



F/*lex*ISH

BCL2/BCL6 DistinguISH Probe

REF Z-2283-50 ∇_{Σ} 5 (0,05 ml)

REF Z-2283-200 ∇_{Σ} 20 (0,2 ml)

Für den qualitativen Nachweis von Translokationen des BCL2-Gens bei 18q21.33 und des BCL6-Gens bei 3q27.3 mittels Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH)



In-vitro-Diagnostikum
gemäß EU Richtlinie 98/79/EC

1. Verwendungszweck

Die *Flex*ISH BCL2/BCL6 DistinguISH Probe (PL283) ist für den qualitativen Nachweis von Translokationen des BCL2-Gens bei 18q21.33 und des BCL6-Gens bei 3q27.3 in Formalin-fixierten, Paraffin-eingebetteten Geweben wie beispielsweise Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) mittels Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) bestimmt. Die Sonde ist für die Verwendung in Kombination mit dem *Flex*ISH-Tissue Implementation Kit (Prod. No. Z-2182-5/-20) vorgesehen.

Die Interpretation der Ergebnisse muss im Kontext mit der klinischen Anamnese unter Berücksichtigung weiterer klinischer und pathologischer Daten des Patienten durch einen qualifizierten Pathologen erfolgen.

2. Klinische Relevanz

Mit dieser Sonde ist es möglich, BCL2- und BCL6-Inversionen gleichzeitig nachzuweisen und zusätzlich mögliche Aberrationen dieser Chromosomenbereiche im Einzelnen zu unterscheiden.

BCL2 codiert ein mitochondriales Membranprotein, welches die Apoptose reguliert und in B-Zellen exprimiert wird. BCL6 codiert ein Protein, das als transkriptioneller Repressor an der Regulation der Entwicklung und Funktion des lymphatischen Systems beteiligt ist. BCL2- und BCL6-Rearrangierungen finden sich häufig bei verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphomen. Darüber hinaus ist bekannt, dass BCL2- und BCL6-Rearrangierungen gleichzeitig mit MYC-Rearrangierungen erfolgen. MYC-Rearrangierungen mit BCL2- oder BCL6-Kotranslokation treten bei sogenannten Double-Hit-B-Zell-Lymphomen (DHL) auf, welche bekanntlich sehr aggressiv sind und eine schlechte Prognose haben. Selten treten Triple-Hit-B-Zell-Lymphome (THL) auf, die gleichzeitige Umlagerungen von MYC, BCL2 und BCL6 zeigen. Nach der überarbeiteten 4. Ausgabe der WHO „Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues“ (2017) werden DHL und THL als high-grade B-Zell-Lymphom mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Umlagerungen klassifiziert. Daher kann der Nachweis von BCL2- und/oder BCL6-Rearrangierungen mittels Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) von diagnostischer und prognostischer Bedeutung sein.

3. Prinzip der Methode

Die Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) Technik erlaubt den Nachweis und die Visualisierung von spezifischen Nukleinsäuresequenzen in Zellpräparationen. Fluoreszenzmarkierte DNA-Fragmente, sogenannte FISH-Sonden, und deren komplementäre Zielsequenzen in den Präparationen werden co-denaturiert und können anschließend während der Hybridisierung binden. Danach werden unspezifische und ungebundene Sondenfragmente durch Stringenzwaschschritte entfernt. Nach der Gegenfärbung der DNA mit DAPI werden hybridisierte Sondenfragmente mit einem Fluoreszenzmikroskop visualisiert, welches für die Fluorochrome spezifischen Anregungs- und Emissionsfiltern ausgestattet ist, mit denen die FISH-Sondenfragmente direkt markiert wurden.

4. Enthaltene Komponenten

Die *Flex*ISH BCL2/BCL6 DistinguISH Probe besteht aus:

- ZyGreen (Anregung 503 nm/Emission 528 nm) markierten Polynukleotiden (~10 ng/μl), die gerichtet sind gegen Sequenzen in 18q21.33* (chr18:60,046,152-60,779,138), welche proximal zur BCL2-Bruchpunktregion lokalisiert sind, und in 3q27.3* (chr3:186,578,337-187,403,834), welche proximal zur BCL6-Bruchpunktregion lokalisiert sind (siehe Abb. 1 & Abb. 2).
- ZyOrange (Anregung 547 nm/Emission 572 nm) markierten Polynukleotiden (~2,5 ng/μl), die gerichtet sind gegen Sequenzen in 18q21.33-q22.1* (chr18:60,994,528-61,658,503), welche distal zur BCL2-Bruchpunktregion lokalisiert sind, und in 3q27.3-q28* (chr3:187,744,962-188,411,425), welche distal zur BCL6-Bruchpunktregion lokalisiert sind (siehe Abb. 1 & Abb. 2).
- ZyBlue (Anregung 418 nm/Emission 467 nm) markierten Polynukleotiden (~70,0 ng/μl), die gerichtet sind gegen Sequenzen in 3q27.3* (chr3:186,578,337-187,403,834), welche proximal zur BCL6-Bruchpunktregion mit den grün markierten BCL6-Polynukleotiden kolokalisieren und in 3q27.3-q28* (chr3:187,744,962-188,411,425), welche distal zur BCL6-Bruchpunktregion mit den orange markierten BCL6-Polynukleotiden kolokalisieren (siehe Abb. 2).
- Hybridisierungsbuffer auf Basis von Formamid

*nach Human Genome Assembly GRCh37/hg19

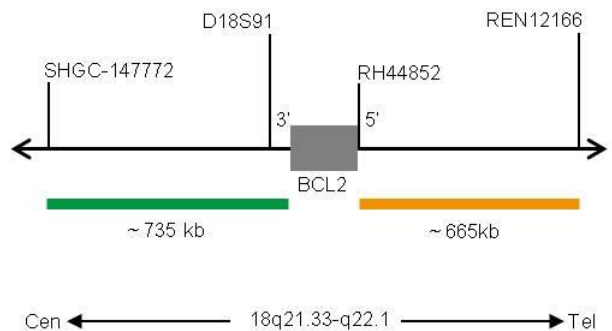


Abb. 1: BCL2 Sondenlokalisierung (nicht maßstabsgetreu)

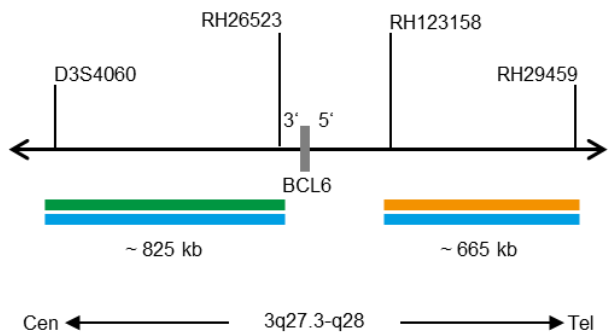


Abb. 2: BCL6 Sondenlokalisierung (nicht maßstabsgetreu)

Die FlexISH BCL2/BCL6 DistinguISH Probe ist verfügbar in zwei Größen:

- Z-2283-50: 0,05 ml (5 Reaktionen von je 10 µl)
- Z-2283-200: 0,2 ml (20 Reaktionen von je 10 µl)

5. Benötigte, aber nicht bereitgestellte Materialien

- FlexISH-Tissue Implementation Kit (Prod. No. Z-2182-5/-20)
- Positive und negative Kontrollproben
- Objektträger, positiv geladen
- Wasserbad (37°C, 98°C)
- Hybridizer oder Wärmeplatte
- Hybridizer oder Feuchtekkammer im Hybridisierungssofen
- Verstellbare Pipetten (10 µl, 25 µl)
- Küvetten oder Färbetröge
- Stoppuhr
- Kalibriertes Thermometer
- Ethanol oder denaturierter Alkohol
- Xylol
- Deionisiertes oder destilliertes Wasser
- Deckgläser (22 mm x 22 mm, 24 mm x 60 mm)
- Naturkautschuk-Klebstoff, z.B. Fixogum Rubber Cement (Prod. Nr. E-4005-50/-125) oder Ähnliches
- Regelmäßig gewartetes Fluoreszenzmikroskop (400-1000x)
- Immersionsöl, geeignet für Fluoreszenzmikroskopie
- Entsprechende Filtersätze

6. Lagerung und Handhabung

Bei 2-8°C in aufrechter Position und lichtgeschützt lagern. Vor Licht geschützt verwenden. Unmittelbar nach Gebrauch wieder unter Lagerbedingungen aufbewahren. Keine Reagenzien nach Ablauf des auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatums verwenden. Das Produkt ist bei sachgemäßer Handhabung bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum stabil.

7. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Die Sonde sollte nicht für längere Zeit dem Licht, insbesondere intensivem Licht, ausgesetzt werden. Falls möglich sollten z.B. alle Arbeitsschritte im Dunkeln und/oder unter Verwendung von lichtundurchlässigen Behältnissen durchgeführt werden!
- Gebrauchsanweisung vor der Verwendung lesen!
- Reagenzien nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwenden!
- Dieses Produkt enthält Substanzen (in geringen Konzentrationen und Volumina), welche gesundheitsschädlich und potentiell infektiös sind. Jeder direkte Kontakt mit den Reagenzien muss vermieden werden. Entsprechende Schutzmaßnahmen (Verwendung von Einmalhandschuhen, Schutzbrille und Laborbekleidung) sind zu ergreifen!
- Sollten Reagenzien mit der Haut in Kontakt kommen, die betroffenen Stellen sofort mit viel Wasser abspülen!
- Ein Sicherheitsdatenblatt ist auf Anfrage für den beruflichen Anwender verfügbar.
- Die Reagenzien nicht wiederverwenden.
- Kreuzkontaminationen der Präparate vermeiden, da diese zu fehlerhaften Ergebnissen führen.

Gefahren- und Sicherheitshinweise:

Die gefahrbestimmende Komponente ist Formamid.



Gefahr

| | |
|----------------|--|
| H319 | Verursacht schwere Augenreizung. |
| H351 | Kann vermutlich Krebs erzeugen. |
| H360FD | Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen. Kann das Kind im Mutterleib schädigen. |
| H373 | Kann die Organe schädigen bei längerer oder wiederholter Exposition. |
| P201 | Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen. |
| P260 | Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol nicht einatmen. |
| P280 | Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. |
| P305+P351+P338 | BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen. |
| P308+P313 | BEI Exposition oder falls betroffen: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. |
| P337+P313 | Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. |

8. Einschränkungen

- Für die Verwendung als In-vitro-Diagnostikum.
- Nur für die professionelle Anwendung.
- Die klinische Interpretation jeglicher positiven Färbung bzw. deren Abwesenheit muss im Kontext mit der klinischen Anamnese, Morphologie, anderer histopathologischer Kriterien sowie weiterer diagnostischer Tests erfolgen. Es obliegt der Verantwortung eines qualifizierten Pathologen, mit FISH Sonden, Reagenzien, Diagnose-Panels und den zur Erstellung von gefärbten Präparaten verwendeten Methoden vertraut zu sein. Die Färbung ist in einem zertifizierten, lizenzierten Labor unter Aufsicht eines Pathologen durchzuführen, der für die Auswertung der Färbepreparate und für die Sicherstellung der Eignung von positiven und negativen Kontrollen verantwortlich ist.
- Die Färbung der Präparate, insbesondere die Signalintensität und die Hintergrundfärbung, ist abhängig von der Behandlung und Prozessierung der Präparate vor der Färbung. Unsachgemäßes Fixieren, Einfrieren, Auftauen, Waschen, Trocknen, Erhitzen, Schneiden oder Kontamination mit anderen Präparaten oder Flüssigkeiten können Artefakte oder falsche Ergebnisse verursachen. Inkonsistente Ergebnisse können von Variationen bei Fixierungs- und Einbettungsverfahren sowie von inhärenten Unregelmäßigkeiten innerhalb des Präparates resultieren.
- Die Sonde ist nur für den Nachweis der Loci, die in 4. „Enthaltene Komponenten“ beschrieben werden, zu verwenden.
- Die Leistung wurde unter Verwendung der in dieser Gebrauchsanweisung beschriebenen Verfahren validiert. Abweichungen von diesen Verfahren können die Leistung beeinflussen und müssen vom Anwender validiert werden.

9. Störsubstanzen

Rote Blutzellen innerhalb des Präparates können Autofluoreszenz verursachen, welche die Signalerkennung behindert.

Folgende Fixierungen sind nicht kompatibel mit FISH:

- Bouin Fixierung
- B5 Fixierung
- Saure Fixiermittel (z.B. Pikrinsäure)
- Zenker Fixierung
- Alkohole (bei alleiniger Verwendung)
- Quecksilberchlorid
- Formaldehyd/Zink Fixiermittel
- Hollande Fixierung
- Ungepuffertes Formalin

10. Vorbereitung der Präparate

Die Präparatvorbehandlung ist wie in der Gebrauchsanweisung des FlexISH-Tissue Implementation Kit beschrieben durchzuführen.

11. Vorbereitung der Reagenzien

Das Produkt ist gebrauchsfertig. Kein Rekonstituieren, Mischen oder Verdünnen ist notwendig. Die Sonde vor der Anwendung lichtgeschützt auf Raumtemperatur (18-25°C) bringen. Vor dem Öffnen durch Vortexen mischen und kurz herunterzentrifugieren.

12. Durchführung

Vorbehandlung der Präparate

Die Präparatevorbehandlung ist wie in der Gebrauchsanweisung des FlexISH-Tissue Implementation Kit beschrieben durchzuführen.

Denaturierung und Hybridisierung

1. 10 µl der Sonde auf jedes der vorbehandelten Präparate pipettieren.
 2. Die Präparate mit 22 mm x 22 mm Deckgläsern abdecken (Einschluss von Luftbläschen vermeiden) und das Deckglas versiegeln.
- Wir empfehlen die Verwendung von Naturkautschuk-Klebstoff (z.B. Fixogum) zum Versiegeln.*
3. Die Objektträger auf einer Wärmeplatte oder in einem Hybridizer platzieren und die Proben für 10 min bei 75°C denaturieren.
 4. Die Hybridisierung für 2h bis 16h (d.h. über Nacht) bei 37°C durchführen, indem die Objektträger entweder in einen Hybridizer oder in eine Feuchtekkammer im Hybridisierungssofen überführt werden.

Es ist essentiell, dass die Präparate während des Hybridisierungsschritts nicht austrocknen.

Post-Hybridisierung

Die Post-Hybridisierung (Waschen, Gegenfärbung, Fluoreszenzmikroskopie) gemäß der Gebrauchsanweisung des FlexISH-Tissue Implementation Kit durchführen.

13. Interpretation der Ergebnisse

Bei Verwendung von geeigneten Filtersätzen erscheinen die Hybridisierungssignale der Sonde grün (proximal zur BCL2- und BCL6-Bruchpunktregion), orange (distal zur BCL2- und BCL6-Bruchpunktregion) und blau (proximal und distal zur BCL6-Bruchpunktregion).

Normale Situation: In Interphasen von normalen Zellen oder Zellen ohne eine BCL2- oder BCL6-Rearrangierung erscheinen vier grün/orange Fusionssignale unter Verwendung eines geeigneten Dual Bandpass Filter Sets und zwei blaue Signale bei Verwendung eines geeigneten Single Bandpass Filter Sets (siehe Abb. 3).

Aberrante Situation: Ein 18q21.33-q22.1 Locus, der von einer BCL2-Translokation betroffen ist, wird durch ein einzelnes grünes Signal und ein einzelnes oranges Signal, die beide nicht mit einem blauen Signal kolokalisieren, gekennzeichnet. Ein 3q27.3-q28 Locus, der von einer BCL6-Translokation betroffen ist, wird durch ein einzelnes grünes Signal und ein einzelnes oranges Signal, die beide je mit einem blauen Signal kolokalisieren, gekennzeichnet (siehe Abb. 3).

Sich überlagernde Signale können als gelbe Signale erscheinen.

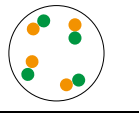
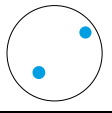
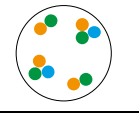
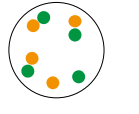
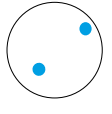

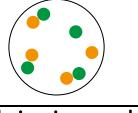
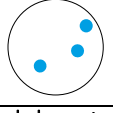
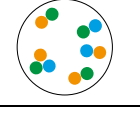
| | Grün/Orange Dual Bandpass Filter Set | Blaues Single Bandpass Filter Set | Überlagertes Bild oder Triple Bandpass Filter Set |
|---------------------|---|---|---|
| Normale Zellen |  |  |  |
| BCL2-Rearrangierung |  |  |  |
| BCL6-Rearrangierung |  |  |  |

Abb. 3: Zu erwartende Ergebnisse in normalen und aberranten Zellkernen

Bei einigen aberranten Präparaten kann eine abweichende Signalverteilung beobachtet werden, welche zu einem anderen Signalmuster als zuvor beschrieben führen kann. Dies kann auf abweichende Rearrangierungen hinweisen. Unerwartete Signalmuster sollten näher untersucht werden.

Bitte beachten:

- Aufgrund von dekondensiertem Chromatin können einzelne FISH-Signale als kleine Signal-Cluster erscheinen. Daher sollten zwei oder drei Signale der gleichen Größe mit einer Distanz von ≤ 1 Signaldurchmesser als ein Signal gewertet werden.
- Sich überlagernde Zellkerne nicht auswerten.
- Über-verdaute Zellkerne nicht auswerten (erkennbar als dunkle Areale im Zellkern).
- Keine Auswertung von Zellen mit starker Eigenfluoreszenz, welche die Signalerkennung behindert.
- Ein negatives oder unspezifisches Ergebnis kann durch verschiedene Faktoren verursacht werden (siehe Kapitel 17).
- Um die Ergebnisse korrekt zu interpretieren, muss der Anwender das Produkt vor der Anwendung in diagnostischen Verfahren unter Berücksichtigung nationaler und/oder internationaler Richtlinien validieren.

14. Empfohlene Qualitätskontrollverfahren

Um die korrekte Leistung der verwendeten Präparate und Testreagenzien zu überwachen, sollte jeder Test von internen und externen Kontrollen begleitet werden. Falls interne und/oder externe Kontrollen keine angemessene Färbung zeigen, müssen die Ergebnisse der Patientenproben als ungültig angesehen werden.

Interne Kontrolle: Nicht-neoplastische Zellen innerhalb des Präparates, die ein normales Signalmuster aufweisen, z.B. Fibroblasten.

Externe Kontrolle: Validierte positive und negative Kontrollproben.

15. Leistungsmerkmale

Genauigkeit: Die Lokalisation der Hybridisierung der Sonde wurde auf Metaphasen eines karyotypisch unauffälligen Mannes überprüft. Die Sonde hybridisierte in allen getesteten Präparaten nur an die erwarteten Loci. Es wurden keine zusätzlichen Signale oder Kreuzhybridisierungen beobachtet. Daher wurde eine Genauigkeit von 100% berechnet.

Analytische Sensitivität: Für die Bestimmung der analytischen Sensitivität wurde die Sonde auf Metaphasen von karyotypisch unauffälligen Männern getestet. Sämtliche Zellkerne zeigten das erwartete unauffällige Signalmuster in allen getesteten Präparaten. Daher wurde eine analytische Sensitivität von 100% berechnet.

Analytische Spezifität: Für die Bestimmung der analytischen Spezifität wurde die Sonde auf Metaphasen von karyotypisch unauffälligen Männern getestet. In sämtlichen getesteten Präparaten hybridisierten alle Signale nur an die erwarteten Zielbereiche und an keine weiteren Loci. Daher wurde eine analytische Spezifität von 100% berechnet.

16. Entsorgung

Die Entsorgung der Reagenzien muss in Übereinstimmung mit den örtlichen Vorschriften erfolgen.

17. Fehlerbehebung

Jede Abweichung von der Gebrauchsanweisung kann zu schwachen bis gar keinen Färbungen führen.

Schwache oder keine Signale

| Mögliche Ursache | Lösung |
|--|--|
| Es sind keine Zielsequenzen vorhanden | Geeignete Kontrollen verwenden |
| Zell- oder Gewebeproben sind nicht korrekt fixiert | Die Fixierzeit und das Fixiermittel optimieren |

| | |
|--|---|
| Temperatur der Hitze-Vorbehandlung, Proteolyse, Denaturierung, Hybridisierung oder der Stringenzwaschung nicht korrekt | Die Temperatur aller technischen Geräte mit einem kalibrierten Thermometer überprüfen |
| Proteolytische Vorbehandlung nicht optimal | Die Inkubationszeit mit Pepsin optimieren, falls notwendig erhöhen oder reduzieren |
| Verdunstung der Sonde | Bei der Nutzung eines Hybridizers ist die Verwendung von feuchten Vliesstreifen/Wassertanks erforderlich. Bei der Nutzung eines Hybridisierungsofens muss eine Feuchtekammer verwendet werden. Zusätzlich sollte das Deckglas, z.B. mit Fixogum, vollständig versiegelt werden, um ein Austrocknen der Präparat während der Hybridisierung zu verhindern. |
| Zu gering konzentrierter Stringenzwaschpuffer | Die Konzentration des Stringenzwaschpuffers überprüfen |
| Alte Dehydrierungslösungen | Frische Dehydrierungslösungen ansetzen |
| Fluoreszenzmikroskop falsch eingestellt | Einstellungen überprüfen |
| Ungeeignete Filtersätze verwendet | Für die Fluorochrome der Sonde geeignete Filtersätze verwenden. <i>Triple-Bandpass-Filtersätze liefern im Vergleich zu Single- oder Dual-Bandpass-Filtersätzen weniger Licht. Daher können die Signale unter Verwendung von Triple-Bandpass-Filtersätzen schwächer erscheinen.</i> |
| Schädigungen der Sonden/Fluorophore durch Licht | Hybridisierung und Waschschriffe im Dunkeln durchführen |

Kreuzhybridisierungssignale, Hintergrundsignale

| Mögliche Ursache | Lösung |
|--|--|
| Unvollständiges Entparaffinieren | Frische Lösungen verwenden, Dauer des Entparaffinierens überprüfen |
| Proteolytische Vorbehandlung zu stark | Die Inkubationszeit mit Pepsin reduzieren |
| Sondenvolumen pro Fläche zu hoch | Das Volumen der Sonde pro Präparat/Fläche reduzieren, Sonde tropfenweise verteilen, um lokale Konzentration zu vermeiden |
| Objektträger sind vor der Hybridisierung auf Raumtemperatur abgekühlt | Objektträger schnell auf 37°C transferieren |
| Zu hoch konzentrierter Stringenzwaschpuffer | Die Konzentration des Stringenzwaschpuffers überprüfen |
| Temperatur der Waschschriffe nach Hybridisierung ist zu gering | Temperatur überprüfen und, wenn nötig, erhöhen |
| Austrocknung der Präparate zwischen den einzelnen Inkubationsschritten | Austrocknung durch Versiegeln der Objektträger und durch das Durchführen der Inkubation in feuchter Umgebung verhindern |

Überlagernde Zellkerne

| Mögliche Ursache | Lösung |
|--------------------------------------|--|
| Ungeeignete Dicke der Gewebeschnitte | 2-4 µm dicke Mikrotomschnitte anfertigen |

Degradierte Morphologie

| Mögliche Ursache | Lösung |
|---|--|
| Zell- oder Gewebeproben sind nicht optimal fixiert | Die Fixierzeit und das Fixiermittel optimieren |
| Proteolytische Vorbehandlung nicht optimal ausgeführt | Die Inkubationszeit mit Pepsin optimieren |
| Unzureichende Trocknung vor Applikation der Sonde | Lufttrocknung verlängern |

Präparat löst sich vom Objektträger

| Mögliche Ursache | Lösung |
|---|--|
| Ungeeignete Beschichtung der Objektträger | Geeignete Objektträger (positiv geladen) verwenden |
| Proteolytische Vorbehandlung ist zu stark | Inkubationszeit mit Pepsin reduzieren |

Schwache Gegenfärbung

| Mögliche Ursache | Lösung |
|----------------------------------|--|
| Gering konzentrierte DAPI-Lösung | DAPI/DuraTect-Solution (ultra) (Prod. Nr. MT-0008-0.8) stattdessen verwenden |
| Inkubationszeit mit DAPI zu kurz | Inkubationszeit mit DAPI anpassen |

18. Literatur

- Aukema SM, et al. (2011) *Blood* 117: 2319-31.
- Khelfer Y, et al. (2017) *Curr Oncol Rep* 19: 74.
- Kievits T, et al. (1990) *Cytogenet Cell Genet* 53: 134-6.
- Swerdlow SH, et al. (2016) *Blood* 127: 2375-90.
- Wang W, et al. (2015) *Am J Surg Pathol* 39: 1132-1139.
- Wilkinson DG: *In Situ Hybridization, A Practical Approach, Oxford University Press* (1992) ISBN 0 19 963327 4.

Unsere Experten stehen Ihnen für Ihre Fragen zur Verfügung. Bitte kontaktieren Sie help@zytovision.com



ZytoVision GmbH
Fischkai 1
27572 Bremerhaven/Deutschland
Telefon: +49 471 4832-300
Fax: +49 471 4832-509
www.zytovision.com
Email: info@zytovision.com

Warenzeichen:

ZytoVision® und F/ExSH® sind Warenzeichen der ZytoVision GmbH.