



LABOR DR. BAYER



Regulatorische T-Zellen und ihre Rolle bei Autoimmunerkrankungen und Krebs

Regulatorische T-Zellen und ihre Rolle bei Autoimmunerkrankungen und Krebs

Initiation und Regulation der adaptiven Immunantwort

Eine adaptive d.h. erlernte Immunantwort beginnt in der Regel damit, dass Proteinbestandteile, sogenannte Antigene, von bestimmten weißen Blutzellen als körperfremd erkannt werden. Diese weißen Blutzellen sind die T-Zellen, die in CD4 T-Helferzellen und CD8 zytotoxisch/suppressorische T-Zellen unterteilt werden. Sie erkennen die Antigene aber nicht lose, sondern als Komplex auf der Oberfläche von spezialisierten antigenpräsentierenden Zellen (APCs). Diese Antigene sind im Normalfall Bestandteile pathogener Mikroorganismen, d.h. Viren oder Bakterien, die von den antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen und zur Zelloberfläche transportiert wurden, wo sie von den T-Zellen als fremd erkannt werden (*Abbildung 1*).

Dadurch kommt es zu einer Aktivierung der T-Zelle. Diese beginnt sich stark zu teilen, so dass eine Vielzahl von Klonen derselben T-Zelle entstehen können (klonale Expansion), welche dann die weiteren Komponenten des adaptiven Immunsystems aktivieren können. Dazu zählen u. a. die B-Zellen, die dann Anti-

körper gegen die Erreger bilden, sowie Makrophagen und zytotoxische NK-Zellen, die infizierte Zellen abtöten und somit die Ausbreitung der Erreger im Körper verhindern (*Abbildung 1*).

Auf der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zellen werden aber nicht nur Bestandteile pathogener Mikroorganismen präsentiert, sondern auch körpereigene Selbstantigene, die im Normalfall keine Immunreaktion auslösen sollten. Gerät dieses System außer Kontrolle mit der Folge, dass harmlose körpereigene Bestandteile von T-Zellen plötzlich als körperfremd erkannt werden, kommt es zu Autoimmunerkrankungen (*Abbildung 2*). Aber auch für diesen Fall hält das Immunsystem einen weiteren natürlichen Schutzmechanismus bereit: Die regulatorischen T-Zellen (Tregs)!

Die regulatorischen T-Zellen sind eine Untergruppe der CD4 T-Helferzellen, die andere T-Zellen über direkte Zell-Zell-Kontakte sowie über Botenstoffe inaktivieren können und damit Autoimmunreaktionen effektiv unterdrücken¹.

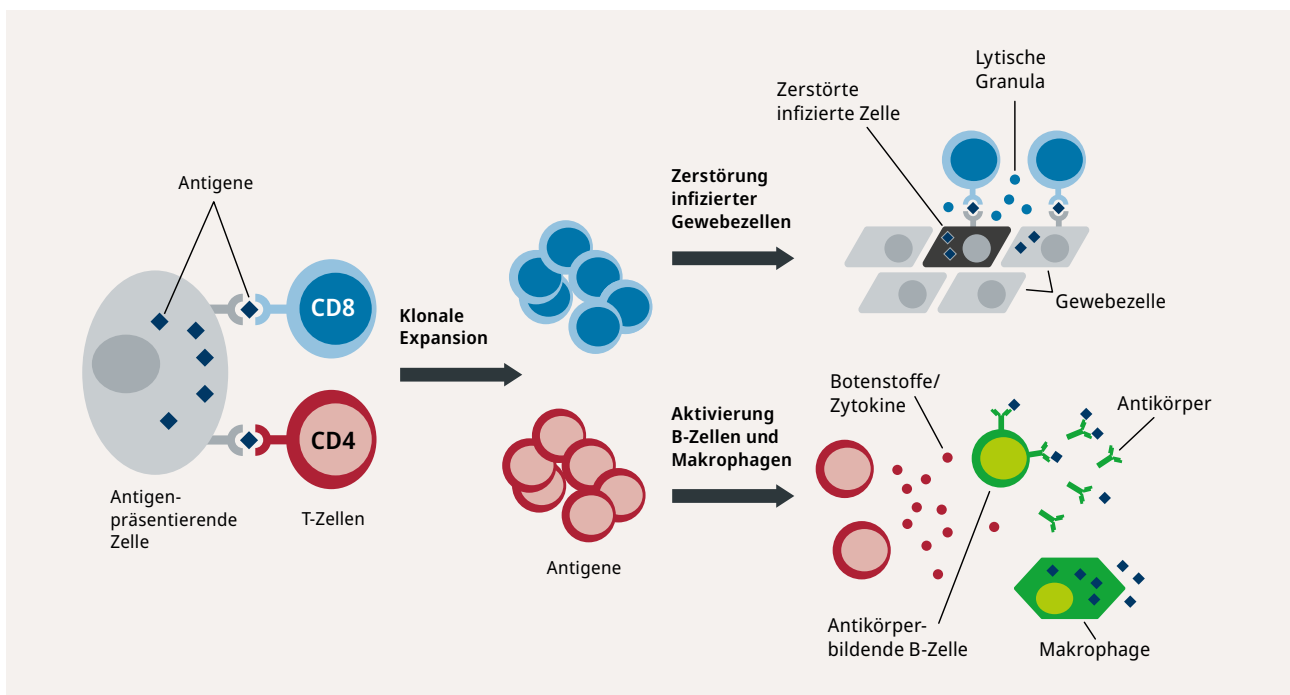


Abbildung 1: Aktivierung des adaptiven Immunsystems

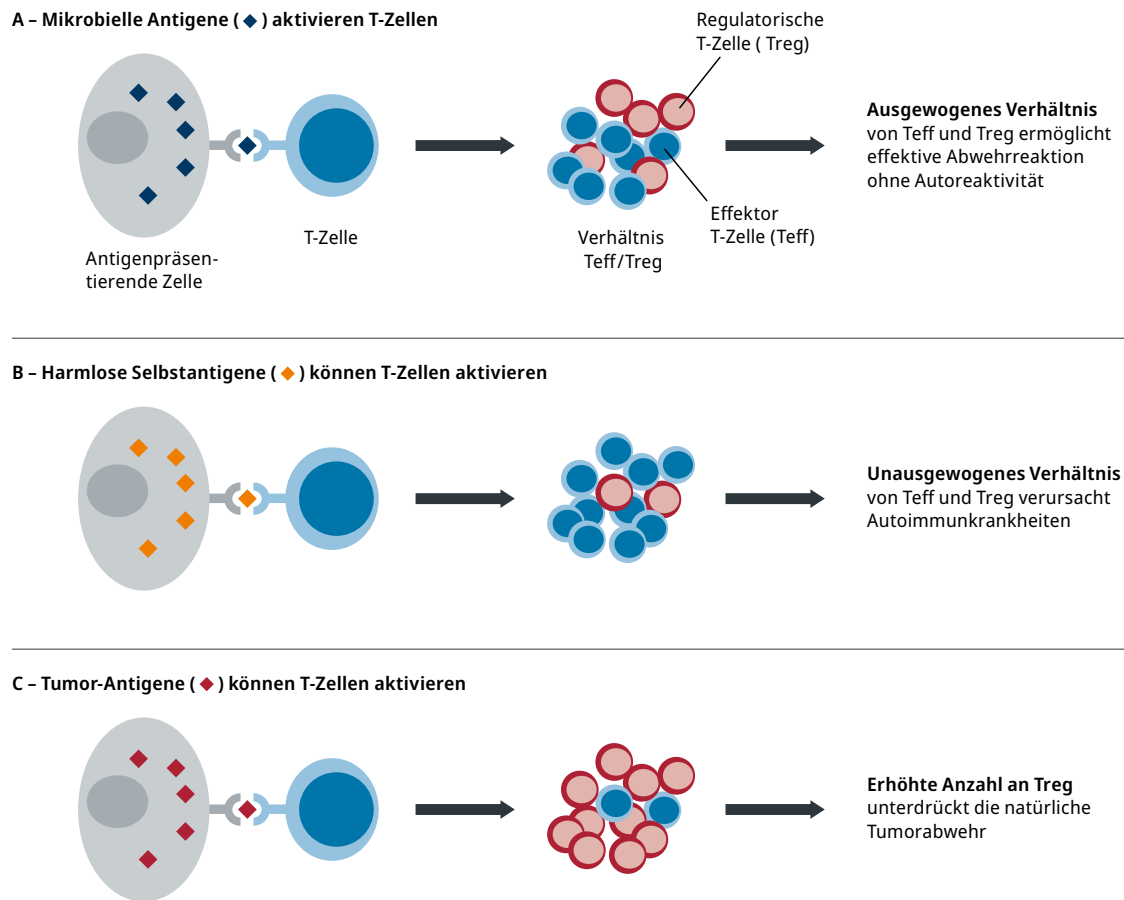


Abbildung 2: T-Zell Aktivierung durch A) mikrobielle Antigene, B) Selbstantigene und C) Tumor-Antigene

Während diese Fähigkeit bei der Verhinderung von Autoimmunreaktionen von Vorteil ist, kann sie bei Krebserkrankungen die körpereigene Immunantwort gegen einen Tumor schwächen. Denn nicht nur pathogene Mikroorganismen oder Selbstantigene sind in der Lage das adaptive Immunsystem zu aktivieren, sondern auch Proteinbestandteile von Tumoren, sogenannte Tumorantigene (Abbildung 2). Da Tumorgewebe automatisch körpereigenes Gewebe ist, erfüllen auch hier die regulatorischen T-Zellen ihre natürliche Schutzfunktion vor Autoimmunantworten, was allerdings für die Bekämpfung des Tumors eher kontraproduktiv ist².



Regulatorische T-Zellen kontrollieren einerseits eine überschießende Immunreaktion gegen körpereigene Antigene während sie andererseits positive zytotoxische Immunantworten gegen Tumorzellen, die ja auch körpereigenes Gewebe darstellen, nicht unterdrücken sollen.

Kontrolle der adaptiven Immunabwehr durch regulatorische T-Zellen

Regulatorische T-Zellen sind für ein gesundes Immunsystem deshalb so wichtig, weil bei der Reifung von T-Zellen die generelle Gefahr einer potenziellen Selbstreaktivität gegen körpereigene Zellen besteht. Deshalb werden T-Zellen normalerweise während ihrer Reifung im Thymus selektioniert und selbstreaktive T-Zellen ausgemustert. Trotz dieser Selektion bei der T-Zell-Reifung bleibt ein Teil an reifen potenziell selbstreaktiven T-Zellen erhalten, der konstant durch Tregs kontrolliert bzw. inhibiert werden muss, um Autoimmunreaktionen zu verhindern³.

Regulatorische T-Zellen modulieren die verschiedensten Komponenten sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems. Dazu müssen sie in eine räumliche Nähe zu den Effektorzellen kommen und aus der Blutbahn in entzündete Gewebe emigrieren.

Regulatorische T-Zellen hemmen T-Effektorzellen einerseits über Zell-Zell-Kontakte mit Hilfe von oberflächengebundenen Rezeptoren, andererseits über ausgeschüttete Botenstoffe, den sogenannten Zytokinen⁴ (Abbildung 3).

Die zwei wichtigsten Komponenten der regulatorischen T-Zellen sind:

1. Der oberflächengebundene Rezeptor CTLA-4 (engl. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)
2. Die ausgeschütteten Zytokine Interleukin 10 (IL-10) und TGF- β (engl. Transforminggrowthfactor β)

Über den oberflächengebundenen inhibitorisch wirkenden Rezeptor CTLA-4 binden regulatorische T-Zellen direkt an antigenpräsentierende Zellen und inhibieren dadurch die Antigenpräsentation gegenüber Effektor-T-Zellen^{4,5}.

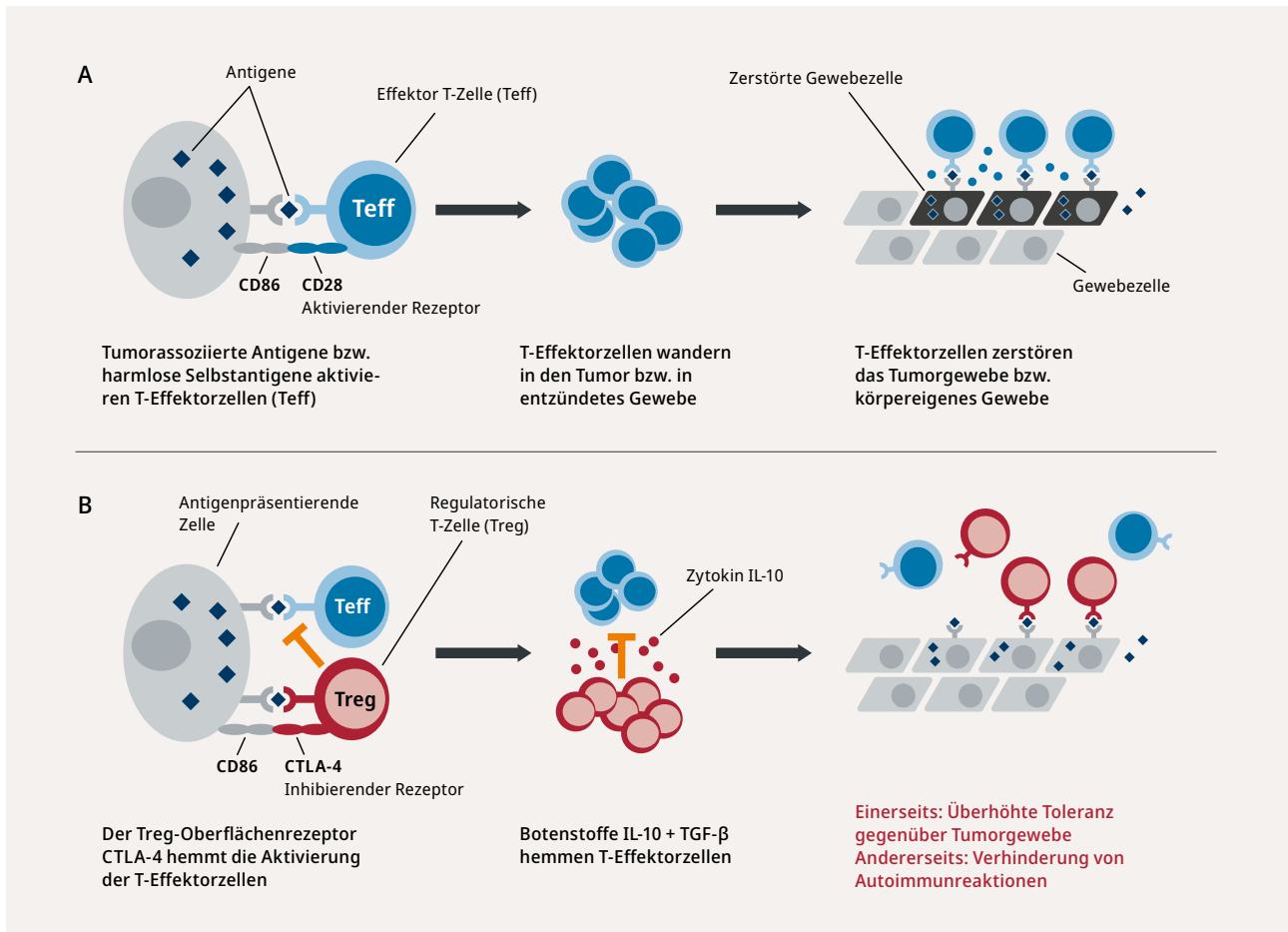


Abbildung 3: Wirkung regulatorischer T-Zellen bei Autoimmunreaktionen und Krebs

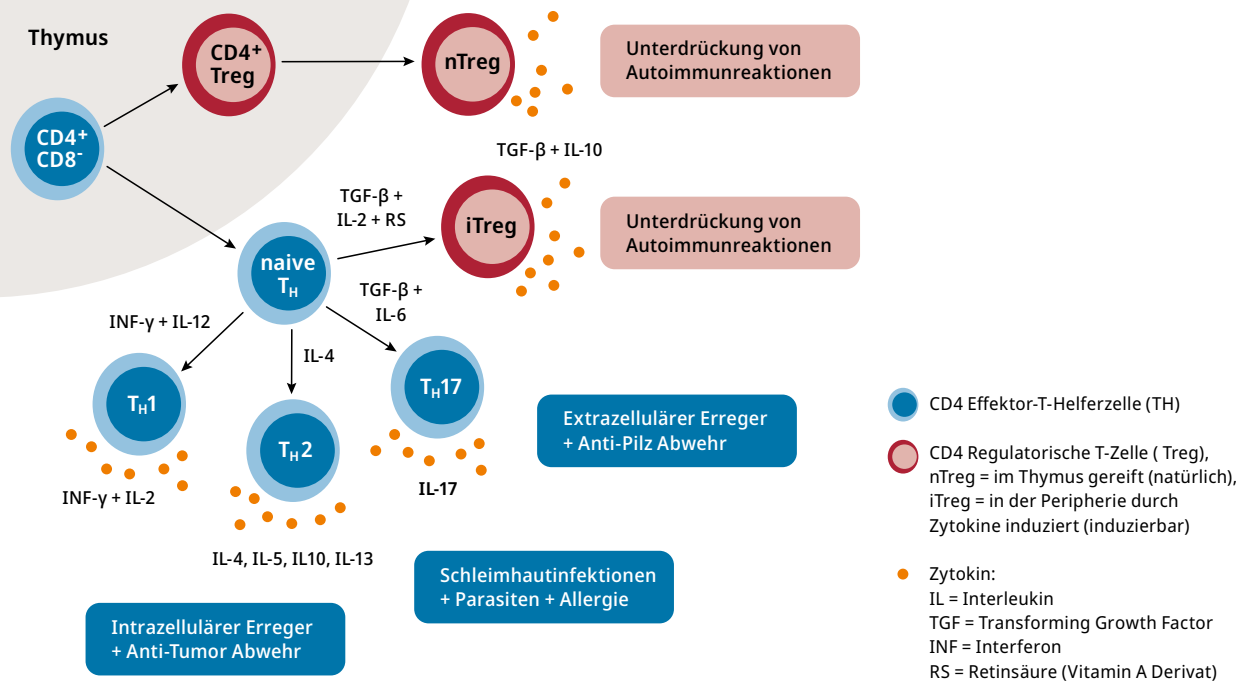


Abbildung 4: Regulation adaptiver Immunantworten durch T-Helferzellsubtypen

Dabei werden die antigenpräsentierenden Zellen zusätzlich dazu angeregt das immunsuppressive Protein IDO (Indoleamin-2,3-Dioxygenase) zu bilden. Die Bildung des Botenstoffs IL-10 ist bei der Hemmung der Immunantwort dabei mindestens genauso wichtig, denn Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass regulatorische T-Zellen, die kein IL-10 bilden können, unterschiedlichste Autoimmunerkrankungen, wie Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa, auslösen können⁶.

Im Grunde werden bei jeder Immunantwort nicht nur Effektor-T- und B-Zellen gebildet und an den Entzündungsherd gelotst, sondern immer auch regulatorische T-Zellen, die eine überschießende Immunantwort eindämmen.

Je nach Pathogen werden durch unterschiedliche Zytokinsekretion verschiedene T-Helferzellsubtypen induziert. Durch intrazelluläre Erreger kommt es verstärkt zur Freisetzung von INF- γ und IL-12 und damit zur Bildung von TH1-Zellen, die das Immunsystem dazu anregen intrazelluläre Erreger zu bekämpfen. Schleimhautpathogene und Parasiten führen in der Regel zur Bildung von IL-4, wodurch verstärkt TH2-Zellen gebildet werden, die wiederum B-Zellen zur Antikörperproduktion anregen. Extrazelluläre Bakterien und Pilze induzieren dagegen die Bildung von TGF- β und IL-6, wodurch verstärkt IL-17-bildende TH17-Zellen gebildet werden (Abbildung 4).

Regulatorische T-Zellen sind an der Regulation aller dieser unterschiedlichen adaptiven Antworten beteiligt. Diese werden einerseits bereits bei der T-Zell Reifung im Thymus gebildet (natürliche Tregs bzw. nTregs), können aber auch wie die anderen Helferzellsubtypen in der Peripherie durch die Einwirkung von Zytokinen aus naiven T-Helferzellen gebildet werden (induzierte Tregs bzw. iTreg). Die Bildung der regulatorischen T-Zellen wird dabei durch gleichzeitige Einwirkung von TGF- β , IL-2 und dem Vitamin A-Derivat Retinsäure induziert.

Bei Immunantworten ist eine Balance zwischen den Effektorzellen des adaptiven Immunsystems und den regulatorischen T-Zellen von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung einer natürlichen Toleranz bei gleichzeitiger effektiver Abwehr von Krankheiten. Überwiegen die Tregs, kann eine effektive Abwehr unterdrückt werden, sind es andererseits zu wenige, können Autoimmunreaktionen entstehen.



Bei der Stimulation einer adaptiven Immunantwort werden gleichzeitig die regulatorischen T-zellen aktiviert, damit eine überschießende Immunantwort verhindert wird.

Darstellung der regulatorischen T-Zellen im Laborbefund

Daher ist insbesondere das anteilmäßige Verhältnis zwischen CD4 T-Effektorzellen und den regulatorischen CD4 T-Zellen ein hilfreicher Parameter in der Diagnostik von Autoimmunerkrankungen und ein wichtiger Parameter bei der Beurteilung des Krankheits- bzw. Therapieverlaufs bei Tumorerkrankungen^{2,3} (Abbildung 5). Dieses Verhältnis, welches typischerweise zwischen 5–10% liegt, lässt sich mit Hilfe der Durchflusszytometrie quantitativ bestimmen. Einer der wichtigsten Marker für die Bestimmung der regulatorischen T-Zellen ist das Oberflächenmolekül CD25, das Bestandteil des Rezeptors für den Botenstoff IL-2 ist. Dieses IL-2, das als Wachstumsfaktor für das Überleben der regulatorischen T-Zellen unentbehrlich ist, wird verstärkt von aktivierten T-Effektorzellen während einer adaptiven

Immunreaktion gebildet. Die T-Effektorzellen stimulieren also regulatorische T-Zellen und damit indirekt ihre eigene Unterdrückung und verhindern damit überschießende Immunreaktionen. Da aber auch aktivierte Effektor-T-Zellen selbst in bestimmten Situationen diesen CD25-Wachstumsfaktorrezeptor tragen, sind weitere Unterscheidungskriterien unerlässlich. Ein weiteres dieser Unterscheidungsmerkmale ist der Oberflächenmarker CD127, der auf regulatorischen T-Zellen nur in sehr geringer Konzentration vorhanden ist³.

Untersuchung	Ergebnis relativ	Einheit	Referenzbereich	Ergebnis absolut	Einheit	Referenzbereich
Zelluläres Immunprofil						
Weisses Blutbild						
Leukozyten				7.80	x10 ³ /µl	4.0 - 8.8
Lymphozyten	22.9	%	20 - 39	1786	Z./µl	1032 - 2430
Monozyten	6.3	%	4.7 - 10	491	Z./µl	240 - 665
Granulozyten	70.9		52.0 - 72.0	5530▲	Z./µl	2480 - 5292
T-Zell-Populationen						
T-Zellen (CD3+)	78.6	%	60 - 81	1404	Z./µl	788 - 1758
Akt. T-Zellen,früh (CD3+,CD69+)	2.1	%v. CD3	< 6.3	29	Z./µl	< 94
Akt. T-Zellen, spät (CD3+,HLADR+)	17.4▲	%	< 16.1	311▲	Z./µl	< 290
T-Helferzellen (CD3+,CD4+)	45.2	%	35.0 - 59.2	807	Z./µl	493 - 1219
Zytotox./suppr. CD8-T-Zellen (CD3+,CD8+)	30.6	%	19 - 43	547	Z./µl	254 - 806
CD4/CD8-Ratio	1.48		1.1 - 3.1			
Naive Helferzellen (CD4+,CD45RA+)	38.2	%v. CD4	24.2 - 61.6	308	Z./µl	140 - 644
Memory-T-Helferzellen (CD4+,CD45RA-)	61.8	%v. CD4	38.4 - 75.8	499	Z./µl	281 - 677
Memory/Naive-Ratio	1.62		0.6 - 3.1			
Regulat. T-Zellen(CD4+,CD25+,CD127lo)	10.4▲	%v. CD4	5.0 - 9.7	84	Z./µl	34 - 89
Thymusreserve (CD4+,CD45RA+,CD31+)	69.5	%v. naive	> 46.0			
Zytotox. CD8-T-Zellen (CD28+)	41.8▼		49.6 - 100	228	Z./µl	185 - 416
Suppr. CD8-T-Zellen (CD28-)	58.2▲	%v. CD8	< 50.4	318▲	Z./µl	21 - 287
CD8z/CD8s-Ratio	0.72▼		1.0 - 12.3			
B-Zell-Populationen						
B-Zellen (CD19+)	10.1	%	6 - 17	180	Z./µl	93 - 331
Killerzellen						
NKT/non-MHC-CTL(CD3+,CD16/CD56+)	11.3▲	%	2 - 11	202▲	Z./µl	29 - 195
NK-Zellen (CD3-,CD16/56+)	10.7	%	6 - 21	191	Z./µl	100 - 375

Abbildung 5: Darstellung der regulatorischen T-Zellen im zellulären Immunprofil als Anteil der CD4 T-Zellen

Die Rolle von regulatorischen T-Zellen bei Krebserkrankungen

Nicht nur pathogene Mikroorganismen können eine adaptive Immunantwort auslösen, indem sie Erregerbestandteile auf der Zelloberfläche infizierter Zellen den T-Zellen präsentieren. Auch Tumorzellen können auf ihrer Oberfläche sogenannte Tumor-assoziierte Antigene den T-Zellen präsentieren und somit eine körpereigene Abwehrreaktion gegen den Tumor einleiten² (Abbildung 3).

Deshalb kommt es in der Regel auch bei Tumorerkrankungen zu einer Einwanderung von T-Zellen in das Tumorgewebe. Diese sogenannten Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (kurz TILs) sind Teil eben dieser körpereigenen Abwehr gegen maligne Zellen, weshalb man anfänglich annahm, dass sich mit steigender Anzahl an einwandernden T-Zellen auch die Immunantwort gegen den Tumor und somit auch die Prognose verbessert.

Es zeigte sich jedoch, dass diese einwandernden T-Zellen nicht nur zur Tumorabwehr befähigte Effektorzellen sind, sondern auch unterschiedliche Anteile von regulatorischen T-Zellen beinhalten, welche die potenzielle Tumorabwehrfunktion der Effektorzellen unterdrücken².

Daher ist bei der Beurteilung des Krankheits- bzw. Therapieverlaufs von Tumorerkrankungen das anteilmäßige Verhältnis zwischen T-Effektorzellen und regulatorischen T-Zellen wichtig. Im Zuge von Tumorerkrankungen kann sich die Anzahl von regulatorischen T-Zellen, die typischerweise 5–10% der T-Helferzellen im peripheren Blut ausmacht, deutlich erhöhen. So können die regulatorischen T-Zellen im Tumorgewebe und Blut von Tumorpatienten bis auf einen Anteil von 20–30% ansteigen, was dann in der Regel mit einer gesteigerten Unterdrückung der T-Zellabwehr gegen den Tumor einhergeht².

Neue Strategien in der Tumorthherapie

Momentan werden vielversprechende Therapiekonzepte in der Krebsmedizin entwickelt, die darauf abzielen, die körpereigene Abwehr gegen den Tumor zu reaktivieren bzw. verstärkt zu aktivieren. Diese Therapiekonzepte werden unter dem Oberbegriff der Krebsimmuntherapie zusammengefasst⁷.

Ein Ansatz ist die therapeutische Impfung mit Tumor-assoziierten Antigenen. Dabei werden z. B. kurze Peptidbestandteile, die verstärkt auf bestimmten Tumorarten vorkommen injiziert mit dem Ziel die T-Zellen gegen diese malignen Zellstrukturen zu aktivieren. Obwohl viele dieser therapeutischen Impfstoffe zurzeit noch in fortgeschrittenen klinischen Studien erprobt werden, gibt es auch einige Präparate, die bereits eine Zulassung erlangt haben.

Ein anderer Therapieansatz beruht auf einer direkten Inaktivierung der regulatorischen T-Zellen mit Hilfe von therapeutischen Antikörpern, die gegen das Oberflächenmolekül CTLA-4 gerichtet sind. Regulatorische T-Zellen hemmen effektive Immunantworten gegen Tumorantigene hauptsächlich über direkte Zell-Zell-Kontakte mit antigenpräsentierenden Zellen. Hier spielt das inhibitorisch wirkende Oberflächenmolekül CTLA-4 eine entscheidende Rolle. Die therapeutischen Antikörper binden direkt an diese Oberflächenmoleküle und inaktivieren dadurch die Funktion der regulatorischen T-Zellen. Dadurch soll die körpereigene Abwehr gegen den Tumor reaktiviert werden⁷.

Durch die Inaktivierung der regulatorischen T-Zellen können allerdings konsequenterweise Nebenwirkungen in Form von Autoimmunreaktionen auftreten. Dennoch scheint der positive Nutzen von therapeutischen Antikörpern, die regulatorische T-Zellen inaktivieren, zu überwiegen. Deshalb wird zur Zeit der Nutzen einer Vielzahl weiterer immunmodulierender therapeutischer Antikörper in klinischen Studien untersucht, die körpereigene, gegen den Tumor gerichtete Immunantworten aktivieren sollen. Diese therapeutischen Antikörper werden unter dem Oberbegriff der Immun-Checkpoint-Inhibitoren zusammengefasst⁷.

Komplementäre Therapien auf der Basis von pflanzlichen Immunmodulatoren ergänzen die Therapiemöglichkeiten im Zusammenhang mit Krebserkrankungen. Die Therapie mit Immunstimulantien unterstützt vor allem die T- und NK-Zellen bei deren zytotoxischen Wirkung auf die Tumorzellen. Auch unter dieser Therapieform sollten die regulatorischen T-Zellen im Auge behalten werden, denn eine Vermehrung dieser Zellen durch die Therapie kann der zytotoxischen Aktivität entgegenwirken und den Therapieerfolg verhindern.

Regulatorische T-Zellen spielen in der Tumorthherapie eine wichtige Rolle. Sie können das Ziel der Therapie sein oder wichtige diagnostische Hinweise liefern.

Die Rolle von regulatorischen T-Zellen bei Autoimmunerkrankungen

Nicht minder bedeutend ist die Rolle von regulatorischen T-Zellen im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen. Dies wird anhand von genetischen Erkrankungen deutlich, bei denen die Funktion oder Bildung der regulatorischen T-Zellen gestört ist⁴.

Nicht nur bei Mäusen führt der Verlust an regulatorischen T-Zellen zu einer Vielzahl verschiedener Autoimmunerkrankungen wie Autoimmungastritis, Thyroiditis, Diabetes und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Auch Menschen, die an der seltenen genetischen Erkrankung IPEX (engl. Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-lined syndrome) leiden und keine funktionsfähigen regulatorischen T-Zellen haben, entwickeln ein breites Spektrum an Autoimmunerkrankungen und sterben ohne Knochenmarktransplantation bereits in jungen Jahren⁸.

Das Auftreten bestimmter Genvarianten (sogenannter Polymorphismen), die an der Regulation von regulatorischen T-Zellen beteiligt sind wie im IL-2-Gen, CTLA4-Gen und CD25-Gen, können signifikant zu einer erhöhten Prädisposition gegenüber Autoimmunerkrankungen beitragen. So zeigen Individuen mit bestimmten Polymorphismen im CD25-Gen eine erhöhte Prädisposition für Typ-1-Diabetes. Ein weiterer Polymorphismus im CTLA-4-Gen zeigte ausschließlich bei weiblichen Individuen einen Zusammenhang mit einer erhöhten Prädisposition gegenüber Rheumatoider Arthritis⁹.

Allerdings können Funktionsstörungen der regulatorischen T-Zellen nicht nur bei genetisch vorgeprägten Individuen, sondern auch spontan auftreten. Solche Funktionsstörungen stehen mit einer ganzen Reihe von Autoimmunerkrankungen im Zusammenhang, darunter Typ-1-Diabetes, Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Psoriasis. Bei diesen Erkrankungen konnten unter anderem Abweichungen in der Anzahl der regulatorischen T-Zellen, aber auch funktionelle Defekte nachgewiesen werden³.

Zusammenfassend ist bei Autoimmunerkrankungen die Anzahl an regulatorischen T-Zellen im Blut nicht automatisch vermindert. So werden in Abhängigkeit des klinischen Krankheitsbildes unter Umständen auch erhöhte Anteile an regulatorischen T-Zellen im Blut detektiert. Dies kann darauf hinweisen, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt aufgrund einer Autoimmunreaktion eine erhöhte Notwendigkeit zur Unterdrückung eben dieser Immunreaktion durch regulatorische T-Zellen besteht. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit, weshalb dieser Parameter immer im Zusammenhang eines umfassenden Immunprofils bzw. in Kombination mit anderen Entzündungsmarkern wie dem C-reaktiven Protein (CRP) interpretiert werden sollte.

Die Darstellung des Anteils regulatorischer T-Zellen und anderer Lymphozytensubpopulationen im Rahmen von zellulären Immunprofilen liefert einen wichtigen Beitrag, nicht nur bei der Diagnose sondern auch bei der Prognose und Therapieverlaufskontrolle von Tumor- und Autoimmunerkrankungen (*Abbildung 5*).

Referenzen

1. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008; 133:775–87.
2. Oleinika K, Nibbs RJ, Graham GJ, Fraser AR. Suppression, subversion and escape: the role of regulatory T cells in cancer progression. *Clin Exp Immunol* 2012; 171:36–45.
3. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+) CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2010; 10:849–59.
4. Campbell DJ, Koch MA. Phenotypical and functional specialization of FOXP3+ regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2011; 11:119–30.
5. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 2008; 322:271–5.
6. Asseman C, Mauze S, Leach MW, Coffman RL, Powrie F. An essential role for interleukin 10 in the function of regulatory T cells that inhibit intestinal inflammation. *J Exp Med* 1999; 190:995–1004.
7. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12:252–64.
8. Ochs HD, Gambineri E, Torgerson TR. IPEX, FOXP3 and regulatory T-cells: a model for autoimmunity. *Immunol Res* 2007; 38:112–21.
9. Consortium TWTC. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447:661–78.

Impressum

Autoren

Dr. Nicolas Lützner

Verantwortlich

Dr. Christoph Milczynski

Ansprechpartnerin

Annette Mahler
annette.mahler@synlab.com

Herausgeber

LABOR DR. BAYER
Kompetenzzentrum für komplementär-
medizinische Diagnostik der SYNLAB
MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH

Nikolaus-Otto-Straße 6
D-70771 Leinfelden-Echterdingen

Telefon +49 711 164 18-0
Telefax +49 711 164 18-18
info@labor-bayer.de
www.labor-bayer.de

© 2022 SYNLAB Holding Deutschland GmbH

Bildnachweise

Titelseite: ©SciePro/stock.adobe.com

Gestaltung und Satz

Himbeerrot GmbH, Ludwigsburg

Labor Dr. Bayer – Ihr Speziallabor für Diagnostik in der Naturheilkunde und Präventivmedizin

Weiterführende Fachinformationen & Publikationen:

- Allergiediagnostik
- Aminosäuren
- Fettsäuren
- Hormone/Neurotransmitter
- Immundiagnostik
- Infektionsdiagnostik
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Mineralstoffe und Spurenelemente
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- Nutrigenomik
- Oxidativer/nitrosativer Stress
- Säure-Basen-Haushalt
- Schwermetalle
- Speicheldiagnostik
- Stuhldiagnostik
- Vitamine

**Rufen Sie uns an oder schreiben Sie uns,
wir beraten Sie gern.**

**Telefon +49 711 164 18-0
info@labor-bayer.de**

LABOR DR. BAYER
Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik
der SYNLAB MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH
Nikolaus-Otto-Straße 6
D-70771 Leinfelden-Echterdingen