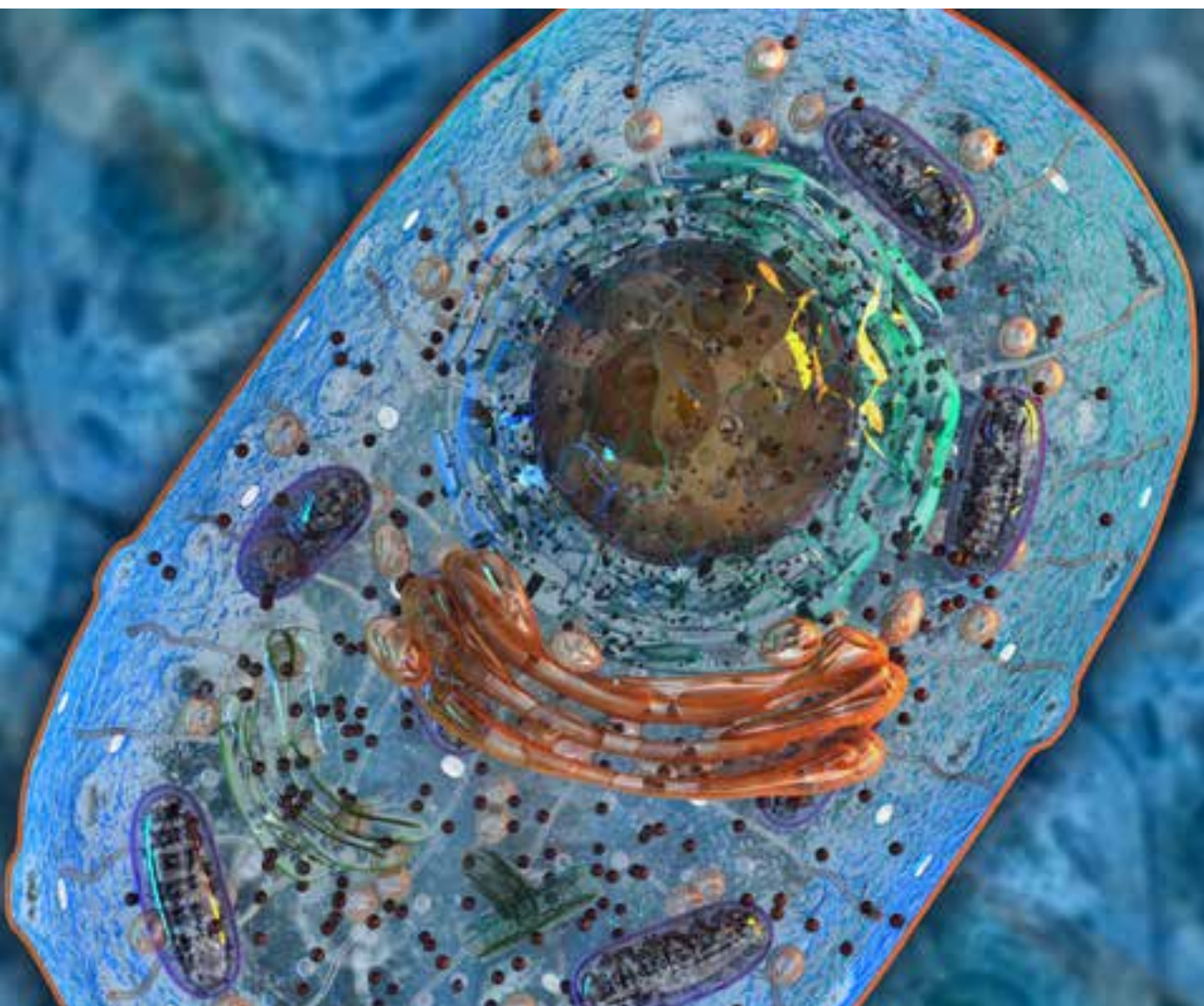


Diagnostica mitocondriale

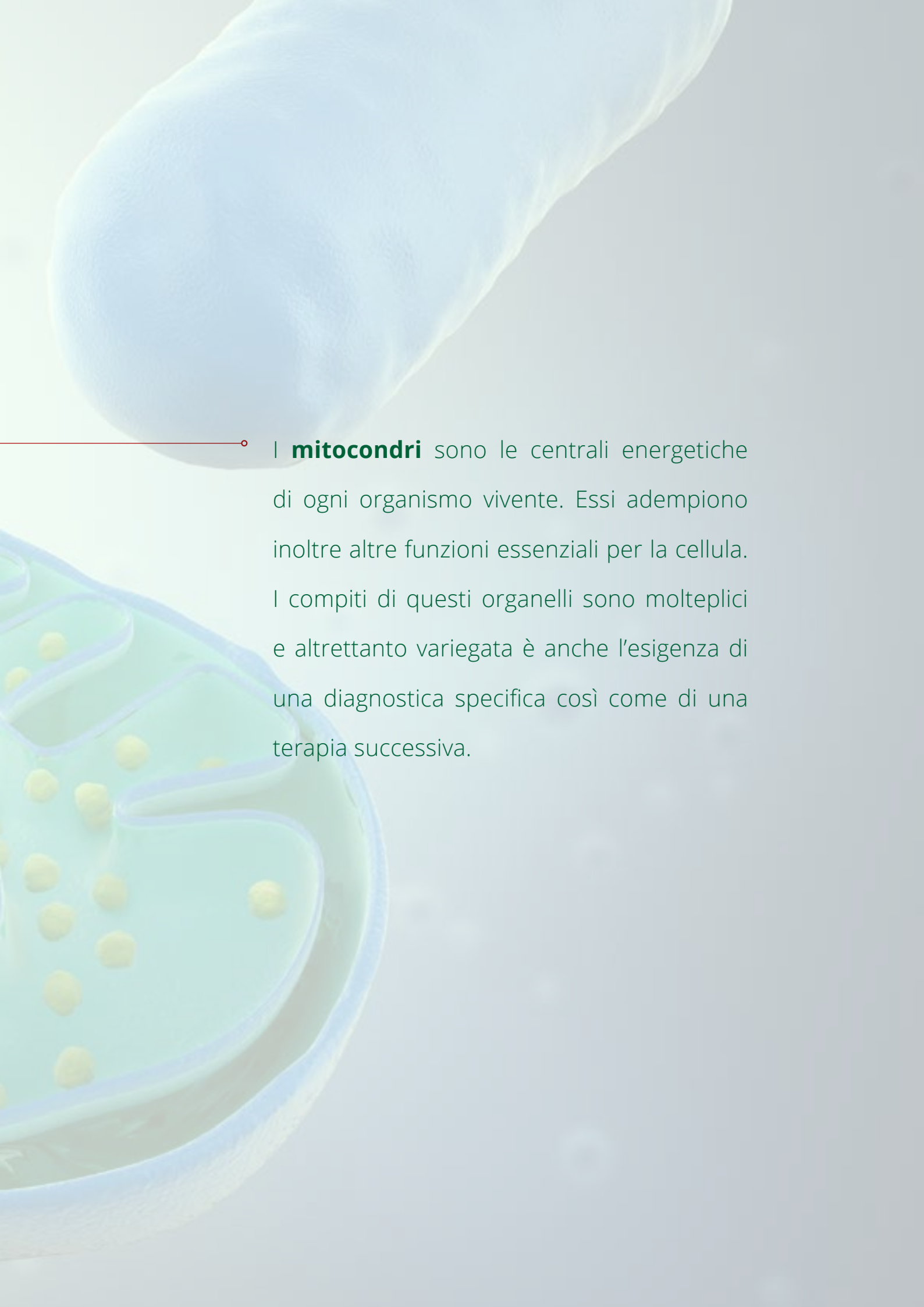


Una risorsa per nuovi approcci terapeutici
e migliori possibilità di guarigione

Diagnostica mitocondriale

Una risorsa per nuovi approcci terapeutici
e migliori possibilità di guarigione





◦ I **mitocondri** sono le centrali energetiche di ogni organismo vivente. Essi adempiono inoltre altre funzioni essenziali per la cellula. I compiti di questi organelli sono molteplici e altrettanto variegata è anche l'esigenza di una diagnostica specifica così come di una terapia successiva.

Nuove opportunità nella valutazione di disfunzioni mitocondriali

Malattie neurologiche, metaboliche, cardiache e oncologiche sono sempre più spesso associate a una disfunzione dei mitocondri. Soprattutto i tessuti che necessitano di energia in modo considerevole, come il sistema nervoso, il cuore e la muscolatura, richiedono un sufficiente apporto energetico da parte dei mitocondri.

Il metabolismo mitocondriale è responsabile non solo del passaggio tra l'assimilazione di carboidrati e quella di grassi, ma è anche coinvolto nell'apoptosi e nella sintesi degli ormoni steroidei. Non da ultimo i mitocondri garantiscono che, al verificarsi di una carenza di glucosio, grazie al metabolismo dei chetoni, il cervello non subisca un approvvigionamento insufficiente.

Tutti questi compiti evidenziano il ruolo centrale della conformazione funzionale e strutturale dei mitocondri nell'insorgere di molte malattie e nella loro terapia.

Tuttavia ogni terapia efficace è sempre preceduta da una precisa diagnosi. Per la diagnostica di una disfunzione mitocondriale si applica una solida e moderna analisi funzionale dei mitocondri che si orienta allo sviluppo costante della ricerca.

Attraverso i nostri parametri mitocondriali farete la conoscenza di una nuova generazione di metodi di analisi grazie a cui è possibile non solo rilevare con sicurezza la condizione e la funzione dei mitocondri, bensì anche localizzare disfunzioni e identificare le cause. Essi vanno a completare così la nostra attuale diagnostica mitocondriale, fornendo un supporto concreto per una terapia mirata ed efficace da un lato e un migliore controllo nel corso della terapia dall'altro.

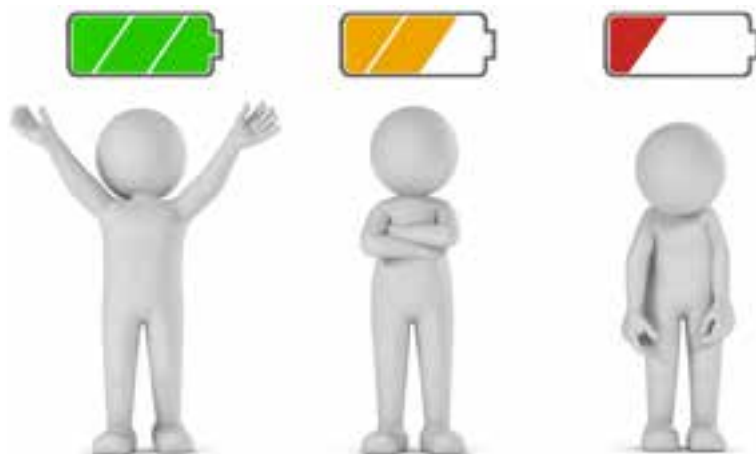


Fig. 1 Calo di rendimento

Più i mitocondri sono danneggiati, minore è la produzione di energia

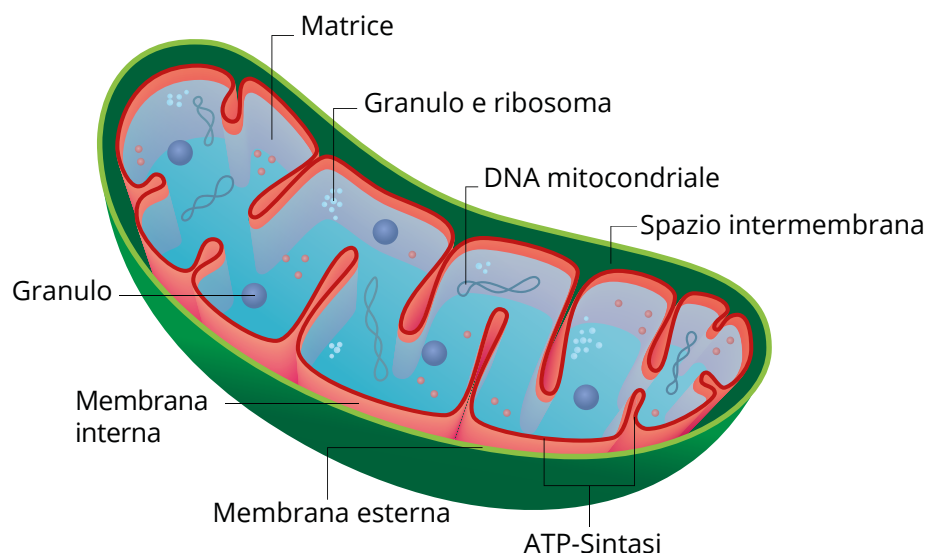


Fig. 2
Struttura di un mitocondrio

Senza mitocondri – nessuna energia – nessuna vita

I mitocondri sono le centrali energetiche di ogni essere vivente. Si tratta di organuli cellulari di circa 1-5 μm , che si trovano in quasi tutte le cellule del corpo con densità diverse a seconda del fabbisogno energetico. Mentre le singole cellule del cuore, del fegato e del cervello possiedono ciascuna tra 2.000 e 10.0000 mitocondri, gli eritrociti sono le uniche cellule che non ne hanno.

I mitocondri dispongono di una membrana esterna e di una interna (= doppia membrana), che differiscono enormemente per le loro proprietà e funzioni.

La membrana esterna liscia contiene canali costituiti da proteine che consentono lo scambio selettivo di molecole e ioni tra il citosol (fluido intracellulare) e lo spazio intermembrana.

La membrana interna è molto aperta e a ventaglio, e fornisce una superficie estremamente ampia per innumerevoli processi biochimici. Qui l'energia viene prodotta durante un processo complesso. Ciò si ottiene attraverso catene respiratorie, ognuna delle quali è composta da quattro grandi complessi proteici (I-IV) e un ulteriore complesso (V), l'ATP sintasi.

Con l'aiuto di elettroni e protoni derivati dal metabolismo energetico a monte, la ATP sintasi genera ADP in ATP consumando ossigeno. L'ATP (adenosina trifosfato) funziona come vettore di energia nelle cellule ed è indispensabile per tutti i processi vitali del corpo.

Se questo sistema non funziona più, il corpo non è più in grado di generare energia sufficiente: si verifica così un calo delle prestazioni. In media, un adulto sano converte l'ADP in ATP circa 3000 volte al giorno. In chilogrammi ciò corrisponde a circa 70 kg - tanto quanto il proprio peso corporeo!

Le conseguenze di ROS e RNS sui mitocondri

In generale, diversi processi metabolici producono specie reattive dell'ossigeno (ROS) e specie reattive dell'azoto (RNS). In basse concentrazioni "normali" esse modulano vari processi fisiologici.

Ciò diviene problematico solo quando la produzione di ROS o RNA è troppo alta e/o le funzioni di disintossicazione antiossidante sono troppo basse. I motivi per l'aumento della formazione di radicali possono essere: elevata esposizione a tossine ambientali e metalli pesanti, assunzione di farmaci, infiammazioni croniche e stress cronico, ecc.

I radicali sono composti estremamente reattivi o ossidanti che possono favorire la formazione di intermedi tossici (ad es. perossido di idrogeno, perossinitrito, ecc.).

Un livello troppo alto di radicali comporta soprattutto un alto rischio di danni al DNA mitocondriale (mtDNA). Il mtDNA ad anello è contenuto nella matrice mitocondriale ed è altamente suscettibile ai reagenti dannosi. Inoltre, l'aumento dei radicali inibisce l'attività enzimatica (soprattutto in questo caso quella della catena respiratoria) e aumenta la permeabilità della membrana mitocondriale interna. L'aumento della permeabilità della membrana interna favorisce a sua volta il rilascio del citocromo C nel citosol, una sostanza citotossica che in ultima analisi causa l'apoptosi. Di conseguenza, il mitocondrio o la cellula non sono più disponibili per la produzione di ATP.

Questa perdita di energia porta a numerosi sintomi, spesso accompagnati da stanchezza fisica, spossatezza e svogliatezza. Le cosiddette "mitocondriopatie" possono essere sia la causa sia il fenomeno collaterale che accompagna i seguenti quadri clinici:

- sindrome da affaticamento cronico (inglese: chronic fatigue syndrom, CFS)
- burnout
- umori depressivi
- malattie neurodegenerative (morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson)
- mancanza di concentrazione
- sindrome metabolica (diabete, ipertensione, obesità)
- malattie cardiovascolari

Indice di salute bioenergetico (BHI)

Le malattie complesse e croniche associate a disfunzioni mitocondriali sono un problema di salute crescente. Il consumo di alimenti ad alto contenuto calorico, uno stile di vita moderno con poca attività fisica, l'aumento dello stress e/o infiammazioni croniche subcliniche favoriscono lo sviluppo di malattie croniche così come il costante sviluppo di comorbidità.

La registrazione dell'indice di salute mitocondriale o bioenergetico (in inglese *bioenergetic health index*, BHI) è quindi di particolare importanza. Il principio del profilo bioenergetico si basa sulla misurazione dei tassi di consumo di ossigeno mitocondriale (Oxygen Consumption Rate, OCR) nei PBMC (linfociti e monociti del sangue periferico) sotto l'influenza di vari additivi come p. es. gli inibitori.

Uno dei vantaggi di questo test è che vengono determinati diversi parametri (respirazione basale, produzione di ATP, perdita di protoni, respirazione massima, capacità di riserva, respirazione non mitocondriale, v. illustrazioni 3A e B) che, presi insieme, permettono di formulare una prognosi sulla salute dei mitocondri.

Il BHI stesso è calcolato in base ai tassi di consumo di ossigeno determinati della produzione di ATP, della capacità di riserva, della perdita di protoni e della respirazione non mitocondriale. La sua misurazione fornisce una visione d'insieme su:

- lo „stato di salute“ attuale delle cellule
- lo stato bioenergetico o mitocondriale delle cellule,
- lo stato ossidativo e/o nitrosativo delle cellule
- il consumo di ossigeno delle cellule e altri processi che consumano ossigeno (come infiammazioni, l'intestino gocciolante o la contaminazione da metalli pesanti)
- l'efficienza dei mitocondri
- la disponibilità della capacità di riserva mitocondriale per la produzione di energia

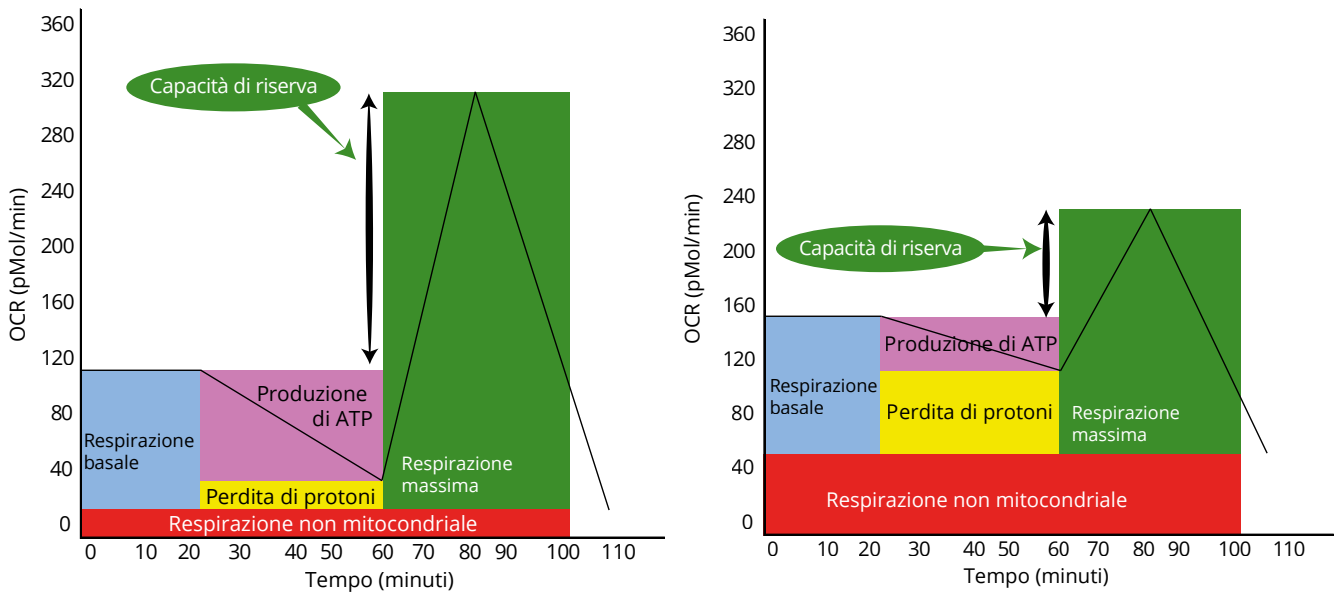


Fig. 3 A + B Il BHI, composto da sei parametri

Per il BHI vengono determinati i parametri „respirazione basale, produzione di ATP, perdita di protoni, respirazione massima, capacità di riserva e respirazione non mitocondriale“. A seconda delle condizioni del mitocondrio sono evidenti cambiamenti nella relazione dei parametri tra loro.

Fig. 3 A: Il BHI è ottimale. La produzione di ATP e la capacità di riserva sono sufficienti. I valori per la perdita di protoni e la respirazione non mitocondriale sono bassi. Si può presumere che i mitocondri siano sani.

Fig. 3 B: Il BHI è ridotto. La capacità di produzione e di riserva di ATP è insufficiente. I valori per la perdita di protoni e la respirazione non mitocondriale sono aumentati. Si segnala una disfunzione dei mitocondri.

Il primo tasso di consumo di ossigeno che viene misurato è la respirazione basale. È una misura della quantità di energia necessaria per mantenere le funzioni di base della cellula. La respirazione basale consiste nel consumo di ossigeno per la produzione di ATP mitocondriale e nella perdita di protoni.

Per determinare successivamente la dimensione della **perdita di protoni**, le cellule sono esposte all'oligomicina. L'oligomicina agisce come inibitore della sintasi ATP, limitando così la produzione di ATP, che avviene esclusivamente sotto il consumo di O₂.

Il consumo di ossigeno diminuisce di conseguenza. La **produzione di ATP mitocondriale** è determinata sulla base del calo del tasso di consumo di ossigeno. La respirazione accoppiata all'ATP è una misura della capacità della cellula di soddisfare il suo fabbisogno energetico attivo. Il tasso residuo di respirazione mitocondriale rappresenta la **perdita di protoni**.

Ciò mostra fino a che punto la membrana mitocondriale interna sia permeabile per i protoni, in modo che questi si diffondano dallo spazio intermembrana di nuovo nella matrice e non siano disponibili per la sintesi di ATP. Una perdita di protoni riduce quindi l'efficacia mitocondriale in termini di produzione di ATP.

Viene quindi aggiunto il **FCCP** (carbonil cianuro-p-trifluorometossifenil idrazone). Si tratta di un disaccoppiatore (protonoforo) della catena respiratoria, che permette di misurare la **massima respirazione possibile**.

La differenza nel consumo di ossigeno (OCR) tra la capacità respiratoria massima e la respirazione basale è chiamata capacità di respirazione di riserva. Indica se e in che misura i mitocondri siano in grado di elaborare più ossigeno per la produzione di ATP al fine di mantenere il fabbisogno energetico della cellula quando la domanda aumenta. In questo modo, la fornitura è garantita e una crisi di ATP è normalmente evitata.

Infine, vengono aggiunti inibitori come il **rotenone** e l'**antimicina A**, che impediscono completamente i complessi della catena respiratoria. Tutto ciò che rimane ora sono i processi che consumano acido e che si svolgono al di fuori dei mitocondri. Tali respirazioni non mitocondriali sono processi pro-ossidativi che si formano per l'attivazione di enzimi pro-ossidativi e pro-infiammatori e possono distruggere i mitocondri. La BHI ne risente negativamente.

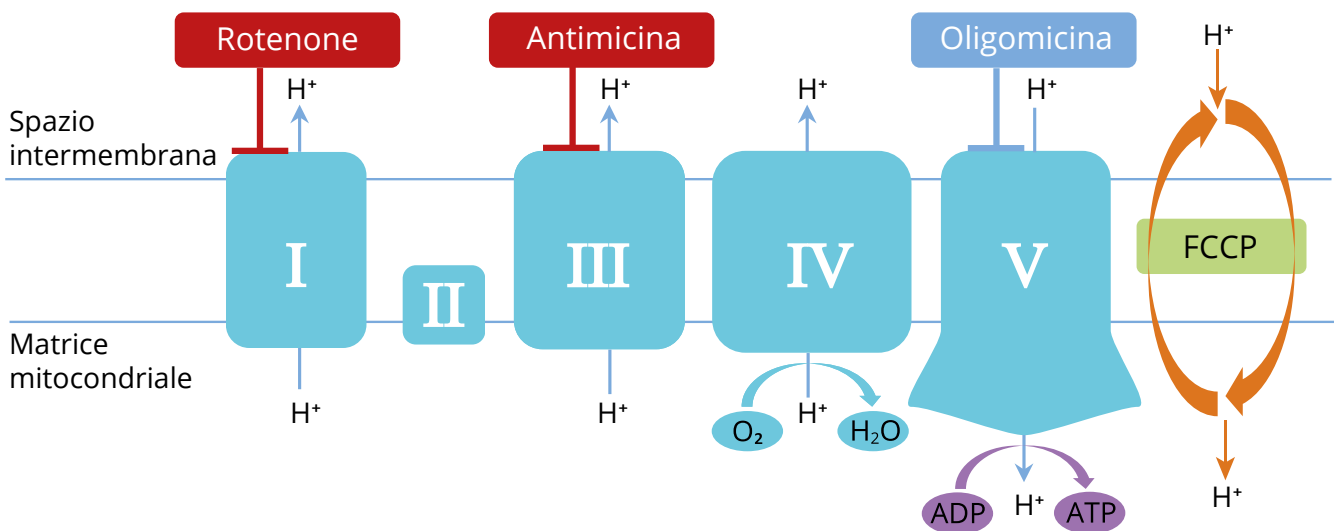


Fig. 4 Aggiunta di inibitori e disaccoppiatori per la determinazione del BHI

Dopo aver misurato il tasso di consumo di ossigeno basale delle PBMC, la catena respiratoria al complesso V viene bloccata mediante oligomicina. L'entità della perdita di protoni può essere determinata dal tasso di consumo di ossigeno rimanente. La produzione di ATP mitocondriale è calcolata dalla differenza tra la respirazione basale e la perdita di protoni. Successivamente, la respirazione massima viene determinata aggiungendo FCCP. La differenza tra questo valore e la respirazione basale rappresenta la capacità respiratoria di riserva. Per poter infine distinguere il consumo di ossigeno all'interno e all'esterno dei mitocondri, la catena respiratoria viene completamente bloccata con rotenone (al complesso I) e antimicina A (al complesso III). Si mostra il tasso di consumo di ossigeno al di fuori dei mitocondri (respirazione non mitocondriale).

Interpretazione di un BHI ridotto

Come già menzionato, l'indice di salute mitocondriale o bioenergetico permette di formulare una prognosi sulla salute dei mitocondri.

Da un lato, questo include una valutazione dell'efficienza dei mitocondri per generare ATP. D'altra parte, si può valutare la capacità dei mitocondri di rendere disponibile energia quando il fabbisogno di ATP è più elevato. In questo modo è possibile determinare se è presente una disfunzione mitocondriale e, in caso affermativo, quale terapia e per quale durata è necessaria.

La figura 5 qui sotto mostra come l'indice BHI cambia in funzione dei tassi di consumo di ossigeno dei rispettivi parametri. Se la produzione di ATP e la capacità di riserva sono sufficienti e i valori per la perdita di protoni e la respirazione non mitocondriale sono bassi, il BHI può considerarsi ottimale. Si può assumere che la respirazione mitocondriale funzioni (area verde).

Se, d'altra parte, vi è una mancanza di produzione di ATP e di capacità di riserva, così come un aumento dei valori per la perdita di protoni e la respirazione non mitocondriale, vi è evidenza di una disfunzione dei mitocondri (area rossa). L'infiammazione o lo stress ossidativo sotto forma di elevate concentrazioni di ROS e RNA portano a danni ossidativi con conseguente elevata perdita di protoni. Inoltre, la respirazione non mitocondriale aumenta. La sintesi di ATP e la capacità respiratoria di riserva diminuiscono, facendo sì che le cellule manchino sempre più di energia. I mitocondri alla fine si "ammalano"; da ultimo si verifica l'apoptosi.

Il livello di BHI può essere utilizzato per desumere una previsione per la durata della terapia. Nel caso di un BHI moderatamente ridotto, sono di solito sufficienti interventi di 3 mesi. Nel caso di valori di BHI fortemente ridotti, le terapie necessarie sono spesso molto lunghe (più di 1 anno).

Un adeguato apporto di ATP è possibile anche con parametri ridotti o aumentati, a condizione che gli altri parametri siano compensati. Tuttavia, la ATP sintasi è meno efficiente. La BHI consente anche in questo caso una previsione.

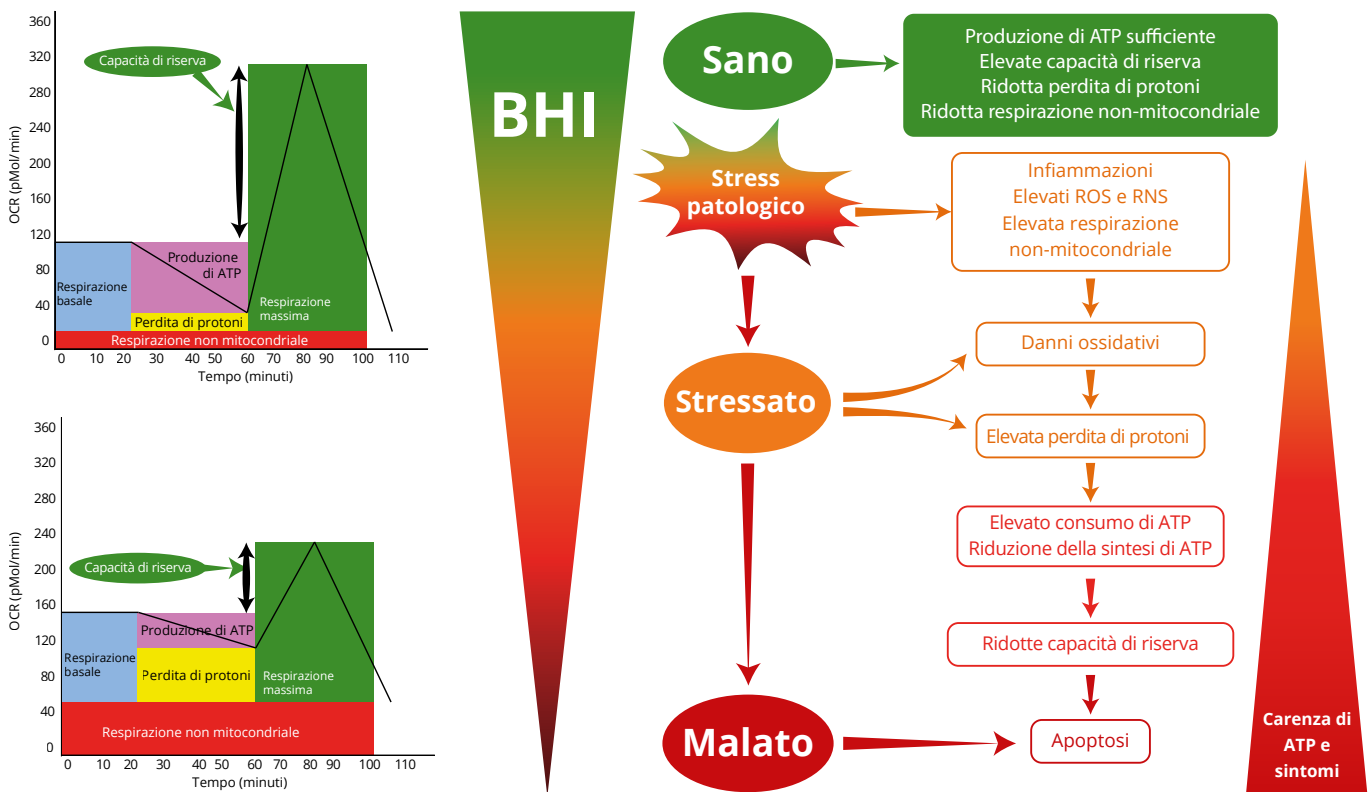


Fig. 5 Lo sviluppo del BHI in funzione dello stato bioenergetico della cellula

La diminuzione del BHI è accompagnata da danni ossidativi, aumento della perdita di protoni, aumento del consumo di ATP e riduzione della capacità respiratoria di riserva. Il BHI è correlato in modo controverso con l'aumento del deficit di ATP e nel peggiore dei casi termina con l'apoptosi.

Inoltre, sono disponibili **ulteriori biomarcatori mitocondriali** per determinare la migliore terapia possibile.

Il rapporto mtDNA/nDNA

Il rapporto **mtDNA/nDNA** (rapporto tra mitocondri e DNA nucleare) permette di trarre conclusioni sul numero di mitocondri per cellula. Varie malattie metaboliche o neurodegenerative sono associate a una ridotta concentrazione di mitocondri, che possono essere la causa dei deficit di ATP.

Nrf 2

Nrf 2 (fattore nucleare eritroide 2-correlato al fattore 2) è un fattore di trascrizione e rappresenta un marker per la difesa mitocondriale e cellulare contro il ROS. Pertanto, il suo esame è raccomandato soprattutto in caso di una cospicua perdita di protoni.

Tuttavia, un aumento del valore Nrf2 può indicare uno stress ossidativo così come le contro-regolazioni antiossidative. Per questo motivo, la perossidazione lipidica (perOx) ed eventualmente l'8-OH-deossiguanosina (8OH-DG) devono essere misurate in parallelo per garantire una chiara differenziazione (v. tab. 1).

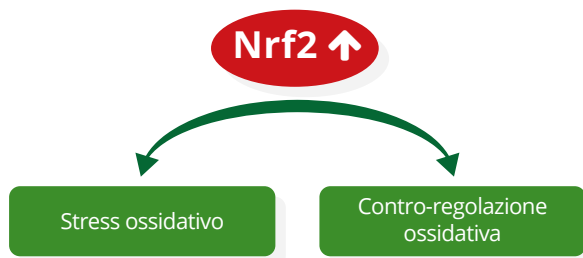


Fig. 6 Motivi dell'aumento del valore Nrf2

	Condizione ottimale	Difesa, capacità antiossidativa di Nrf2	Difesa ma con cautela	Stress ossidativo
perOx	-	-	↑↑	↑↑
Nrf2	-	↑↑	↑↑	- / ↑
8OH-DG	-	-	-	↑↑

Tab. 1 Differenziazione di Nrf2 in combinazione con perOx e 8OH-DG

Un valore Nrf2 aumentato può indicare sia lo stress ossidativo sia le contro-regolazioni antiossidative. In combinazione con la perossidazione lipidica (perOx) e 8-OH- deossiguanosina (8OH-DG) è possibile una gradazione molto concreta.

PGC-1α

Il PGC-1α, o coattivatore 1 del proliferatore gamma del perossisoma, è un co-attivatore trascrizionale che porta all'induzione della biogenesi mitocondriale e della respirazione. Inoltre, è significativamente coinvolto nella neutralizzazione del ROS regolando l'espressione di numerosi enzimi disintossicanti del ROS (tra cui SOD2 e GPX1). In questo caso, un valore elevato di PGC1α è una reazione fisiologica e deve quindi essere considerato positivo.

Un valore ridotto di PGC1 α indica un blocco della linea di informazioni, che può essere dovuto o ad una mancanza di substrati necessari o ad un eccesso di sostanze che bloccano il processo (vedi fig. 7).

Aumentando il PGC-1 α il numero di mitocondri e quindi la produzione di ATP può essere incrementata in base alla domanda di energia della cellula.

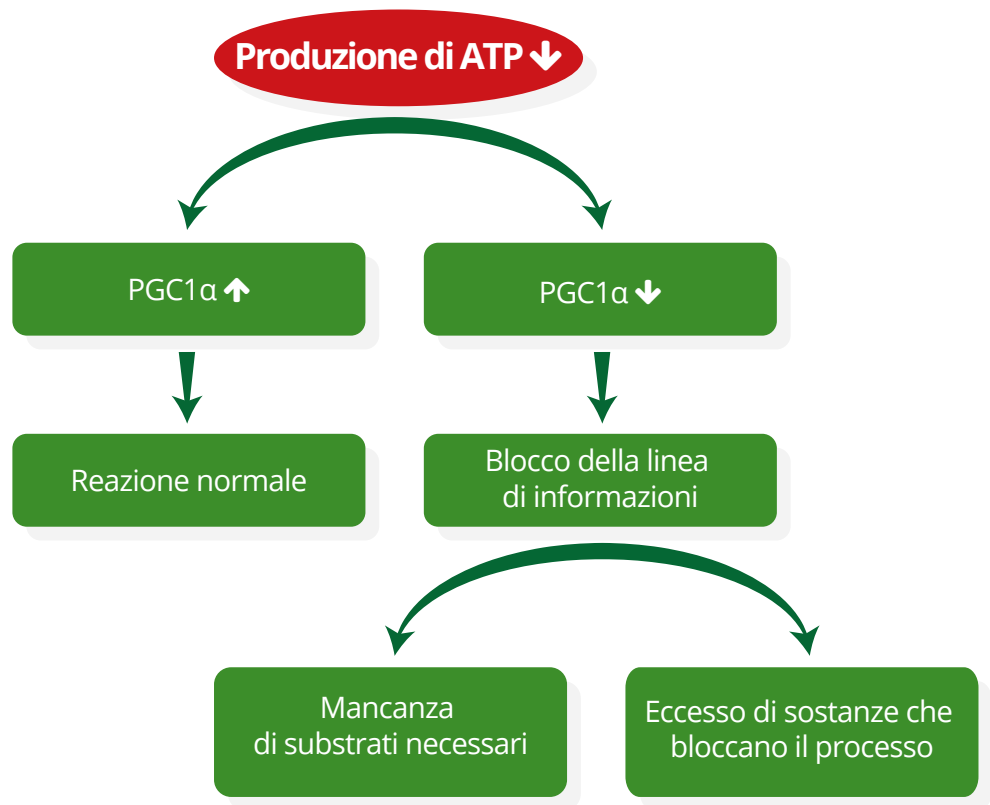


Fig. 7 PGC-1 α come possibile causa di una bassa produzione di ATP

Rodanasi

Conosciuto anche come tiosolfato di zolfo transferasi o sulfotransferasi, la rodanasi è un enzima mitocondriale che trasferisce gruppi di zolfo, i cosiddetti gruppi tiolici. Soprattutto nel terzo complesso della catena respiratoria, la rodanasi assume un'importante funzione di donatore di zolfo nella formazione di gruppi ferro-zolfo. I cluster ferro-zolfo sono complessi multipli di ferro e zolfo, che sono importanti cofattori nelle reazioni enzimatiche. Questi includono gli enzimi del ciclo del citrato e della catena respiratoria (aconitase, NADH deidrogenasi, succinato deidrogenasi e citocromo c-reduttasi).

L'attività della rodanasi è quindi un marcatore centrale per la **disintossicazione mitocondriale** e dovrebbe quindi essere chiarita in caso di una maggiore perdita di protoni.

La preparazione del piano terapeutico in base alla/e causa/e

Esistono diverse possibili ragioni per un basso BHI, che devono essere trattate in modo diverso. La seguente fig. n. 8 serve come prima guida di orientamento.

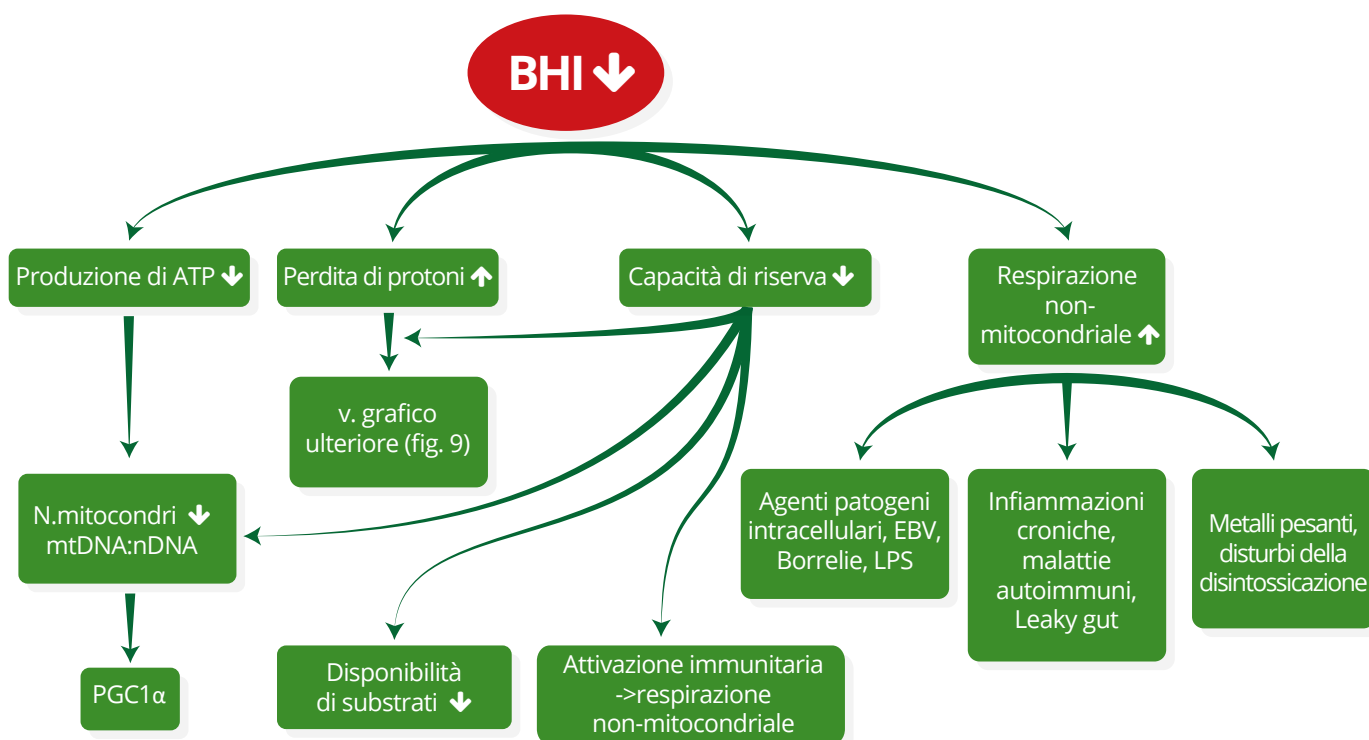


Fig. 8 Rappresentazioni semplificate di possibili cause di un BHI ridotto

Le cause di una riduzione dell'indice BHI possono essere alterate dalla produzione di ATP e dalla capacità di riserva, dall'aumento della perdita di protoni o dall'aumento della respirazione non mitocondriale. Tuttavia, la combinazione di diverse cause è comune.

La terapia di base consiste nel migliorare la quantità o la qualità dei mitocondri e nel ridurre la respirazione non mitocondriale al livello più basso possibile. Questo si ottiene promuovendo la biogenesi dei mitocondri, ad esempio tramite PGC-1 α , aumentando la loro attività e la capacità di difesa ossidativa, ad esempio tramite Nrf2, e stabilizzando la membrana cellulare. Gli interventi terapeutici necessari a tal fine sono elencati in dettaglio nella tabella 2.

I seguenti interventi terapeutici sono possibili (tra gli altri):

Attivazione mitocondri	Irrobustimento difesa ossidativa mitocondriale	Supporto del metabolismo energetico
Creatina	Curcumina	Coenzima Q10
Coenzima Q10	Selenio	Vitamina B1
Vitamina B2	Coenzima Q10	Vitamina B2
Vitamina B3	Vitamina B5	NADH
Vitamina B6	Vitamina B12	Vitamina B3
Vitamina B12	Vitamina C	Vitamina C
Magnesio	Vitamina D	Magnesio
	Vitamina E – diversi tocoferoli	Melatonina
	NAC o glutatione	Alpha-acido lipoico
		Glutammina
		Taurina
Sostegno biogenesi mitocondriale		
Eventualmente ferro e zolfo (in caso di carenza)		
PQQ	Attivazione Nrf2	
L-Arginina	Curcuma	Stabilizzazione membrana cellulare
Leucina	Estratto di tè verde	
Allenamento di resistenza	Resveratrolo	Vitamina E - diversi tocoferoli
Resveratrolo	OPC	L- Carnitina
Riduzione carboidrati		EPA e DHA
Digiuno intermittente	Aumento PGC1 α	Fosfolipidi
Crio-allenamento	Allenamento di resistenza	
	Riduzione carboidrati	

Tab. 2 Possibili interventi terapeutici per diverse indicazioni

Inoltre, il risultato della respirazione non mitocondriale fornisce un'indicazione del tipo di sollecitazione. Se la respirazione non mitocondriale è leggermente aumentata, si può sospettare la presenza di agenti patogeni intracellulari, infezioni da EBV e Borrelia e altri lipopolisaccaridi (LPS). Livelli significativamente elevati possono essere causati da infiammazioni croniche, malattie autoimmuni o addirittura da un intestino gocciolante.

Una perdita di protoni può essere causata da vari fattori. La causa principale, tuttavia, è il danneggiamento della membrana mitocondriale interna e/o dei complessi della catena respiratoria. Il ROS o RNA risultante può danneggiare i lipidi, le proteine e il DNA mitocondriale. Più raramente, l'aumento del trasporto del calcio o l'aumento dell'attività di disaccoppiamento delle proteine può anche portare ad un aumento della perdita di protoni (vedi Fig. 9).

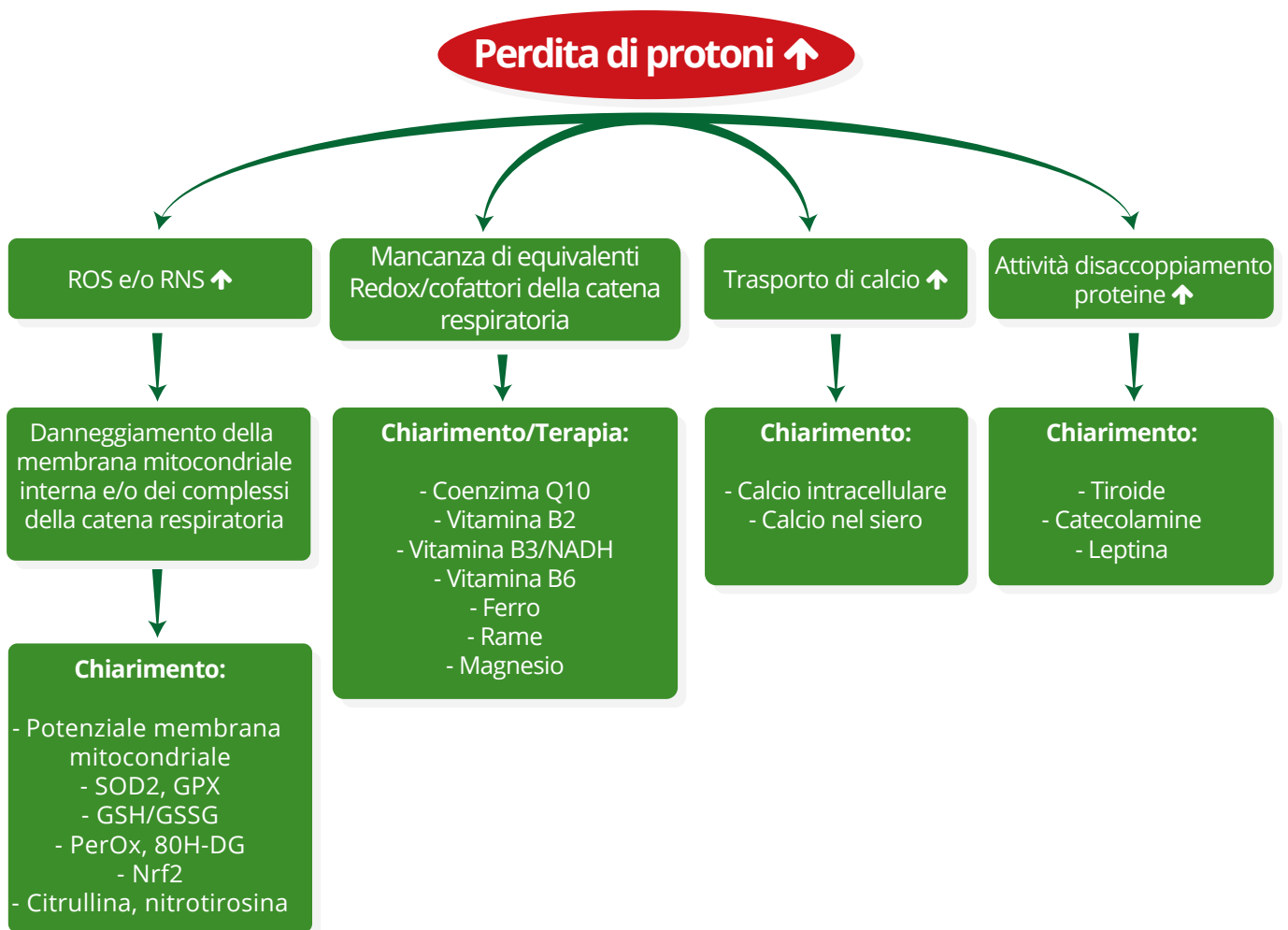


Fig. 9 Possibili cause di un'elevata perdita di protoni

Diagnostica mitocondriale – una panoramica:

P-NR Indice di salute bioenergetico BHI	EXP CPDA
P-NR Rapporto mtDNA/nDNA	EXP CPDA
P-NR PGC1 α	EXP CPDA
P-NR Nrf2	EXP CPDA
P-NR Rodanasi	EXP CPDA
E330 Attività mitocondriale (potenziale membrana)	EXP CPDA
E380 LDH e isoenzimi LDH	S

Analisi complementari

Stress nitrosativo

E350 Citrullina	2. MU
E340 Nitrotirosina	EXP EDTA
E400 Acido nitrofenilacetico	2. MU

Stress ossidativo

E240 Perossidazione lipidica (perOx)	S
E260 8-OH-desossiguanosina (8-OH-DG)	U
E230 Profilo metabolismo glutatione (GSH/GSSG)	EXP CPDA
E290 Glutazione perossidasi (GPX)	EDTA
E301 Superossido dismutasi 2 (SOD 2)	S
E255 Condizione dei tioli	S

Letteratura

Chacko, B. K. (2. May 2014). The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research. *Clinical Science*, S. 367-373.

Chacko, B. K. (24. Dec. 2015). The Bioenergetic Health Index is a sensitive measure of oxidative stress in human monocytes. *Redox Biology*, S. 43-50.

Chacko, B. K. (25. March 2013). Methods for defining distinct bioenergetic profiles in platelets, lymphocytes, monocytes, and neutrophils, and the oxidative burst from human blood. *Laboratory Investigation*, S. 690-700.

Rousset, S. e. (Feb. 2004). The Biology of Mitochondrial Uncoupling Proteins. *DIABETES*, S. 130-135.

Nguyen, T. e. (15. May 2009). The Nrf2-Antioxidant Response Element Signaling Pathway and Its Activation by Oxidative Stress. *Journal of biological chemistry*, S. 13291-13295.

Austin, S. e. (2012). PGC1a and mitochondrial metabolism – emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *Journal of Cell Science*, S. 4963-4971.

St-Pierre, J. e. (20. Oct 2006). Suppression of Reactive Oxygen Species and Neurodegeneration by the PGC-1 Transcriptional Coactivators. *Cell Press*, S. 397-408.

Guo, W. e. (1. Jul. 2010). DNA Extraction Procedures Meaningfully Influence qPCR-Based mtDNA Copy Number Determination. *Mitochondrion*, S. 261-265.

Bordo, D. e. (3. Jun. 2002). The rhodanese/Cdc25 phosphatase superfamily. *EMBO reports*, S. 741-746.

Gliubich, F. e. (30. Aug. 1996). Active Site Structural Features for Chemically Modified Forms of Rhodanese. *The Journal of biological chemistry*, S. 21054-21061.

Hildebrandt, T. e. (29. Apr. 2008). Three enzymatic activities catalyze the oxidation of sulfide to thiosulfate in mammalian and invertebrate mitochondria. *The FEBS journal*, S. 3352-3361.

Saremo lieti di rispondere a ulteriori domande, contattateci!

biovis' Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

info@biovis.de

Fonti iconografiche:

- © Mopic - stock.adobe.com
- © fotomek - stock.adobe.com
- © Wire_man - stock.adobe.com
- © L.Darin - stock.adobe.com
- © biovis' Diagnostik MVZ GmbH

biovis'

Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de