

Pályázati feltételek:

- **általános orvos doktori diploma,**
- **szakvizsga** (előnyt jelent),
- érvényes **működési nyilvántartási igazolvány** megléte,
- bérezés és lakás megbeszélés szerint.

A pályázatnak tartalmaznia kell:

- szakmai önéletrajzot,
- valamennyi iskolai végzettséget és szakvizsgát igazoló okmány fénymásolatát.

A pályázatokat Dr. Fűtő László főigazgató részére kérjük benyújtani.

Cím:

Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet
3300 Eger, Széchenyi u. 27–29.

A Pályázatok benyújtási határideje: **folyamatos.**

Felvilágosítás a meghirdetett orvosi állással kapcsolatban az alábbi telefonszámon kérhető:
06-36/411-444/2213-as mellék.