

A Los Angeles és Duarte galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz-variánsok allélgyakorisága a magyar populációban

MILÁNKOVICS ILONA¹ ■ SCHULER ÁGNES DR.²
NÉMETH KRISZTINA DR.¹ ■ SOMOGYI CSILLA DR.³ ■ FEKETE GYÖRGY DR.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²Zuglói Egészségügyi Szolgálat, Budapest

³Budai Gyermekkorház Kht., Budapest

A klasszikus galactosaemia autoszomális recesszív módon öröklődő anyagcsere-betegség, amelynek hátterében a galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz (GALT) enzim defektusa áll. Hazánkban a betegséget az újszülöttkori tömegszűrés keretében, 1976 óta szűrik. A p.N314D mutáció asszociál a GALT enzim Los Angeles és a Duarte variánsaival, attól függően, hogy a mutáció mely polimorfizmusokkal öröklődik együtt *cis* helyzetben. *Célkitűzés:* Munkánk célja volt a magyar egészséges populációban a p.N314D mutáció, valamint a Los Angeles és Duarte variánsok gyakoriságát meghatározni. *Módszerek:* A 100 donor személyből izolált genomiális DNS-mintát polimeráz láncreakció során amplifikáltuk, majd restriktációs endonukleázzal emésztettük. *Eredmények:* A p.N314D mutáció, a Los Angeles variáns és a Duarte variáns allélgyakorisága az általunk vizsgált populációban 11,5%, 2,5%, illetve 9% volt. *Következtetés:* A magyar populációban a Los Angeles és Duarte variánsok allélgyakorisága jól korrelál más kaukázusi populációkban detektált gyakoriságokkal.

Kulcsszavak: galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz, GALT, Duarte variáns, Los Angeles variáns, populációgenetika

Frequencies of the Los Angeles and Duarte galactose-1-phosphate uridylyltransferase variant alleles in the Hungarian population

Classical galactosaemia is an autosomal recessively inherited disorder caused by deficient activity of the enzyme galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT), which can be detected by newborn screening. The p.N314D mutation defines two variant forms of the GALT enzyme, the Los Angeles and Duarte, depending on the presence of additional base changes. *Aim:* The aim of our study was to analyze a healthy Hungarian population for the frequencies of the Los Angeles and Duarte galactose-1-phosphate uridylyltransferase variant alleles. *Methods:* DNA samples from 100 subjects were analyzed by polymerase chain reaction, followed by digestion with restriction endonucleases. *Results:* The frequencies of the p.N314D, the Los Angeles and the Duarte variants were 11,5 %, 2,5 % and 9 %, respectively. *Conclusions:* The allele frequencies of the Los Angeles and Duarte variant alleles in the Hungarian population correlate well with the allele frequencies in other healthy Caucasian populations.

Keywords: galactose-1-phosphate uridylyltransferase, Duarte variant, Los Angeles variant, population genetics

(Beérkezett: 2009. május 19.; elfogadva: 2009. június 3.)

Rövidítések

GALT = galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz; D1 = Duarte-1, Los Angeles variáns; D2 = Duarte-2, Duarte variáns; IVS = intronszekvencia-variáció; PCR = polimeráz láncreakció; RFLP = restrikciós fragmen-tumhossz-polimorfizmus

A galactosaemia a szénhidrát-anyagcsere örökletes meg-betegedése [1]. A galactosaemiás beteg szervezete nem képes a galaktózt glükózzá alakítani, amelynek hátterében – klasszikus galactosaemia esetében – a galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz enzim defektusa áll (MIM# 230400, EC 2.7.7.12.). E rendkívül súlyos enzimopá-tiában már egy-két nappal a szoptatás megkezdését kö-vetően májfunkciózavar, elhúzódó sárgaság, katarakta, májmegnagyobbodás, hányás, hasmenés, idegrendszeri károsodás, vesekárosodás, infekció, *Escherichia coli* okoz-ta szepszis és súlyos esetben exitus alakulhat ki, amely tünetekért a vérben és a szövetekben felszaporodó galaktóz-1-foszfát felelős [2, 3]. A tej táplálás azonnali leállítása és speciális diéta bevezetése után a tünetek többnyire gyorsan javulnak. Magyarországon a galacto-saemia újszülöttkori tömegszűrése egészségügyi minisz-teriumi rendelet alapján, 1976 óta zajlik [4]. A szigorú diéta ellenére a betegeknél hosszú távú komplikációk jelentkezhetnek: beszédproblémák, tanulási nehézségek, magatartászavarok, motoros funkciók abnormalitások, kognitív funkció-zavarok, szellemi visszamaradottság, il-letve lányoknál hypergonadotrop hypogonadismus [5, 6, 7, 8].

A galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz-hiány súlyos, klasszikus formája mellett létezik egy enyhébb, parciális forma is [9]. A betegség ezen típusára jellemző a körül-belül 25% residuális GALT-enzimaktivitás. A részleges enzimhiánnyal született gyermekek tünetei az anyatejes táplálást követően enyhébbek, mint a teljes defektusban szenvedőké. Vezető tünetek az elhúzódó sárgaság, az esetleges súlyállás, a galaktóz és galaktóz-1-foszfát fel-szaporodása a vérben, illetve enyhén emelkedett szabad és konjugált bilirubin, valamint májfunkciós enzim érté-kei.

A klasszikus galactosaemia autoszomális recesszív módon öröklődő monogénes betegség. A galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz enzimet kódoló GALT gén a 9. kromoszóma rövid karján található (9p13), megközelí-tőleg 4,3 kb hosszú és 11 exont tartalmaz [10]. A szak-irodalom 180-nál is több klasszikus galactosaemiát oko-zó mutációt ír le [11]. Ezek közül három misszensz mutáció (p.N314D, p.Q188R és a p.K285N) rendkívül gyakori a kaukázusi populációban. A három mutáció ösz-szesített allélgyakorisága a betegeknél, egyes országok-ban eléri a 80–90%-ot [12].

A p.N314D (c.940A>G) mutáció a 10. exonban, a 314-es kodonban egy aszparagin/aszparaginsav cserét eredményez. A p.N314D asszociál a Los Angeles (D1) és Duarte (D2) variánsokkal [13, 14, 15]. Attól függő-en, hogy a mutáció mely polimorfizmusokkal öröklődik együtt *cis* helyzetben, a fenotípus más és más lesz. Míg a

Duarte-1 variáns a p.L218L csendes mutációval örök-lődik együtt és GALT enzimaktivitás-növekedést ered-ményez (a normális aktivitás ~110-130%-a), addig a Duarte-2 variáns 3 intronpolimorfizmussal (IVS4nt-27G>C, IVS5nt+62G>A, IVS5nt-24G>A) és egy tetranukleotid promóter deletióval (5'UTR-119del GTCA) asszociál és csökkenti a GALT enzimaktivitását (~50%-a a normál aktivitásnak) [16]. Ha egy Duarte-2 variáns és egy „klasszikus” mutáció fordul elő kevert (compound) heterozigóta formában, a körülbelül 14-25%-os residuális GALT enzimaktivitás mellett már je-lentkeznek a galactosaemiában tapasztalható tünetek, ebben az esetben beszélünk parciális galactosaemiáról.

Munkánk célja volt meghatározni a magyarországi egészséges populációban a p.N314D mutáció, valamint a Los Angeles és Duarte variánsok gyakoriságát.

Módszerek*Populációgenetikai vizsgálatban részt vevő személyek*

A p.N314D mutáció, illetve az IVS5nt-24G>A polimor-fizmus jelenlétét száz egészséges, egymással nem rokon, magyar személynél analizáltuk. A vizsgálatban a 18. élet-évüket betöltött személyek vehettek részt, a nemek ará-nya megközelítőleg 50-50% volt. A mintavétel a tájé-kozott beleegyezés elvének figyelembevételével történt, a donor személyek beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A kutatást az etikai előírásoknak megfelelően végeztük. A kutatás megkezdéséhez szükséges etikai véleményt az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Ku-tatás-etikai Bizottsága (ad.84-344/2088-1018-EKU; ad.84-345/2088-1018-EKU), valamint a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatás-etikai Bizottsága (TUKEB 8/2009; TUKEB 9/2009) is jóváhagyta.

DNS-izolálás

A genomiális DNS izolálása DNS-izoláló kit alkalmazá-sával történt, a megfelelő protokollt használva [High Pure PCR Template Purification Kit (Roche, Mannheim, Németország)].

PCR-reakciók

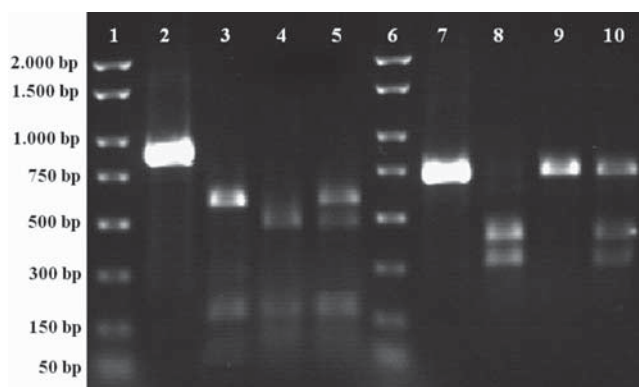
A p.N314D mutáció vizsgálata során a GALT gén 8. és 9. exonjait és a köztes intronrégiót (forward: CTTgATgACTTCCTATCCATTCTgTC; reverz: TgTg AgAgTCTggAgACgCCA), míg az IVS5nt-24G>A poli-morfizmus vizsgálatokor a 5., 6. és 7. exonokat, illetve a köztes intronszakaszokat amplifikáltuk (forward: CAgCCAAgCCCTACCTCTCg; reverz: TTAGggACTC CTTggggACAC). Standard PCR-körülményeket alkalmaztunk: a kezdeti denaturáció 95 °C-on 7 percig tar-

tott, amelyet 94 °C-on, 1 perc denaturáció; 65 °C-on, 45 mp anellálás; majd 72 °C-on, 30 mp lánchosszabbítás követett 40 ciklusban, a végső extenzió 72 °C-on 10 percig tartott. A PCR-reakcióhoz a Roche cég által gyártott Bioline Immomixet használtuk.

RFLP

A restrikciós emésztésekhez p.N314D mutáció esetén Ava II (hasítási hely: 5' G↓GWCC 3'; New England BioLabs), IVS5nt-24G>A polimorfizmus esetén Sac I (hasítási hely: 5' GAGCT↓C 3'; Roche, Mannheim, Németország) restrikciós endonukleázokat használtuk. Az emésztéseket gyári puffer felhasználásával, 16 órán keresztül végeztük 37 °C-on. A detektálást 2%-os agarózgélen, gélelektroforézis segítségével végeztük el.

A p.N314D mutáció RFLP-analízise során az Ava II enzim a keletkezett 875 bp hosszú PCR-terméket normális genotípus esetén négy ponton hasítja, így a gélelektroforézis során öt fragmentum keletkezik (30 bp+42 bp+58 bp+164 bp+581 bp). A p.N314D mutáció még egy további hasítási helyet hoz létre a termékben, így homozigóta személynél hat fragmentum (30 bp+42 bp+58 bp+102 bp+164 bp+479 bp), míg heterozigóta személynél hét fragmentum (30 bp+42 bp+58 bp+102 bp+164 bp+479 bp+581 bp) keletkezik. [A kisméretű fragmentumok nem jól vizualizálhatók gélelektroforézissel, de ez az értékelést nem zavarja (1. ábra).] Az IVS5nt-24G>A polimorfizmus RFLP vizsgálatokor a Sac I enzim a G/G genotípus esetén a 713 bp hosszú PCR-terméket egy ponton hasítja (311 bp+402 bp). Az intronpolimorfizmus A variánsa a hasítási helyet „elrontja”, így A/A genotípus esetén egy (713 bp), illetve G/A genotípus esetén három (311 bp+402 bp+713 bp) emésztési terméket lehet kimutatni (1. ábra).



1. ábra RFLP fúttatási kép agarózgélen.
1 = 6. DNS marker; 2 = emésztetlen PCR-termék (875 bp); 3 = p.N314D vad; 4 = p.N314D homozigóta; 5 = p.N314D heterozigóta; 6 = emésztetlen PCR-termék (713 bp); 7 = IVS5nt-24 G/G genotípus; 8 = IVS5nt-24 A/A genotípus; 9 = IVS5nt-24 G/A genotípus

Statisztikai kiértékelés

A p.N314D mutáció és a D1-D2 variánsok gyakoriságának összehasonlítása során a χ^2 -tesztet alkalmaztuk. A számításokat a GraphPad Prism szoftver (GraphPad Software, Egyesült Államok) segítségével végeztük el.

Eredmények

A p.N314D mutáció PCR-RFLP analízisét száz kaukázusi magyar személynél végeztük el. Tizenkilenc donor személy heterozigóta, illetve két személy homozigóta volt a mutációra, amely 11,5%-os allélgyakoriságot eredményezett (1. táblázat).

A D1 és D2 variánsok megkülönböztetésére a p.N314D mutációt hordozó mintákon elvégeztük a IVS5nt-24G>A polimorfizmus PCR-RFLP analízisét. Az intronpolimorfizmus A (adenin) variánsa a D2 típusal asszociál, viszont nincs jelen a D1 típusban. A tizenkilenc, a p.N314D mutációra heterozigóta személy közül tizenötöt detektáltuk az IVS5nt-24G>A polimorfizmust, míg négy személy esetében az eredeti G (guanin) variáns fordult elő (1. táblázat).

A két p.N314D mutációra homozigóta személy közül az egyik homozigóta, a másik heterozigóta volt a vizsgált intronpolimorfizmusra, vagyis az egyik személy homozigóta volt a D2 variánsra, míg a másik kevert (compound) heterozigóta a D2 és a D1 típusokra. A D2/D2 genotípus körülbelül 50%-os GALT enzimaktivitás-csökkenést eredményez, és legtöbbször nincs fenotípusos következménye. A D1/D2 genotípus esetében, érdekes módon, amíg a D2 variáns csökkenti a GALT enzimaktivitást, addig a másik allélon lévő D1 növeli, így ez a genotípus nem okoz klinikai manifesztációt.

Összesen a D2 variáns allélgyakorisága 9%-nak, míg a D1 variáns allélgyakorisága 2,5%-nak adódott az általunk vizsgált populációban (1. táblázat). A D2:D1 arány 3,60:1 (2. táblázat).

1. táblázat A p.N314D mutáció, a Durte-1 és Duarte-2 variánsok allélgyakorisága a magyar egészséges populációban

	p.N314D (D1 + D2)	IVS5nt-24G>A (D2)	(D1)
Esetszám	100	21	21
Heterozigóták száma	19	16	5
Homozigóták száma	2	1	0
Allélszám (össz)	200	200	200
Normál allélek száma	177	182	195
Mutációt hordozó allélek száma	23	18	5
Allélgyakoriság	11,5%	9%	2,5%

2. táblázat | A p.N314D mutáció, a Duarte-1 és Duarte-2 variánsok allélgyakorisága különböző egészséges populációkban. A saját eredményeink összehasonlítása más populációkban detektált eredményekkel

Ország, populáció	n	p.N314D		Duarte-2		Duarte-1		D2:D1 arány
		Allélgyakoriság	p	Allélgyakoriság	p	Allélgyakoriság	p	
Magyarország	100	11,5%		9%		2,5%		3,60:1
Horvátország	221	7,5%	0,127	3,6%	0,009	3,8%	0,526	0,94:1
Szlovénia	174	8,0%	0,235	5,7%	0,205	2,3%	0,887	2,50:1
Németország	289	14,9%	0,285	9,7%	0,884	5,2%	0,166	1,87:1
Cseh Köztársaság	504	8,2%	0,176	5,4%	0,068	2,8%	0,986	1,93:1
Olaszország	802	7,7%	0,089	3,7%	0,001	4,0%	0,401	0,92:1
Nagy-Britannia	248	8,9%	0,357	–	–	–	–	–
Amerikai Egyesült Államok (teljes populáció)	4796	7,8%	0,073	5,1%	0,021	2,7%	0,962	1,89:1
Amerikai Egyesült Államok (kaukázusi populáció)	3244	8,8%	0,232	6,0%	0,110	2,8%	0,968	2,14:1

n = vizsgált személyek száma; p = χ^2 -teszt által kapott p-érték; a szignifikáns különbség vastag betűvel szedett (p < 0,05)

Megbeszélés

A p.N314D a GALT génen detektálható leggyakoribb mutáció. Az általunk vizsgált kaukázusi magyar populációban a mutáció allélgyakorisága 11,5%-nak adódott, amely gyakoriság megfelel a más kaukázusi populációkban tapasztalt, korábban publikált adatoknak (p > 0,05). A horvát, szlovén, német, cseh, olasz, angol és az amerikai adatokat a saját eredményeinkkel összehasonlítva, sehol nem találtunk szignifikáns különbséget az allélgyakoriságokban [16, 17, 18, 19, 20] (2. táblázat).

A Los Angeles variáns esetében a p.N314D mutáció a p.L218L csendes mutációval öröklődik együtt *cis* helyzetben. A saját adataink alapján a D1 variáns hazai gyakorisága 2,5%, amely korrelál a horvát, szlovén, német, cseh, olasz és az amerikai populációkban leírt allélgyakoriságokkal. Szignifikáns különbséget sehol nem tapasztaltunk [16, 17, 18, 19, 20] (2. táblázat).

A Duarte variánsra jellemző, hogy a p.N314D mutáció mellett *cis* helyzetben további három intronpolimorfizmus (IVS4nt-27G>C, IVS5nt+62G>A, IVS5nt-24G>A), illetve egy tetranukleotid promóter deletio (5'UTR-119delGTCA) is megtalálható az allélon. A D2 variáns gyakorisága a magyar populációban 9% volt, amely korrelál a szlovén, a német, a cseh, valamint az amerikai kaukázusi populációkban leírt adatokkal. Viszont szignifikáns különbséget (p < 0,05) mutat a horvát, az olasz és a teljes amerikai populációkban detektált allélgyakoriságokkal [16, 17, 18, 19, 20] (2. táblázat).

Az újszülöttkori tömegszűrésben emelkedett galaktózszinttel kiszűrt újszülöttek között gyakran találkoztunk a Duarte variánsra, illetve egy „klasszikus” galactosaemiát okozó mutációra kevert (compound) heterozigóta genotípussal (DG), amely fenotípusosan parciais galactosaemiát eredményez, körülbelül 14-25%-os residualis GALT enzimaktivitással [21]. Parciais galactosaemia esetén is – a klasszikus galactosaemia terá-

piájának megfelelően – mielőbb el kell kezdeni a laktózmentes, galaktózszegény diétát. Azonban egyéves kor után, a gondozó szakorvos felügyeletével – a gyermek pontos GALT enzimaktivitásának és a mutációanalízis eredményének ismeretében – sor kerül az úgynevezett laktóztérhelésre, amely során fokozatosan emelkedő, meghatározott mennyiségű laktóztartalmú táplálékot adunk a gyermeknek, és nyomon követjük a szérum és vizelet galaktóz- és galaktóz-1-foszfát-koncentrációjának változását. A terhelés eredményének függvényében lehet szó a diéta teljes vagy részleges elhagyásáról.

Eredményeink alapján, a magyar kaukázusi populációban a Los Angeles és a Duarte variánsok allélgyakorisága jól korrelál más kaukázusi populációkban tapasztalt allélgyakoriságokkal. A Duarte variáns magas aránya predestinálja a galactosaemiás betegek között a parciais galactosaemia gyakori előfordulását.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki Staub Krisztinának a kiváló asszisztensi és dr. Füst Györgynek a statisztikai számításokban nyújtott segítségért. A kutatás elvégzését a Magyar Oktatási és Kulturális Minisztérium Deák Ferenc Ösztöndíja által támogatta (DFÖ 0031/2008).

Irodalom

- [1] Fridovich-Keil, J. L., Walter, J. H.: Galactosaemia. In The online metabolic and molecular bases of inherited diseases (OMMBID), 2008, Chapter 72., www.ommbid.com
- [2] Hsia, D. Y. Y., Walker, F. A.: Variability in the clinical manifestations of galactosaemia. J. Pediatr., 1961, 59, 872.
- [3] Donne, G. N., Collado, M., Koch, R.: Growth and development of children with galactosaemia. J. Pediatr., 1961, 58, 836.
- [4] Schuler Á., Somogyi Cs., Kiss E. és mtsai: Velezületett anyagcsere-betegségek nyugat-magyarországi újszülöttkori szűrése és gondozása 1988–2006 között a Budai Gyermekkorházban. Gyermekgyógyászat, 2007, 58, 103–107.

- [5] Kaufman, F. R., Kogut, M. D., Donell, G. N. és mtsai: Hypergonadotrop hypogonadism in female patients with galactosaemia. *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 994–998.
- [6] Komrower, G. M., Lee, D. H.: Long-term follow-up of galactosaemia. *Ach. Dis. Child.*, 1970, 45, 367–373.
- [7] Waggoner, D. D., Buist, N. R. M., Donell, G. N.: Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J. Inher. Metab. Dis.*, 1990, 13, 802–818.
- [8] Waisbren, S. E., Norman, T. R., Schmell, R. R. és mtsai: Speech and language deficits in early treated children with galactosaemia. *J. Pediatr.*, 1983, 102, 75–77.
- [9] Elsas, L. J., Dembure, P. P., Langley, S. és mtsai: A common mutation associated with the Duarte galactosaemia allele. *Am. J. Hum. Genet.*, 1994, 54, 1030–1036.
- [10] Leslie, N., Immerman, E., Flach, J. és mtsai: The human galactose-1-phosphate uridyltransferase gene. *Genomics*, 1992, 14, 474–480.
- [11] Tyfield, L., Carmichael, D.: The galactose-1-phosphate uridyltransferase mutation analysis database home page. (GALtdB) <http://www.ich.bris.ac.uk/galtdb/>
- [12] Tyfield, L.: Galactosaemia and allelic variation at the galactose-1-phosphate uridyltransferase gene: a complex relationship between genotype and phenotype. *Eur. J. Pediatr.*, 2000, 159, 204–207.
- [13] Elsas, L. J., Dembure, P. P., Langley, S. és mtsai: A common mutation associated with the Duarte galactosaemia allele. *Am. J. Hum. Genet.*, 1994, 54, 1030–1036.
- [14] Podskarbi, T., Kohlmetz, T., Gathof, B. és mtsai: Molecular characterization of Duarte-1 and Duarte-2 variants of galactose-1-phosphate uridyltransferase. *J. Inher. Metab. Dis.*, 1996, 19, 638–644.
- [15] Langley, S. D., Lai, K., Dembure, P. P. és mtsai: Molecular basis for Duarte and Los Angeles variant galactosaemia. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 60, 366–372.
- [16] Shin, Y. S., Koch, H. G., Köbler, M. és mtsai: Duarte-i (Los Angeles) and Duarte-2 (Duarte) variants in Germany: Two new mutations in the GALT gene which cause a GALT activity decrease by 40–50% of normal in red cells. *J. Inher. Metab. Dis.*, 1998, 21, 232–235.
- [17] Suzuki, M., West, C., Beutler, E.: Large-scale molecular screening for galactosaemia alleles in pan-ethnic population. *Hum. Genet.*, 2001, 109, 210–215.
- [18] Kozak, L., Francova, H., Pijackova, A. és mtsai: Presence of a deletion in the 5' upstream region of the GALT gene in Duarte (D2) alleles. *J. Med. Genet.*, 1999, 36, 576–578.
- [19] Lukac-Bajalo, J., Marc, J., Mlinar, B. és mtsai: Frequencies of Q188R and N314D mutations and IVS5-24G>A intron variation in the galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) gene in the Slovenian population. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2002, 40, 1109–1113.
- [20] Barisic, K., Rumora, L., Grdic, M. és mtsai: Frequency of galactose-1-phosphate uridyl transferase gene mutations in healthy population of Croatia. *Croat. Chem. Acta*, 2008, 81, 125–130.
- [21] Ficicioglu, C., Thomas, N., Yager, C. és mtsai: Duarte (DG) galactosaemia: A pilot study of biochemical and neurodevelopmental assessment in children detected by newborn screening. *Mol. Genet. Metab.*, 2008, 95, 206–212

(Milánkovics Ilona,
Budapest, Tűzoltó u. 7–9., 1094
e-mail: milankovics@freemail.hu)



Reha-Klinik NATURANA

36364 Bad Salzschlirf, Németország

Orvoscsapatunk erősítéséhez keresünk **Osztályos orvost (szakvizsga nélkül is)**, valamint **Neurológus szakvizsgával rendelkező orvost (adjunktusi beosztásra)**

140 ágyas klinikánkon neurológiai, ortopédiai, belgyógyászati és baleseti sebészeti osztályokon kezeljük a betegeket.

Klinikánk a legmodernebb diagnosztikai felszereltséggel és terápiás lehetőségekkel rendelkezik.

Ha Ön jól beszél és ír németül, és magas kereseti lehetőségre vágyik, akkor jelentkezzen klinikánkra orvosnak.

Segítségére leszünk a lakáskeresésnél és a munkába való beilleszkedésnél is.

Várjuk jelentkezését az alábbi elérhetőségeken:

Főorvos Dr. Chaker (a budapesti Semmelweis Egyetemen diplomázott)

Reha-Klinik NATURANA

Bonifatiusstraße 7, 36364 Bad Salzschlirf, Németország

Telefon: 00496648-58-905, telefax: 00496648-58-580,

e-mail: chaker@naturana.net, honlap: <http://www.rehaklinik-naturana.de>