

Kynurenin und Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) – immunologische Marker und Akteure

Autoren

Berthold Hocher¹, Karl-Heinz Kellner²

Institut

- 1 Institut für Ernährungswissenschaft, Universität Potsdam, Nuthetal; Institut für Laboratoriumsmedizin Berlin, IFLB, Berlin; Department of Basic Medicine, Jinan University, Guangzhou, China
- 2 Neuroimmun GmbH, Karlsruhe

Schlüsselwörter

Kynurenin, Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), Tryptophan, Immunsystem, Viruserkrankungen, Krebs, Kurkumin, Sport

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-105765>
 OM – Zs. f. Orthomol. Med. 2017; 15: 24–29
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 1611-5562

ZUSAMMENFASSUNG

Die für die Gesundheit essenzielle Immunbalance wird maßgeblich durch die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) gesteuert. Hohe Aktivität der IDO und damit einhergehende hohe Kynureninspiegel blockieren das Immunsystem und ziehen schlechte Prognosen bei Infektionen, Krebs u. a. Erkrankungen nach sich. Die IDO-Aktivität kann durch Sport und Naturstoffe wie Kurkumin gesenkt werden.

Der menschliche Organismus ist stetig einer Vielzahl von immunologischen Reizen ausgesetzt, auf die er mit einer adäquaten Antwort reagieren muss. Für eine erfolgreiche Verteidigung muss dabei die Balance zwischen Aktivität und Überreaktion des Immunsystems gefunden werden. Eine zu geringe Aktivität des Immunsystems lässt eingedrungene Krankheitserreger oder entstandene maligne Zellen gewähren. Eine Überreaktion des Immunsystems führt zu Autoimmunreaktionen.

Wichtige Regulatoren der Immunbalance sind Produkte des Kynureninstoffwechsels, das Leitenzym, die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), und ihr prominentester Vertreter, das Kynurenin.

Biochemische Grundlagen

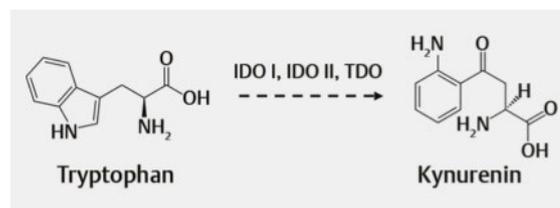
In der Regulation des Immunsystems spielt der Tryptophanmetabolismus entlang des Kynurenin-Stoffwechselweges eine essenzielle Rolle. Über diesen Stoffwechselweg werden ca. 95 % des aufgenommenen Tryptophans abgebaut [1]. Die geschwindigkeitsbestimmenden Enzyme des Kynurenin-Stoffwechselweges sind die sog. Indolamin-2,3-Dioxygenasen mit den Isoformen 1 und 2 und die Tryptophan-2,3-Dioxygenase. Die Enzyme katalysieren den Abbau von Tryptophan zum instabilen N'-Formylkynurenin, aus welchem sich schließlich Kynurenin bildet (► **Abb. 1**).

Die für eine Vermeidung von Immunüberreaktionen wichtige IDO 1 ist dabei in allen mit der Außenwelt in Kontakt kommenden Geweben und Immunzellen bildenden Geweben präsent und spielt v. a. in Immunzellen

wie Makrophagen sowie dendritischen Zellen eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Immunität. Die IDO-1-Bildung wird dabei durch eine Reihe von Faktoren, wie Lipopolysacchariden [2], inflammatorischen Zytokinen (Inf- α [3], Inf- γ [4]) oder Tumornekrosefaktoren (TNF- α) [5] unter Mitwirkung der entsprechenden Rezeptoren induziert (► **Abb. 2**). Sie kann jedoch auch über den sog. Arylhydrocarbonrezeptor (AHR) durch Gifte [6] oder in einer positiven Rückkopplung durch Produkte des Kynureninmetabolismus angeregt werden [7].

Bemerkenswert ist der Einfluss des Kynurenins auf toxische T-Zellen oder Killerzellen.

- Die bei der IDO-Aktivierung in Immunzellen vorherrschende Tryptophandepletion induziert über den sog. „stress response kinase general control non-derepressible 2“-Weg (GCN2) einen „G1 T cell arrest“ mit mangelnder Vermehrung bzw. Apoptose von Killerzellen [8–10].
- Über die AHR-Kynurenin-Interaktion wird die Vitalität von toxischen T-Zellen, regulatorischen T-Zellen (T_{Reg}) und antigenpräsentierenden Zellen (APCs) des



► **Abb. 1** 95 % des im Serum frei vorliegenden Tryptophans werden in Kynurenin umgewandelt.

adaptiven Immunsystems beeinflusst. Eine hohe IDO-Aktivität und ein damit einhergehender hoher Kynureninspiegel verschieben dabei die Immunbalance zu mehr T_{Reg} und weniger zytotoxischen T-Zellen und somit in Richtung Immuntoleranz [11, 12] (► **Abb. 3**).

Bemerkenswert ist dabei, dass das Hauptprodukt des IDO-Stoffwechselweges Kynurenin ein Ligand des Arylhydrocarbonrezeptors ist, über diesen die Immunantwort moduliert [13] und die IDO-Herstellung selbst positiv beeinflusst [14].

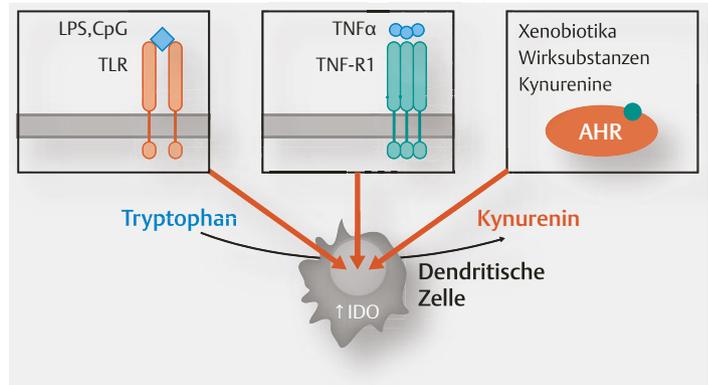
Hierdurch kann es nach einer Induktion der IDO 1 zu einem regelrechten Teufelskreis kommen:

- Durch diverse Induktoren wird IDO 1 in Immunzellen (dendritische Zellen und Makrophagen) aktiviert.
- Immunzellen bilden stetig Kynurenin, das in einem positiven Feedback dessen eigene Produktion unterstützt.
- Durch die Wirkung von Kynurenin am AHR kommt es zu einer Dysbalance zwischen T_{Reg} und Killerzellen (► **Abb. 4**).

Es stellt sich eine Dysbalance des Immunsystems ein, die durch hohe Kynureninspiegel bei niedrigen Tryptophanspiegeln charakterisiert ist und sich selbst erhalten kann, mit negativen Auswirkungen auf die Gesundheit. Nachfolgend soll anhand von 2 Krankheitsbildern die klinische Bedeutung dieser Dysbalance unterstrichen werden.

Immuntoleranz und Infektionen

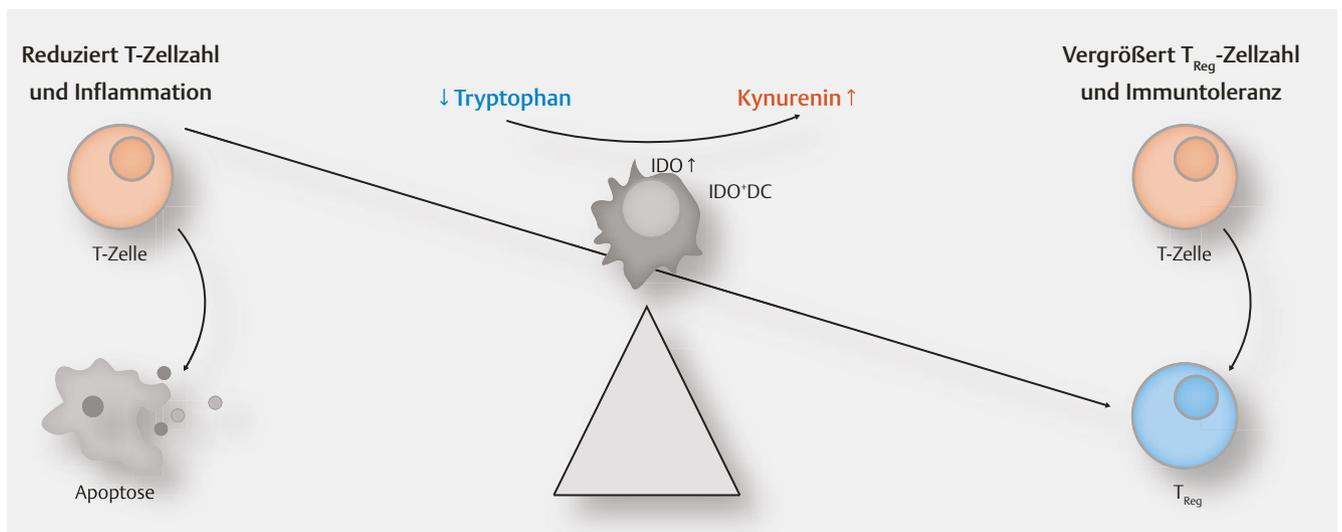
Viren, Bakterien und Pilze können die unangenehme Eigenschaft haben, dass sie sich über einen längeren Zeitraum (Monate bis Jahre) im Wirtsorganismus zurückziehen können, ohne dass sie entscheidend vom



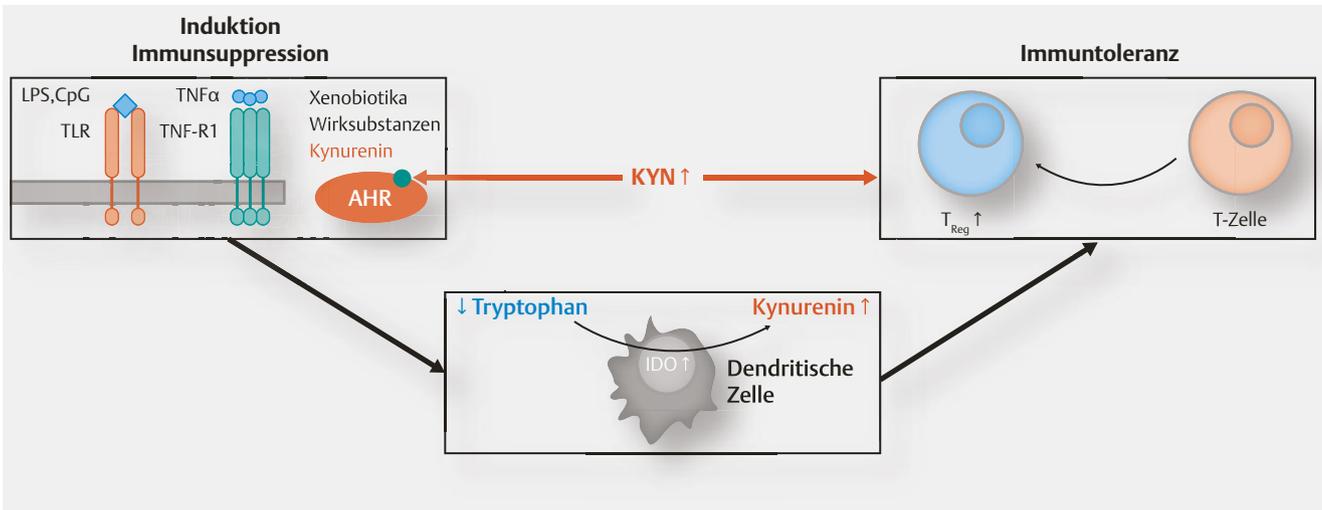
► **Abb. 2** Aktivierung der IDO 1 durch Lipopolysaccharide, inflammatorische Zytokine, Tumornekrosefaktor, Umweltgifte oder natürliche Wirksubstanzen in einer dendritischen Zelle.

Immunsystem attackiert werden. Man spricht hier von einer latenten Infektion. Die Krankheit heilt nicht richtig aus.

Hier scheint das Kynurenin eine entscheidende Rolle zu spielen. Bei einer normal verlaufenden Infektion wird zunächst der pro-inflammatorische Zweig des Immunsystems angeregt. Um ein Überschießen des Immunsystems zu vermeiden, wird mit der Aktivierung des Kynureninstoffwechselweges jedoch gleichzeitig eine Immunbremse aktiviert. Hierdurch kommt es zu einer Feinabstimmung von pro- und anti-inflammatorischen Faktoren wie des Kynurenins und einem Ausbalancieren des Immunsystems. Nach dem Infekt kehren pro-inflammatorische und anti-inflammatorische Faktoren (Immunblock) wieder zu ursprünglichen Spiegeln zurück. Bei einem Aufrechterhalten des Immunblocks ist dies nicht der Fall. Hier bleiben IDO-Aktivität und der Kynureninspiegel hoch. Der Immunblock bleibt eingeschaltet (► **Abb. 5**).



► **Abb. 3** Veränderung der Kynureninstoffwechselweg-induzierten Immunbalance auf zellulärer Ebene.



► **Abb. 4** Autologe Aufrechterhaltung eines Immundefizits durch Kynurenin in einem positiven Loop. Hohe Kynureninspiegel induzieren dabei die IDO-Synthese (links) und verstärken die Bildung von T_{Reg} (rechts).

Bleibt die IDO-Aktivität jedoch hoch, so werden Infektionen nicht effektiv bekämpft.

Bereits seit 1991 wird die Bedeutung des IDO-Stoffwechsels bei HIV diskutiert. Infolge der HIV-Infektion steigen die IDO-Aktivität und der Kynureninspiegel an [16–18]. Gleichzeitig wurde nachgewiesen, dass bei Patienten mit hohen Kynureninspiegeln die Anzahl der Killerzellen reduziert ist. Dies verschlechtert die Überlebenschance der Patienten [19].

In Analogie hierzu wurde jüngst auch herausgefunden, dass bei anderen Viruserkrankungen, wie Cytomegalie, Eppstein-Barr, HBV und HBC oder Influenza, ebenfalls eine über die IDO-Aktivität vermittelte Suppression des Immunsystems erfolgt. In der folgenden Abbildung ist beispielsweise die Hemmung der Cytomegalie-spezifischen Abwehrzellen (sog. CD8⁺ T-Zellen) bei IDO-Aktivierung gezeigt [20] (► **Abb. 6**).

In der folgenden klinischen Studie konnte der Einfluss eines möglichen Immunblocks durch eine hohe IDO-Aktivität oder einem hohen Kynureninspiegel bei Pneumoniepatienten belegt werden [21]. Das nachfolgende Kaplan-Mayer-Diagramm zeigt eine eindeutig schlechte Prognose bei hohen Kynureninspiegeln (► **Abb. 7**).

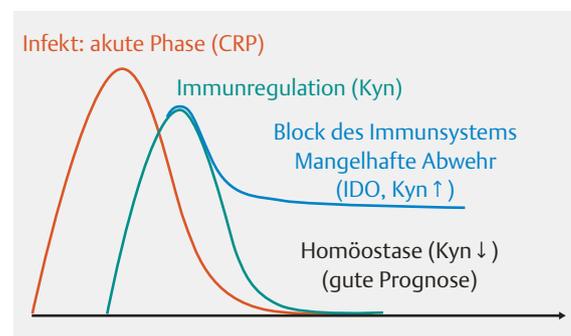
Immuntoleranz und Krebs

Alle Krebsarten sind in der Lage, IDO zu exprimieren und sich durch Synthese von Kynurenin eine immunsupprimierende Umgebung zu schaffen, bei der Killerzellen in die Apoptose übergehen und regulierende T-Zellen akquiriert werden. Ein Modell der Immunsuppression durch IDO-Aktivierung und Bildung von Kynurenin auf zellulärer Ebene ist in ► **Abb. 3** gezeigt.

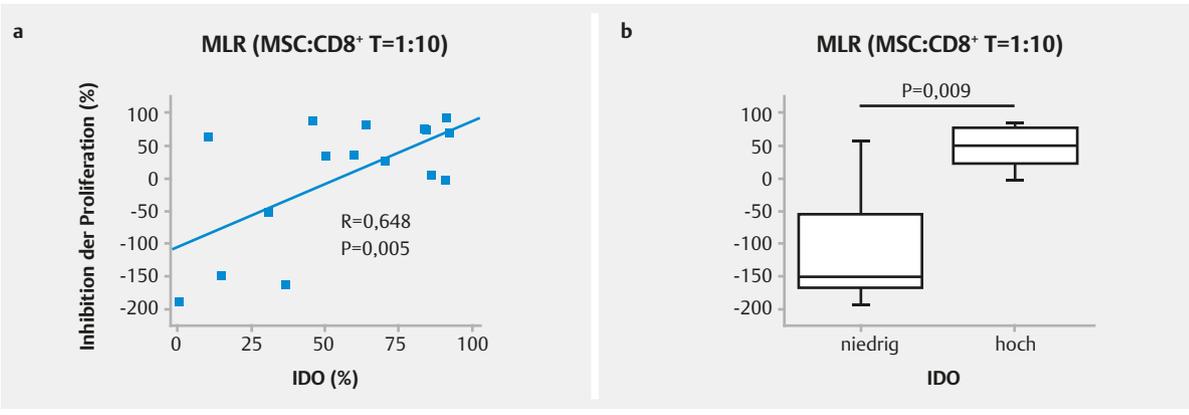
Gestützt wird diese Hypothese von einer Vielzahl von klinischen Studien, deren wesentliche Ergebnisse nachfolgend zusammengefasst werden:

- Eine hohe IDO-Aktivität unterstützt die Entstehung von Krebs mit einer Hazard-Ratio von 20%. Dies wurde bei einer Studie mit über 7015 Patienten gezeigt [22].
- Eine hohe IDO-Aktivität erschwert im Verlauf einer Krebserkrankung die Heilung und erhöht das Risiko eines Rückfalls bei den meisten Krebsarten. Beispiele sind das kolorektale Karzinom [23], Lungenkrebs [24, 25], Leukämie [26], Hodgkin Lymphom [27] sowie Gebärmutterhalskrebs [28].

Wie sich die IDO-Aktivität bei Krebspatienten in der Therapie verändern kann, lässt sich eindrucksvoll an einer Studie von Creelan BC et al. belegen [24]. Bedingt durch Bestrahlung und Chemotherapie erhöht sich bei einem Teil der Patienten der Kynureninspiegel. Diese Patienten haben mit einer schlechteren Prognose zu rechnen. Für Patienten während und nach einer Krebstherapie sind



► **Abb. 5** Latente Blockierung des Immunsystems durch erhöhte IDO-Aktivität bzw. Kynureninkonzentrationen (nach Wirthgen et al. [36]).



► **Abb. 6** Inhibition der Bildung von CMVpp65-spezifischen CD8+ T-Zellen in Gegenwart von IDO-bildenden mesenchymalen Stammzellen (MSC) in Abhängigkeit der IDO-Aktivität dieser MSC. (Quelle: [20]; mit freundlicher Genehmigung)

damit niedrige IDO-Aktivität bzw. niedrige Kynurenin-spiegel von großer Bedeutung.

Modellierung der Immuntoleranz durch Wirksubstanzen

Bereits seit über 10 Jahren suchen Krebsforscher nach ad-äquaten Möglichkeiten, die IDO-Aktivität zu beeinflussen, und so dessen unheilvolle Wirkung zu kontrollieren. Sich in den klinischen Phasen 1 bis 3 befindliche Wirksubstanzen werden dringlich von Onkologen und Patienten herbeigeseht. Eine der frühen Substanzen Epacadostat tritt nun in die klinischen Phase 3 ein.

Jedoch bietet auch die Naturmedizin Substanzen zur Modellierung der IDO an. Der Arylhydrocarbonrezeptor ist, wie in ► **Abb. 2** dargestellt, ein wichtiger Meilenstein

zur Regulierung der IDO-Aktivität sowie der Kynurenin-bildung und er kann durch Substanzen wie Flavonide, z. B. Kurkumin, Quercitin, oder Resveratrol besetzt werden. Während Umweltgifte wie Dioxin zur Aktivierung der IDO führen, bewirken die oben genannten Substanzen eine Modellierung am AHR, so dass dessen übliche Signalgebung zur IDO-Bildung oder -Aktivierung unterbrochen ist. Einen Überblick über molekulare Mechanismen der Naturstoffwirkung auf die IDO-Aktivität bieten Busbee et al [29].

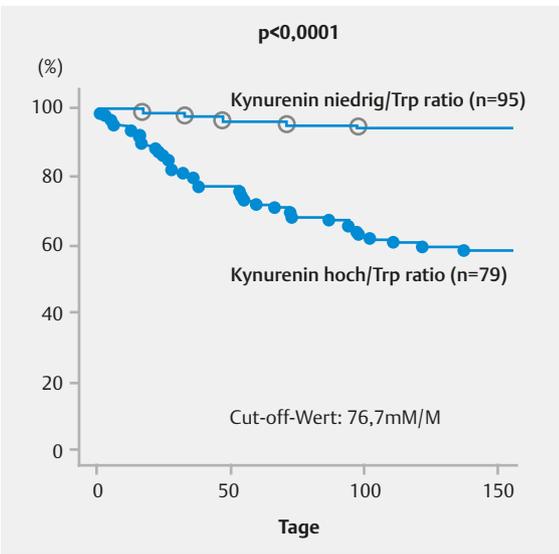
Ein Beispiel soll an dieser Stelle genannt werden. Die Wirkung von Kurkumin auf die IDO-Aktivität in Makrophagen konnte eindrucksvoll von Jeong et al. nachgewiesen werden. Durch Interferon- γ induzierte IDO wird durch Kurkumin dosisabhängig blockiert [30] (► **Abb. 8**).

Modellierung der Immuntoleranz durch Sport

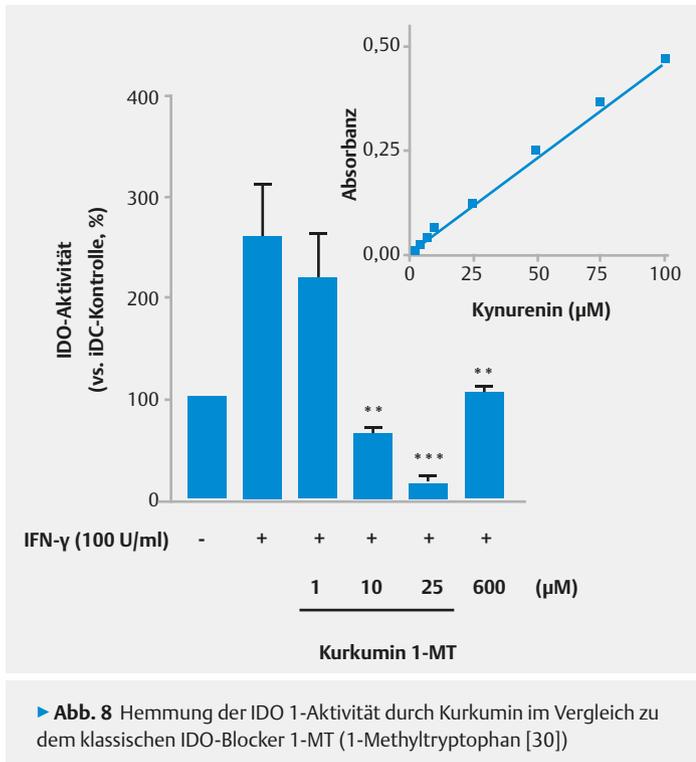
Seit langem weiß man, dass moderater Sport das Immunsystem positiv beeinflussen kann und Heilungskräfte sowie Selbstheilungskräfte vor und nach Krankheiten positiv beeinflusst. 2015 wurde in einer wegweisenden Studie am Karolinska-Institut die Senkung eines stressinduzierten Kynureninspiegels durch sportliche Aktivität nachgewiesen [31]. Diese Erkenntnis lässt sich in der Therapie von durch Krebs induzierten, neurologischen Nebenwirkungen wie Fatigue nutzen. Hier weiß man aus der Forschung, dass

- Fatigue mit erhöhten Kynureninspiegeln einhergeht [32],
- Sport Fatiguesymptome jedoch senkt [33].

Mit der Korrelation der Kynureninspiegel und sportlicher Aktivität schließt sich hier ein Kreis für das Management der sportlichen Aktivität von Patienten mit dem Ziel, die IDO-Aktivität zugunsten einer optimalen Immunbalance zu modellieren.



► **Abb. 7** Überlebensraten von Patienten im Kaplan-Mayer-Diagramm bei hoher und niedriger IDO-Aktivität (Quelle: [21]; mit freundlicher Genehmigung).



► **Abb. 8** Hemmung der IDO 1-Aktivität durch Kurkumin im Vergleich zu dem klassischen IDO-Blocker 1-MT (1-Methyltryptophan [30])

Zusammenfassung und Ausblick

Unsere Gesundheit und die Fähigkeit, Krankheiten zu überwinden, hängen im entscheidenden Maß von der Immunbalance ab. Diese Balance wird vor allem durch die Aktivität der Indolamin-2,3-Dioxygenase gesteuert. Hohe IDO-Aktivitäten und hohe Kynureninspiegel ziehen quasi eine Immunblockade nach sich.

Klinische Studien zeigen, dass eine Dysregulation der IDO-Aktivität schlechte Prognosen bei Infektionen, malignen Krankheiten, aber auch Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen [34, 35] nach sich ziehen. Auf der anderen Seite legen Studien nahe, dass eine, zusätzlich zur klassischen Therapie betriebene, Senkung der IDO-Aktivität bei diesen Krankheiten mittels Sport oder Naturstoffen von Vorteil ist.

Die IDO-Aktivität sowie der Kynureninspiegel kann einfach durch Messung von Kynurenin und Tryptophan in Serum oder Plasma verfolgt werden und bieten somit einen sinnvollen diagnostischen Ansatz in der Prävention und Therapieverfolgung. Die Messung von Kynureninspiegeln ist ein einfaches Werkzeug, um die durch sportliche Aktivität und/oder Naturheilstoffe/Pharmaka induzierte Modulation des Immunsystems zu überwachen bzw. deren Wirkung zu optimieren. Hier sind aber sicher noch weitere klinische Studien erforderlich, bevor man evidenzbasierte Zielspiegel für Kynurenin angeben kann.

Literatur

- [1] Beadle GW et al. Kynurenine as an intermediate in the formation of nicotinic acid from tryptophan by *Neurospora*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1947; 33: 155–158
- [2] Fujigaki S et al. Lipopolysaccharide induction of indoleamine 2,3-dioxygenase is mediated dominantly by an IFN- γ -independent mechanism. *Eur J Immunol* 2001; 31: 2313–2318
- [3] Hassanain HH et al. Differential regulation of human indoleamine 2,3-dioxygenase gene expression by interferons- γ and - α . Analysis of the regulatory region of the gene and identification of an interferon- γ -inducible DNA-binding factor. *J Biol Chem* 1993; 268: 5077–5084
- [4] Taylor MW et al. Relationship between interferon- γ , indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J* 1991 5: 2516–2522
- [5] Babcock TA et al. Transcriptional activation of indoleamine dioxygenase by interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in interferon-treated epithelial cells. *Cytokine* 2000; 12: 588–594
- [6] Busbee et al. Use of natural AhR ligands as potential therapeutic modalities against inflammatory disorders. *Nutr Rev* 2013; 71(6): 353–369
- [7] Orabona C, Pallotta M. Different Partners, Opposite Outcomes: A New Perspective of the Immunobiology of Indoleamine 2,3-Dioxygenase. *Molecular Medicine* 2012; 18: 834–842
- [8] Munn DH et al. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity* 2005; 22: 633–642
- [9] Fallarino F et al. Tryptophan catabolism generates autoimmune-preventive regulatory T cells. *Transpl Immunol* 2006; 17: 58–60
- [10] Manlapat AK et al. Cell-autonomous control of interferon type I expression by indoleamine 2,3-dioxygenase in regulatory CD19+ dendritic cells. *Eur J Immunol* 2007; 37: 1064–1071
- [11] Puccetti P et al. IDO and regulatory T cells: a role for reverse signalling and non-canonical NF- κ B activation. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 817–823
- [12] Jaspersen LK et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical regulator of acute graft-versus-host disease lethality. *Blood* 2008; 111: 3257–3265
- [13] Opitz CA et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2011; 478: 197–203
- [14] Vogel CF et al. Aryl hydrocarbon receptor signaling mediates expression of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 331–335
- [15] Wirthgen E, Tuchscherer M, Otten W et al. Activation of indoleamine 2,3-dioxygenase by LPS in a porcine model. *Innate Immun* 2014; 20 (1): 30–39
- [16] Fuchs D et al. Increased endogenous interferon- γ and neopterin correlate with increased degradation of tryptophan in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Immunol Lett* 1991; 28: 207–211
- [17] Huengsborg M et al. Serum kynurenine-to-tryptophan ratio increases with progressive disease in HIV-infected patients. *Clin Chem* 1998; 44: 858–62
- [18] Werner ER et al. Tryptophan degradation in patients infected by human immunodeficiency virus. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1998; 369: 337–340

- [19] Bipath P et al. The kynurenine pathway activities in a sub-Saharan HIV/AIDS population. *BMC Infectious Diseases* 2015; 15(1): 346
- [20] Hong J et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase mediates inhibition of virus-specific CD8+ T cell proliferation by human mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy* 2016; 18(5): 621–629
- [21] Suzuki Y et al. Serum indoleamine 2,3-dioxygenase activity predicts prognosis of pulmonary tuberculosis. *Clinical and Vaccine Immunology* 2012; 19: 436–442
- [22] Zuo H et al. Plasma Biomarkers of Inflammation, the Kynurenine Pathway, and Risks of All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality. *American Journal of Epidemiology* 2016; 183(4): 249–258
- [23] Cavia-Saiz M et al. The role of plasma IDO activity as a diagnostic marker of patients with colorectal cancer. *Molecular Biology Reports* 2014; 41: 2275–2279
- [24] Creelan BC et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity and clinical outcome following induction chemotherapy and concurrent chemoradiation in Stage III non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2013; 2(3): e23428
- [25] Chuang SC et al. Circulating biomarkers of tryptophan and the kynurenine pathway and lung cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2014; 23: 461–468
- [26] Folgiero V et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) activity in leukemia blasts correlates with poor outcome in childhood acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 2014; 5(8): 2052–2064
- [27] Choe J et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) is frequently expressed in stromal cells of Hodgkin lymphoma and is associated with adverse clinical features: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2014; 14(1): 1–9
- [28] Ferns DM et al. Indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) metabolic activity is detrimental for cervical cancer patient survival. *Oncoimmunology* 2015; 4(2): e981457
- [29] Busbee et al. Use of natural AhR ligands as potential therapeutic modalities against inflammatory disorders. *Nutr Rev* 2013; 71(6): 353–369
- [30] Jeong YI et al. Curcumin suppresses the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by blocking the Janus-activated kinase-protein kinase C δ -STAT1 signaling pathway in interferon- γ -stimulated murine dendritic cells. *Journal of Biological Chemistry* 2009; 284(6): 3700–3708
- [31] Agudelo LZ et al. Skeletal Muscle PGC-1 α 1 Modulates Kynurenine Metabolism and Mediates Resilience to Stress-Induced Depression. *Cell* 2014; 159(1): 33–45
- [32] Kurz K et al. Fatigue in patients with lung cancer is related with accelerated tryptophan breakdown. *PLoS ONE* 2012; 7(5): 1–9
- [33] Schuler MK et al. Impact of different exercise programs on severe fatigue in patients undergoing anticancer treatment – a randomized controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management* 2017; 53(1): 57–66
- [34] Reichetzedler et al. Pre-Interventional Kynurenine predicts Medium-Term Outcome after Contrast Media Exposure due to Coronary Angiography. *Kidney Blood Pressure Res* 2017; in press
- [35] Hocher B, Adamski J. Metabolomics for clinical use and research in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2017; doi:10.1038/nrneph.2017.30 [Epub ahead of print]
- [36] Wirthgen E, Hoeflich A. Endotoxin-induced tryptophan degradation along the kynurenine pathway: the role of indoleamine 2,3-dioxygenase and aryl hydrocarbon receptor-mediated immunosuppressive effects in endotoxin tolerance and cancer and its implications for immunoparalysis. *J Amino Acids* 2015; 2015:973548. doi: 10.1155/2015/973548

Über die Autoren



Berthold Hocher studierte Medizin an der Freien Universität Berlin und der Universität Heidelberg. Er war Konsiliararzt für Nephrologie und außerordentlicher Professor für Innere Medizin an der Universitätsklinik Bern/Schweiz. Anschließend arbeitete er in der pharmazeutischen Industrie in der Medikamentenentwicklung. Heute hat er die Professur für experimentelle Ernährungsmedizin an der Universität Potsdam inne und ist Gastprofessor an der Jinan-Universität Guangzhou/China. Schwerpunkte seiner Arbeitsgruppe sind die fetale Programmierung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, diabetische Nephropathie und Biomarker-Forschung.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. med. Berthold Hocher
Universität Potsdam
Institut für Ernährungswissenschaft
Arthur-Scheunert-Allee 114-116
14558 Nuthetal
Email: hocher@uni-potsdam.de

Dr. Karl-Heinz Kellner
Neuroimmun GmbH
Haid-und-Neu-Straße 7
76131 Karlsruhe

Anzeige

Produkte für die orthomolekulare Praxis

deltastar
NÄHRSTOFFE FÜR IHRE GESUNDHEIT

- Vitamine
- Mineralstoffe
- Enzyme
- Aminosäuren
- Fettsäuren
- Prä- und Probiotika
- Liposome
- Phytonutrienten
- Kräuter

Tel (+31) 77 396 9161 | info@deltastar.nl | www.deltastar.nl

