Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

Video: Wat is er nieuw in het onderzoek naar de ZvH in 2012?

Ed Wild's speech bij de European Huntington's Association, over ZvH onderzoek en veelbelovende mogelijke behandelwijz

Geschreven door Dr Ed Wild op 5 maart 2013
Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Hans van der Leer
Origineel gepubliceerd op 10 oktober 2012

Kijk eens naar de video waarbij Ed Wild de "European Huntington's Association" deelnemers tijdens hun jaarlijkse conferentie toespreekt op 12 september 2012, samenvat hoe het onderzoek naar therapieën werkt en uitleg geeft over de spannendste manieren waarop wetenschappers de ZvH bestuderen en behandelen.

DR.

ED WILD: Hallo allemaal, goedemiddag mijn naam is Ed, en de reden dat ik 3 verschillende taakomschrijvingen op mijn introductie-dia heb staan is, omdat ik heel slecht nee kan zeggen tegen dingen. In het bijzonder dingen die met de ZvH te maken hebben.

ED: Dus, om de redenen te verklaren waarom ik hier ben, de bovenste betekent dat ik een ZvH wetenschapper ben. De middelste is dat ik een neuroloog ben en de onderste betekent dat ik samen met mijn vriend en collega Jeff Carroll, HDBuzz heb opgericht. Wat ik hier vandaag ga doen is erg simpel, iedereen zou dat probleemloos kunnen. Eenvoudig uitleggen hoe twee en een halve dag van hardcore wetenschap zijn verlopen, maar nu in 50 minuten. Ik ben er zeker van dat het geen probleem hoeft te zijn.

ED: Onnodig te zeggen, wat ik zal moeten doen is focussen op de meer opwindende aspecten, de dingen die voor allen het meest interessant lijken en relevant zijn voor jullie die ofwel leven met de ZvH ofwel iemand kennen die het heeft. Misschien zijn jullie de professionals die betrokken zijn bij de zorg voor ZvH patiënten en hun families.

ED: Dus wat ik besloten heb te doen, is het te comprimeren. Het is een fantastische bijeenkomst geworden; het was absoluut geweldig. Ik zal proberen het in 4 gebieden samen te vatten. Hardcore wetenschaps-gebieden.

ED: Het eerste gaat over prevalentie, hoe vaak komt de ZvH voor?

ED: Het tweede is het begrijpen van de ZvH. Soms lijkt het erop dat wij veel door een microscoop staren en de ZvH beschrijven, terwijl wat we echt zouden moeten doen, is de ZvH behandelen. Maar je kunt natuurlijk de ZvH niet echt behandelen, voordat je ze ook daadwerkelijk begrijpt. Terwijl we aan de ene kant klinische studies en medicijn-studies doen is het tegelijkertijd absoluut essentieel dat we de basisstudies laten doorgaan om te begrijpen wat de ZvH veroorzaakt. Hoe cellen beschadigd raken

enzovoorts. Omdat dit de manier is hoe we de onderzoeks-pijplijn gevuld kunnen houden en altijd vooruit blijven gaan. Dus ook een paar opmerkingen hierover.

ED: Dan de stamcellen, die ik in het bijzonder wil benoemen omdat ik weet dat iedereen hier alles over wil weten, er werd langere tijd over gesproken tijdens deze bijeenkomst. Maar waar het natuurlijk echt om draaide en waarvan ik veronderstel dat jullie er het meest over willen horen tijdens de bijeenkomst is hoe we ervoor staan met therapieën en mogelijke behandelingen. Waarvan we hopen dat zij werkelijk de voortgang van de ZvH remmen en nieuwe behandelwijzen gaan bieden voor de symptomen van de ziekte, en om mensen een betere en langere kwaliteit van leven te geven. Dus het overgrote deel van mijn verhaal gaat eigenlijk over therapieën.

ED: Nu ik dit overzicht nog eens bezie, realiseer ik me eigenlijk dat ik therapieën als nummer 3 heb staan en stamcellen als nummer 4, dus dat was echt om zeker te weten dat jullie wel goed opletten.

ED: Maar eerst, moet ik de mij kenmerkende publiciteit voor HDBuzz maken. Handen omhoog als je van HDBuzz hebt gehoord. Uitstekend. Dat is fantastisch. Jullie zijn wereldwijd een van de best geïnformeerde groep mensen wanneer het over de ZvH gaat. Niet omdat jullie van HDBuzz gehoord hebben, maar omdat jullie allen de moeite hebben genomen om hier op deze bijeenkomst te verschijnen. Dus ben ik er echt blij mee dat jullie erover gehoord hebben. Handen omhoog als jullie het zelfs nuttig vinden. Perfect,veel dank aan jullie allen.

ED: Eigenlijk.. kan ik in het publiek verschillende afgevaardigden herkennen die de verschillende Europese Verenigingen vertegenwoordigen, die zo vriendelijk waren om geld te doneren ter ondersteuning van HDBuzz. Het is ons een groot genoegen dat partnerschap te delen en in staat te zijn het wetenschappelijk nieuws te delen. Dus hoef ik er niet zoveel tijd in te steken om het promoten. Wat ik

in feite, echt wil doen is jullie aandacht vragen voor sommige aspecten, daar is Jeff. Niet zeker of hij al aanwezig is???? nee, is hij er nog steeds niet?

ED: Ik wil jullie aandacht vragen voor enige suggesties aangaande HDBuzz die tijdens deze bijeenkomst geopperd werden. Omdat we er echt veel tijd en moeite instoppen, om te trachten ook deze bijeenkomst rechtstreeks en wereldwijd bij de gehele ZvH-gemeenschap te brengen via HDBuzz. Dus, zijn er ook Twitter volgers in het publiek? Uitstekend!

ED: We hebben dus ook wetenschap-updates getweet gedurende de bijeenkomst, onze Twitternaam is HDBuzzFeed. Dat hebben we vrij gedetailleerd gedaan. Tevens hebben we ook updates op Facebook gezet. Aan het einde van elke dag hebben we een soort samenvattende nieuwsberichten gemaakt, afkomstig van de Twitter updates. De Engelse versies staan al online als je naar hdbuzz.net gaat. Zodra ze er in het Engels op staan gaat ons leger vertalers aan de slag om ze te vertalen in onze 12 verschillende talen. Dus, in essentie, wordt elke wetenschaps-sessie behandeld op HDBuzz in alle beschikbare talen.

ED: Mocht er dus iets zijn dat ik vandaag vergeten ben, dan kunt u altijd terug gaan naar HDBuzz om te zien wat we er over vertelden tijdens de conferentie zelf. Het andere dat we gedaan hebben is het EuroBuzz onderdeel, dat aan het einde van elke dag plaatsvond, we interviewden wetenschappers en maakten wat plezier terwijl we ZvH wetenschap uitlegden. Deze sessies komen hopelijk in de navolgende weken beschikbaar als twee video’s, die tevens op de HDBuzz site zullen staan. We kozen in het bijzonder de wetenschappers die een presentatie gaven over iets waarvan wij dachten dat het nuttig voor jullie, de Huntington gemeenschap, zou zijn. We hebben de wetenschappers geholpen hun wetenschap uit te leggen in termen die de patiënten en familieleden kunnen begrijpen. Dus die staan later deze week online.

ED: Heb ik nog iets gemist? Nee, ik denk dat dit het wel zo'n beetje is. Over het vertalen, overigens, dit zijn de twaalf Europese talen waarin HDBuzz nu beschikbaar is. Maak een aantekening van de landcode die correspondeert met uw taal. Op de HDBuzz site dient u op het wereldbol icoontje te klikken rechts bovenaan de pagina om een lijst te krijgen van de verschillende talen.

ED: Dit is een erg exclusieve “sneak preview” van HDBuzz 2, welke hopelijk later dit jaar online zal komen. Het is een herontworpen website. Het navigeren zou gemakkelijker moeten worden. Het “kies je taal” menu is meer prominent aanwezig, wat hopelijk deelname van meer niet Engels sprekenden zal bevorderen.

ED: Iets anders wat we doen voor mensen die voor het eerst kennismaken met ZvH onderzoek is de “start hier” functie. Dus als u een bekende heeft die meer wil weten over het onderzoek naar de ZvH maar geen idee heeft waar te beginnen, dan kunt u diegene naar HDBuzz sturen en vertellen op de ‘start hier’ knop te drukken. Dat zal ze informeren over de ZvH, en over ons allen. Daarna gaan we direct door naar onderzoek over hoe de ziekte te behandelen, waar we beginnen met onderzoek, met de meest veelbelovende nieuwe dingen. Dus dat is allemaal best wel tof.

ED: Iets anders, in de nieuwe versie van HDBuzz kunnen jullie ook complete PDF’s downloaden. Dus mocht u familieleden of vrienden hebben die geïnteresseerd zijn om meer uit te vinden over research, maar die niet online zijn, of niet van het internet houden, of geen Twitter gebruiken, of wat dan ook, dan kun je deze PDF’s uitprinten. Het zijn in principe losstaande factsheets, die allemaal over één wetenschappelijk onderwerp gaan. Ze zijn allemaal in gewone taal opgesteld, dus als u een steungroep leidt, of als u deel uitmaakt van een steungroep, dan kunt u er zoveel uitprinten als u zelf wil het is allemaal geheel gratis. Ze zijn beschikbaar in alle twaalf talen die we hebben. Neem ze mee naar de

instellingen waar u naar toe gaat, zeg tegen de verantwoordelijken waar ze deze PDF's kunnen vinden en dat ze die in hun instellingen beschikbaar stellen. Hoe meer mensen onze teksten kunnen lezen, hoe beter.

ED: Goed, voordat ik iets specifiek wetenschappelijks dat in deze meeting naar voren kwam zal uitleggen, en omdat er nogal wat mensen in het publiek zaten die niet veel begrepen hadden van wat er gezegd werd, en omdat uiteindelijk elke wetenschapper maar aan een deeltje van de ZvH kan werken, en zij vaak het podium betreden alsof iedereen al begrijpt wat zij hebben onderzocht, denken zij dat alles wat ze presenteren alleen enkele nieuwigheden zijn. Maar eigenlijk moeten we natuurlijk iedereen naar een nieuw niveau van begrip tillen, en hen zo laten waarderen wat er gezegd werd tijdens de bijeenkomst.

ED: Dus daarom wil ik beginnen met enkele basisprincipes van hoe onderzoek werkt, hoe wij wetenschap bedrijven, waarna we kunnen doorgaan naar de nieuwe dingen. Ik praat vaak over het onderzoek naar de ZvH en het vinden van effectieve behandelingen alsof het een bergbeklimming is. Bij de ZvH in het bijzonder, is het een soort berg waarvan we niet eens weten hoe hoog hij is. Dus hebben we geen idee hoe lang het zal duren om er te geraken. We weten alleen dat het moeilijk en hoog is.

ED: We hebben het woord 'hoop' al eerder gehoord, en het is een woord dat veel gebruikt wordt. Maar mensen vertellen me soms dat ze dat woord beu zijn, omdat ze het al zo lang horen en we nog steeds geen behandeling hebben. Toch denk ik dat er nog steeds ruimte is voor hoop in het leven van patiënten met de ZvH en hun familie. Maar wat ik ook als steun wil meegeven naast deze hoop, is de hoop dat we de top zullen bereiken van de berg achter die wolk, dat is een andere, of zelfs een heel speciale soort van hoop. Dat is een aanzienlijke hoop waaraan ik refereer.

ED: Dus als je deze berg al aan het beklimmen was, zou je wel een beetje maf zijn, sorry, ik heb weleens de gewoonte vreemde, ouderwetse, Engelse woorden te gebruiken. Je zou wel een beetje gek zijn als je dacht dat je op een morgen op stap zou kunnen gaan en dan de top boven die wolk zou bereiken. Dat zou niet de juiste manier zijn om er mee om te gaan. Mijn mening is dat we de reis in kleine stappen moeten verdelen. Op die manier houden we het einddoel in gedachten, en hoeven we ons alleen zorgen te maken over de volgende stap. De reis naar de top van de berg blijft dan beheersbaar en minder intimiderend. Het is dan ook minder teleurstellend wanneer we alweer één stapje hoger wakker worden al is het dan nog niet op de top van de berg. Dit is dus wat ik bedoel met aanzienlijke hoop.

ED: Want dat betekent dat we iemand nodig hebben die de stappen beschrijft, en hopelijk is het dat wat ik hier zal doen. Dit is wat we zullen blijven doen via HDBuzz. Ik wil niet dat jullie het overkoepelende gevoel van hoop verliezen, dus zal ik jullie vijf grote redenen geven om hoop te blijven behouden.

ED: Ik zeg graag dat Huntington de meest geneesbare ongeneeslijke hersenziekte is. Sommige mensen houden niet van het woord ‘genezen’, sommigen niet van het woord ‘ongeneeslijk’. Ik gebruik ze beide erg voorzichtig. Ik zie dat Charles daar lichtelijk zit te schuimbekken. Dit is wat ik er mee bedoel. Ongeveer 20 jaar geleden is het gen ontdekt, en Huntington is ongewoon in het feit dat iedereen met de mutatie de ZvH zal krijgen. Iedereen met de ZvH heeft dezelfde basismutatie. Dat geeft ons direct een voorsprong op Alzheimer, de Ziekte van Parkinson en andere motorische hersenziekten. We weten precies wat ons doel moet zijn om de ZvH te behandelen. We moeten simpelweg afkomen van de effecten van deze mutatie.

ED: Veel behandelingen hebben al gewerkt bij diermodellen van de ZvH. Dus je zou het gen kunnen inbrengen in een muis, een vlieg of in een Zweedse trol, voor sommige “locals” in het publiek. Je kan de dieren

medicijnen of andere behandelingen geven de ziekte is dan minder erg. Dus weten we dat de ziekte te behandelen is in deze diermodellen. Alles wat we nu nodig hebben is een pil die een mens in een muis verandert en dan komt het goed.

ED: Maar even serieus, we zijn al een eind gekomen. Ik weet dat het lijkt alsof dat niet zo is, omdat de behandelingen er nog niet zijn, maar we boeken daadwerkelijk vooruitgang.

ED: Nummer twee is een beetje saai en gaat over de globale infrastructuur. In tegenstelling tot vele andere aandoeningen, hebben wij fantastische organisaties zoals EHDN, EHA, en in Amerika hebben we een Huntington Studiegroep. De patiëntengroepen zijn absoluut cruciaal, en zijn extreem goed georganiseerd bij de ZvH, omdat het een familie- en gemeenschapsziekte is. Vanwege de manier waarop geneesheren en professionals geraakt worden tijdens het omgaan met patiënten is het erg ongebruikelijk voor een wetenschapper of professional om de wereld van de ZvH te verlaten. Omdat we jullie willen helpen zijn we er van begin tot eind bij. Dus we hebben deze fenomenale wereldwijde infrastructuur.

ED: Daarnaast hebben we zoiets dat het CHDI-fonds heet. Ze betalen niet mijn salaris, ik ontvang geen geld van hen. Het is een non-profit organisatie, een beetje zoals een medicijnenfabrikant, maar ze richten zich alleen maar op behandeling van de ZvH. Ze hebben er enorm veel geld en organisatie in gestoken. Ik denk werkelijk dat als er iets zal slagen, het deze strategie zal zijn. Ik denk dat de strategie om zich te gedragen als een medicijnfabrikant, zoals Pfizer of Glaxo, maar zich alleen maar richten op de ZvH, de juiste manier is om te slagen.

ED: Nu we het over grote medicijnenbedrijven hebben, er zijn grote multinationals, multi-miljarden medicijnbedrijven die geïnteresseerd zijn in behandelingen voor de ZvH. Alleen al op deze bijeenkomst hoorden we van vertegenwoordigers van GlaxoSmithKline en Pfizer, grote medicijnbedrijven. Wat ze zeker hebben, is het geld om klinische proeven

uit te voeren, geld wat anders moeilijk te verkrijgen zou zijn. Ze hebben ook de expertise om medicijnen te registreren en te promoten. Voornamelijk denk ik dat het feit dat deze grote organisaties geïnteresseerd zijn, een teken is dat de kwaliteit van het ZvH onderzoek erg gezond is. Het is zoals wanneer er haaien opduiken in een zee, omdat dit betekent dat de zee erg schoon is. Ik zeg niet dat ze haaien zijn, maar het zijn roofdieren van grote klasse! OKÉ.

ED: Tevens is het cruciaal, dat de wereld van de ZvH en de globale Huntington gemeenschap zich uitbreidt. In de afgelopen jaren ontstond het Zuid-Amerikaans netwerk, het Chinese netwerk, en er komen steeds meer netwerken over de hele wereld bij. Ze zijn niet geïsoleerd van elkaar. In essentie wordt de gehele wereld één groot ZvH-netwerk. Dat is een grote drijvende kracht wanneer het aankomt op het onderzoek en het werken aan behandelingen.

ED: Nummer drie is iets dat we het ‘gouden instapmoment’ noemen, en wat Sarah Tabrizi liet zien in deze dia. In principe word je geboren zonder tekenen van de ziekte. Als je het gen hebt dat de ZvH veroorzaakt dan zal je, tenzij we behandelingen vinden die het ziekte begin uitstelt, op een gegeven moment symptomen ontwikkelen. Voordat de symptomen zichtbaar worden, soms wel 20 tot 30 jaar vroeger, weten we dat de hersencellen (neuronen) hiermee worstelen. Ze werken niet perfect, vanwege vroege, subtiele effecten van de mutatie. Maar, omdat we een genetische test kunnen doen, kunnen we voorspellen wie uiteindelijk symptomen zal ontwikkelen.

ED: Dus als we behandelingen kunnen ontwikkelen die de hersenen helpen met enkele van deze vroege effecten dan zouden we de aanvang van de ziekte moeten kunnen uitstellen. Dat voordeel hebben we bij de ZvH, niet bij Alzheimer of Parkinson, omdat men geen idee heeft wie wel of wie niet de ziekte zal ontwikkelen. Dat zal ons helpen wanneer het aankomt op het behandelen van mensen in de toekomst, maar het helpt ons ook nu bij het onderzoek naar de ziekte.

ED: Volgens mij kloppen m'n nummers niet, ik ging van drie naar vijf. Ik ben vandaag niet zo goed in nummers. Het hebben van symptomen betekent niet dat het te laat is. Die dia ging dus over het uitstellen van het begin van de ziekte. Wat als je al symptomen hebt, wanneer zullen we daarvoor behandelingen ontwikkelen? Nou, er is een techniek die gen-uitschakeling heet waar ik het later over ga hebben. In principe betekent het dat je het ZvH-gen zou kunnen uitschakelen. Dit is nog niet mogelijk bij mensen, maar het is al gedaan in vele muismodellen. Het komt er op neer dat de muis geboren wordt met het ZvH-gen ofwel de mutatie, en op een gegeven moment wordt zij ziek. Wanneer we het gen uitzetten nadat de muis ziek is geworden, dan gaat de muis er op vooruit, de symptomen verbeteren. Als je naar de muizenhersenen kijkt onder een microscoop dan zie je dat de schade aan de hersenen ook daadwerkelijk vermindert.

ED: Echter, dit alles betekent niet dat de ZvH geen neuro degeneratieve ziekte is. Hersencellen sterven daadwerkelijk af, en wanneer ze afsterven kunnen we ze niet terug brengen. Toch zijn we optimistisch dat wanneer we de schade aan deze cellen kunnen afremmen bij mensen die al symptomen hebben verbeteringen kunnen zien. Of in ieder geval baat hebben bij deze behandelingen. Dus het hebben van symptomen betekent niet dat het te laat is.

ED: Dit is de laatste - dus daadwerkelijk nummer vijf. Wetenschap is cumulatief. Wetenschap is zoals deze gletsjer. Er valt sneeuw bovenop, en elke losse sneeuwvlok op zich maakt niet zo veel verschil. Maar na jaren, decennia en honderden jaren bouwt het gewicht zich op. Waar je mee overblijft is dit gigantische bouwwerk dat bergen kan verzetten. In mijn beleving is dat hoe wetenschap in zijn werk gaat. Dat brengt ons terug naar deze kleine stapjes van aanzienlijke hoop. Elke stap brengt ons een klein beetje dichterbij. Elke dag weten we iets meer dan de dag daarvoor, en morgen weten we weer net iets meer.

ED: Goed, een kort uitstapje naar hoe medicijnen ontwikkeld worden. Omdat ik denk dat dit een idee geeft over waarom het zo lang duurt. Dit is waar ik het eerder al over had, de medicijnpijplijn. Gisteren hoorden we over behandelingen die al door deze gehele pijplijn heen zijn gekomen. Wat er in essentie gebeurt is dat je een hoop werk moet verrichten in de cellen, in het lab, en met chemicaliën om een medicijn in de pijplijn te krijgen. Wanneer je een medicijn hebt, of het doel en medicijn met elkaar matchen, dan ga je het testen. Je test het in cellen, je test het in wormen, enzovoorts, enzovoorts.

ED: Wanneer het dan uitgebreid getest is dan kan je beginnen met studies bij mensen. Die zijn opgedeeld in verschillende fases. Ten eerste moet je vaststellen bij gezonde vrijwilligers of het medicijn veilig is. Vervolgens wordt nogmaals de veiligheid getest in een klein aantal patiënten. Daarna volgen grote onderzoeken om erachter te komen of het medicijn daadwerkelijk werkt bij patiënten of niet. Het duurt minstens tien jaar om een medicijn door deze pijplijn te krijgen, en het laatste gedeelte alleen duurt al rond de vijf jaar. We ontdekten het gen in 1993, en vanaf toen waren we pas in staat om mogelijke doelwitten in cellen te identificeren.

ED: Er zijn echter doelwitten waar we pas dit jaar over horen die erg nieuw en spannend zijn, waarvoor de medicijnen vanaf de grond af aan ontwikkelt moeten worden. Dus dat is voor mij de voornaamste oorzaak waarom het zo lang schijnt te duren, maar we zijn er mee bezig. Nummer twee, de pijplijn is gevuld. Momenteel bevinden er zich ZvH medicijnen in de erg vroege fases en zitten er medicijnen in die op het punt staan klinisch getest te worden bij mensen. Er zijn op dit moment klinische proeven bezig, vergis je niet. Er zijn klinische proeven bezig in Europa en in Amerika van medicijnen waarvan we hopen dat ze de ZvH zullen vertragen.

ED: Goed hier komt het wetenschaps-gedeelte. Is iedereen nog wakker? Uitstekend! Het eerste waar ik het over wil hebben: de hogere prevalentie. Prevalentie betekent in principe hoeveel mensen er op een gegeven

moment in een bepaalde populatie zijn die de ZvH hebben. Michael Hayden sprak hierover op de eerste dag van de bijeenkomst. Wanneer we het hebben over prevalentie hebben we het over cijfers per 100.000, of per 10.000. Wat dit inhoudt is dat wanneer je 100.000 mensen in een bevolkingsgroep hebt, 4 tot 6 van hen tekenen van de ZvH hebben. Dit zijn de gegevens van oudsher, en die komen van studies die gehouden werden van voor, en rond, de tijd dat het gen voor het eerst ontdekt werd.

ED: Sinds die tijd is er een hoop gebeurd. We zijn ons veel bewuster van hoe we de ZvH klinisch moeten diagnosticeren. In andere woorden, als de ZvH bekend is bij een bepaalde familie dan is het gemakkelijk op te sporen. Want iemand zegt: ‘Oh, mijn moeder had de ZvH, dus ik wil me graag laten testen.’ Maar bij nieuwe gevallen waarbij de familie historie niet bekend is, of waar de ziekte voor het eerst keer opduikt, duurde het voorheen vaak twee tot drie generaties voordat deze diagnose duidelijk werd. Ik denk dat we tegenwoordig beter worden in het vroeg opmerken van deze groep.

ED: Mensen leven tegenwoordig ook langer, wat ons in staat stelt de tekenen van de later beginnende ZvH te herkennen. Wat ik ook denk is dat mensen simpelweg geleidelijk het stigma rond de ziekte opheffen. Dus mensen zijn meer bereid om er over te praten met hun familie, zorgverleners en artsen. Het komt er dus op neer dat we ons veel bewuster zijn van de patiënten die er zijn.

ED: Dus de ZvH-vereniging van het Verenigd Koninkrijk sprak met Sir Michael Rawlings, de bestuurder van NICE, een gezondheidsregister in het Verenigd Koninkrijk. Hij zei: “Er werd ons gezegd dat er 4 tot 6 per 100.000 zijn. In onze gegevens zien wij eigenlijk het dubbele aantal patiënten waar we zorg voor dragen. Dus dat getal kan niet kloppen.” Michael Rawlings heeft vervolgens een studie gedaan waarin hij keek naar de nationale huisartsen-database. Hij kwam uit op een getal waarin op z'n minst 12 per 100.000 mensen de ZvH hebben in het Verenigd Koninkrijk.

ED: Michael Hayden’s groep in Canada deed een vergelijkbare studie en kwam uit op 15. Het lijkt er dus op dat de ZvH dus tenminste twee keer zo vaak voorkomt dan dat we aanvankelijk dachten.

ED: Dit is waarschijnlijk niet zo'n verrassing voor jullie, omdat dit nieuws eigenlijk afkomstig was vanuit de ZvH gemeenschap. Van families die zeiden: “Het kan niet kloppen dat de ZvH zo zeldzaam is.” Dus dit is eigenlijk wetenschap die bevestigt wat de ZvH gemeenschap ons al vertelde.

ED: Wat dit inhoud is dat de overheid en gezondheids-organisaties meer middelen moeten inzetten om te zorgen voor ZvH-families en patiënten. Het bekent ook dat we in de toekomst, wanneer de bevolking ouder wordt, we mogelijk nog meer mensen met de ZvH vinden. Dus dat is iets om je bewust van te zijn.

ED: Om verder te gaan met laboratorium wetenschap, ziekteleer en behandelingen. Een klein beetje perspectief, omdat ik het ga hebben over cellen, genen en al dat soort dingen. Dit is een artistieke impressie van ons sterrenstelsel, de Melkweg. Het bevat 100.000 miljoen sterren. Als je dat nummer vermenigvuldigt met 100 dan krijg je de hoeveelheid cellen in het menselijk lichaam. Dat is dus nogal wat. En deze cellen bevatten ons genoom, al onze genen, inclusief twee kopieën van het Huntington gen.

ED: De cel heeft een kern waarin het DNA zich bevindt en een cytoplasma waar al het andere gebeurt. Waar het in cellen fundamenteel om te doen is zijn de machientjes die we eiwitten noemen. In de kern zit ons DNA, onze genen deze zijn gemaakt van DNA. Een gen is weer een recept voor een eiwit. Voordat we het eiwit produceren wordt er een boodschapper-molecuul gemaakt dat we RNA noemen RNA wordt gebruikt om een reeks van kleine klodders te maken die aminozuren heten en die worden vervolgens samengesteld tot een eiwit. In het geval van de ZvH, zorgt het huntington-gen voor huntingtine RNA, en dat leidt vervolgens tot het huntingtine eiwit.

ED: Zoals jullie weten, gaat de ZvH genetica over CAG herhalingen. We hebben deze CAG herhaling van deze letters in ons gen. Elke CAG correspondeert met een klein bouwblokje, een aminozuur dat glutamine heet, wetenschappers benoemen dat met de letter Q. Wat dat doet is dat het het normale huntingtine eiwit neemt, wat daar een beetje op lijkt. Het CAG gedeelte is hier, althans al die kleine Q's, de glutaminen, zijn daar. Als je teveel glutaminen in een reeks hebt, verandert het van vorm, maar het verandert ook de vorm van het gehele eiwit.

ED: Dus het gehele eiwit verandert van vorm vanwege die kleine verlenging van dit glutamine gedeelte. Als je een eiwit bent dan zal het veranderen van de vorm ook je functie veranderen. Want de functie van eiwitten is afhankelijk van hun vorm.

ED: Wat ons brengt bij aartsvijand nummer 1, namelijk het gemuteerde huntingtine eiwit. Dit is een microscopische afbeelding van het huntingtine eiwit. Zoals je kan zien vormen deze bergachtige klodders, die aggregaten heten. We denken echter dat het giftige gebied daadwerkelijk dit gedeelte is, voordat het zich vormt tot aggregaat. Dus dit is de oorzaak van alle problemen binnen de ZvH, het gemuteerde huntingtine eiwit. Het doet een heleboel dingen. Het komt er op neer dat het een hoop dingen verpest die moeten gebeuren om onze cellen gelukkig te maken. Onze hersencellen, hebben daar helaas hinder van. Dat is mijn instapklas over de ZvH.

ED: Wat hebben we geleerd tijdens deze bijeenkomst over hoe dat eiwit schade aanricht? Nou, voor mij waren er twee frappante presentaties.

ED: Dit is Gill Bates uit London, zij bestudeert een eiwit dat HDAC 4 heet. HDAC's zijn een familie enzymen die bepalen welke genen aan en uit geschakeld worden. HDAC 4 is al geruime tijd interessant wanneer het aankomt op mogelijke behandelingen voor de ZvH, omdat het huntingtine eiwit het aan en uit schakelen van andere genen in de war brengt. Gill heeft al deze HDAC enzymen bestudeerd, en HDAC 4 in het bijzonder. Wat ze heeft ontdekt is dat de effecten die HDAC normaal heeft - of die te

maken hebben met de ZvH - daadwerkelijk gebeuren in het cytoplasma, waar geen DNA is, in plaats van in de celkern waar wel DNA is. Dit veroorzaakte grote opschudding en wijzigt ons inzicht over dit belangrijke eiwit. Gill's laboratorium is nu aan het onderzoeken waarom dat zo is.

ED: Een andere fascinerende presentatie handelde over fundamentele inzichten over de ZvH en werd gegeven door Ray Truant die de structuur van het eiwit heeft onderzocht en hoe het zich verplaatst binnen cellen. Hij beschrijft het eiwit als een soort spiraal, een veer. Het heeft veel uitrekbare gedeeltes en het verandert van vorm. Het heeft misschien te maken met het zenden van signalen door de cel, en gebaseerd op welke vorm die het heeft.

ED: Meer specifiek heeft de ZvH iets te maken met de manier waarop onze cellen met stress (binnen de cel) omgaan. Het polyglutamine dat door al die extra glutamines in gemuteerd huntingtine eiwit wordt geproduceerd maakt dat dit minder in staat is om de cel te helpen bij het omgaan met die stress. Iets in die glutamine verlenging zorgt ervoor dat het huntingtine eiwit minder rekbaar is. Ray noemt het zijn 'roestig scharnier hypothese', een erg nuttige vergelijking. We hebben Ray Truant daadwerkelijk geïnterviewd op het podium, dus zodra de EuroBuzz video's online staan op HDBuzz, kunt u Ray direct over zijn wetenschap horen praten. In termen waarvan ik denk dat ze best gemakkelijk zijn om te begrijpen.

ED: Om door te gaan met behandelingen. Hoeveel tijd heb ik nog? Enkele minuten, uitstekend. Dan ga ik nog enige minuten door. Dus, gen-uitschakelbehandelingen; handen omhoog als u er van gehoord heeft. Ik had het er eerder al over, dus iedereen zou de hand omhoog moeten hebben, maar dat vroeg ik niet. Dit is één van de meest bekende veelbelovende mogelijke benaderingen. Het komt er op neer dat, wanneer je huis overstroomt, het belangrijk is om het water op te dweilen. Maar belangrijker is het om eerst de kraan dicht te draaien. Beter niet gaan dweilen met de kraan open.

ED: Wat gen-uitschakeling of huntingtine remming in essentie inhoudt is dat men moet toegeven dat het erg moeilijk is om het DNA te veranderen in al onze cellen. Doch door te zeggen: ‘Goed, misschien wordt het huntingtine RNA gemaakt, maar kunnen we er voor zorgen dat het RNA niet in een eiwit wordt omgezet zodat er minder van het gemuteerde eiwit aanwezig is.’

ED: Het blijkt dat onze cellen daadwerkelijk al mechanismen bezitten om van ongewenst RNA af te komen. Dus het enige wat nodig blijkt is het ontwikkelen van medicijnen die zich aan het huntingtine RNA vasthechten en tegen de cel zeggen: ‘Pardon, gooi dit eens even weg. Waar ik aan vastzit, ga dat maar lozen.’

ED: Het werkt, en dat is essentieel. Het is getest in meerdere celmodellen en muismodellen van de ZvH. Er zijn verschillende benaderingen om deze moleculen te maken, en ook manieren om ze in de hersenen van het dier te krijgen. Het komt er op neer dat elke keer dat deze huntingtine verlagende benadering toegepast werd, ze gewerkt heeft in het desbetreffende dier.

ED: Er is momenteel een soortgelijke klinische proef aan de gang bij mensen met ALS. In de afgelopen 12 maanden, en hier hebben we het over gehad op deze bijeenkomst hebben we nu drie verschillende proeven gedaan bij apen, die grote hersenen hebben die veel lijken op de hersenen van mensen.De proeven laten zien dat het we het medicijn op de juiste plaats in de hersenen kunnen krijgen en dan wordt het gen uitgeschakeld. Die apen lieten over het geheel genomen geen slechte bijwerkingen zien. Dit is echt nu aan het gebeuren,jongens!

ED: Dus in de komende 12 tot 18 maanden zal er in ieder geval één klinische proef van gen-uitschakeling binnen de ZvH bij menselijke patiënten gaan plaatsvinden. De eerste proeven zullen waarschijnlijk in

Amerika beginnen met patiënten in de vroege tot midden fase van de ZvH. Ik verwacht dat er echter ook vrij snel proeven plaats zullen gaan vinden in Europa.

ED: We hebben hier veel over geschreven op HDBuzz, en dit zijn de drie artikelen waar u misschien naar wilt kijken. Dus alles dat u hoeft te doen is nl.hdbuzz.net/ intypen, en na de back-slash dan 69, 58 of 23. Zodra u in één van de gen-uitschakel artikelen zit kunt u gemakkelijk doorklikken naar de anderen.

ED: Veel mensen willen graag weten, wanneer ik het over genuitschakeling of huntingtine verlaging heb, hoe het werkt en hoe het in de praktijk zal zijn. Hoe het op dit moment werkt is dat deze medicijnen gemaakt zijn van DNA en RNA. Wanneer je ze als een pil inneemt zouden ze afgebroken worden door het zuur in de maag, dus dan bereiken ze de hersenen niet.

ED: Dus dat betekent dat behandelingen momenteel allemaal direct in het zenuwstelsel geïnjecteerd moeten worden. Ofwel in het ruggenmergvocht via de wervelkolom, of door het direct de hersenen in te pompen of in de ventrikels in het midden van de hersenen. Of zoals Johan Cruijff het zou zeggen: ‘Elk voordeel heb z'n nadeel’ Dit zijn erg veelbelovende medicijnen, maar zoals het er nu uit ziet zal het in ieder geval nodig zijn om injecties in het ruggenmerg te geven, en mogelijk ook in de hersenen. Maar als het werkt, dan is het dat natuurlijk meer dan waard.

ED: Dan is er nog de vraag of we één gen moeten uitschakelen, of beide kopieën van het gen. Iedereen heeft namelijk twee kopieën en de meeste mensen met de ZvH hebben één normale en één gemuteerde kopie. Als we het gen kunnen uitschakelen dat het gemuteerde eiwit maakt terwijl we het andere gen dat het gezonde eiwit maakt zo laten, zou dat mogelijk beter zijn. Dat is iets waar ook nog aan gewerkt wordt.

ED: Beverley Davidson was degene die dit huntingtine verlagende onderzoek presenteerde, en gisteravond hebben we haar voor Eurobuzz geïnterviewd. Dus dag twee van onze EuroBuzz video bevat een erg mooi interview met Bev, één van de leidende figuren in het veld van huntingtine verlaging. Tevens een erg amusante vrouw, wat ook altijd belangrijk is.

ED: Nog een kort woordje over wat we 'Post-translationele modificatie' noemen. Het is compleet vakjargon. Wat het eigenlijk betekent is dat wanneer een eiwit gemaakt wordt in een cel, dat eiwit misschien naar een ander gebied van de cel moet gaan. Het is een beetje als het bezorgen van een pakje. Je plakt er een label op zoals een adres of streepjescode, en dat is wat cellen in principe ook doen.

ED: We noemen die labels of adressen die aan cellen geplakt worden een acetyl. Het maakt niet zo gek veel uit hoe het heet, maar er is dus een labeltje dat aan de cel de opdracht geeft het eiwit te verplaatsen naar een soort zak met enzymen die het eiwit oplossen om er van af komen. Dat is hoe de cel grote eiwitten zoals het huntingtine eiwit verwijdert.

ED: Er is een enzym dat Sirtuin 1 heet. Wat het enzym onder andere doet is het acetyl label verwijderen. Dus als u me volgt, wat het enzym doet is de cellen vertellen om NIET van het eiwit af te komen. Omdat we het slechte eiwit willen verwijderen trachten we de activiteit van dat enzym te verminderen. Het is een hoop heen-en-weer gedoe.

ED: Het komt er op neer dat als je een medicijn kunt maken dat dit Sirtuin 1 enzym afremt, je deze eiwitten zou kunnen labellen zodat ze uit de cel verwijderd worden. Siena Biotech - Andrea Caricasole was de man die het gisteren over dit medicijn had heeft een medicijn ontwikkeld dat Selisistat heet, dat is moeilijk met een droge mond uit te spreken. Selisistat. Dit enzym, wanneer hij het bekeek in het laboratorium en in muismodellen voor de ZvH, stimuleert het het labellen van het eiwit met dat acetyl label. Wat het verwijderen van het eiwit stimuleert.

ED: Dit medicijn had meerdere heilzame effecten. We weten nog niet of het zal werken bij mensen, maar er is een proef op dit moment aan de gang. Het heet de Paddington Studie. Het wordt gesteund door de EU en door het EuroHD Netwerk (EHDN). Fase 1b is afgerond, en fase 2a is vorige week in Europa afgerond. Tot nu toe lijkt het medicijn veilig te zijn. De resultaten van de proef zijn nog niet geanalyseerd. De volgende stap, als het er goed uitziet, zou zijn om door te gaan naar een grotere proef om te zien of het daadwerkelijk de ziekte afremt.

ED: Een kort woordje over synapsen, omdat ik nu door wil gaan over iets erg gaafs dat ‘fosfodiësterase remming’ heet. Zoals u waarschijnlijk weet, signalen in de hersenen zijn van elektrische aard. Onze hersencellen versturen signalen door middel van elektriciteit. Maar aan het einde van de hersencel zit een leegte. U kunt het hier zien. Een leegte tussen de twee hersencellen, en die heet dus de synaps. Het elektrische signaal bereikt het einde, maar het signaal gaat door de synaps heen in chemische vorm. Wat dat betekent is dat de tweede cel een chemische boodschap ontvangt, die dan weer omgezet moet worden naar een elektrische boodschap zodat de overdacht weer plaats kan vinden.

ED: Dus dit is de chemische buitenkant van de tweede hersencel, en dit is de hersencel. In principe komt de chemische stof binnen dan vindt er een opeenstapeling van signalen plaats. Dus een klein ding zet grotere dingen in werking. Vervolgens, tijdens het schoonmaak proces van deze boodschap, komen de enzymen aan bod die fosfodiësterase of PDE worden genoemd. In principe vegen ze al deze boodschappersmoleculen bij elkaar. Wat men vaststelt bij de Ziekte van Huntington is dat de synapsen, de verbindingen tussen hersencellen, minder effectief werken. Een reden kan zijn dat deze PDE enzymen overactief zijn, of dat ze al deze boodschappersmoleculen te vroeg of teveel willen opruimen, wat er voor zorgt dat deze informatie overdracht minder efficiënt verloopt. Dus één van de doelen, en dit is nog maar recentelijk vastgesteld, pas in de

afgelopen twee tot drie jaar. Er is een hoop opwinding over of we deze PDE enzymen kunnen afremmen met een medicijn, dat het functioneren van deze synapsen zou verbeteren.

ED: Dit is waar de medicijngiganten, Pfizer, Glaxo,en GSK, ten tonele komen. Pfizer heeft een medicijn met een erg pakkende naam dat PDE afremt en PDE10 heet. Het herstelt enkele van de synaptische problemen in de ZvH, en verminderd de schade aan cellen in Huntington muizen. We werken samen met het CHDI om deze cellen te testen. Ik moet zeggen dat de resultaten die gepresenteerd werden erg veelbelovend leken. Dit is een medicijn dat werkelijk een verschil lijkt te maken in het functioneren van synapses. Als we geluk hebben heeft het tevens meer langdurige effecten. Pfizer is een echte medicijnen professional. Het heeft een erg verstandig plan om eerst naar patiënten te kijken om te zien of we dezelfde signaalproblematiek vinden, en vervolgens door te gaan met proeven bij mensen. Dit is allemaal nu aan de hand en het zit er dik in dat dit nu al het geval is. Met een beetje mazzel zullen de menselijke studies in het komende jaar gaan plaats vinden.

ED: Tevens heeft GSK ook een PDE programma. Zij verkiezen zich te richten op PDE4. Dat is de naam van hun medicijn. U kunt het niet online kopen, helaas, zelfs niet als u de naam zou onthouden. Het medicijn heeft ook veelbelovende verbeteringen in de boodschap overdracht laten zien toen zij het testten bij cellen in een schaaltje. In het bijzonder merkten zij op dat sommige elektrische signalen die ons vertellen of cellen vlot nieuwe dingen leren verbeterden door hun nieuwe medicijn. Het werd getest in gezonde vrijwilligers. Er was enige bezorgdheid over bijwerkingen zoals misselijkheid bij de gezonde vrijwilligers. Desalniettemin zijn ze van plan om door te gaan met proeven op mensen om na te gaan of dit over het geheel genomen de dingen verbetert of verslechtert. Wij zijn optimistisch dat het zal helpen.

ED: Vanwege deze opwinding hebben we een HDBuzz artikel geschreven over PDE remmers, te vinden op nl.buzz.net/86. Goed, we komen er wel. Oh, dit is mijn indruk van Pfizer en Glaxo. [Gelach]

ED: We zijn nu op het punt aanbeland waar we deze twee topatleten hebben die beide proberen om medicijnen te produceren voor de Ziekte van Huntington. Dus dat is best een goede situatie om ons in te bevinden.

ED: Dit vond ik erg intrigerend, en het is het laatste medicijn waar ik het over ga hebben. Buproprion. Dit was iets nieuws dat ik geleerd heb op deze bijeenkomst. Buproprion wordt ook verkocht als Wellbutrin. Het is een medicijn dat mensen helpt te stoppen met roken, maar het richt zich binnen de Ziekte van Huntington op apathie. Apathie is wanneer patiënten met de ZvH moeite hebben zichzelf te motiveren om uit bed te komen, naar het werk te gaan, of om er op uit te gaan en te socialiseren. Klinkt het bekend? Ja? Ik hoor er veel over. Het is iets waar we moeite mee hebben om te behandelen. Het zou dus fijn zijn als dit werkt. De studie heet 'Action!HD' en vindt plaats in Duitsland, het is nu in de aanvangsfase.

ED: Dit was dus best opwindend nieuws en we kijken er naar uit om te horen wat de conclusie hierover is.

ED: Goed, het laatste gedeelte, er van uit gaande dat ik nog wat minuten heb…. twee? Ok! [gelach] Ten slotte nog stamcellen. Krantenkoppen nieuws die stamcellen. Een stamcel is een cel die in elk ander celtype kan veranderen. Dat klinkt wonderbaarlijk, en dat is het ook. We zijn allemaal begonnen als stamcellen. Wat stamcellen niet zijn is een magische behandeling voor de ZvH. Je kan niet zomaar stamcellen nemen, in hersencellen veranderen, ze injecteren in de hersenen en er van uit gaan dat de hersencellen die afgestorven zijn vervangen zullen worden. Helaas werkt het niet zo. Dat is een beetje zoals een bliksemschicht door een dood lichaam jagen en verwachten dat het wakker wordt. Het zou mooi zijn, maar dat is niet wat er gebeurt.

ED: Wat stamcellen momenteel echter wel zijn is een extreem nuttig gereedschap om de Ziekte van Huntington te bestuderen. Met name de jongens die IPS cellen heten, wat staat voor ‘Induced Pluripotent Stem’ cellen. Je neemt eigenlijk een huidmonster van een patiënt met de ZvH. Deze cellen kan je veranderen tot stamcellen. Die kan je vervolgens weer verder omzetten naar zenuwcellen.

ED: Levende zenuwcellen van mensen kan men enkel ofwel kopen op internet via een webwinkel maar in dit geval hadden ze niets te maken met de ZvH en ook niets met daadwerkelijke patiënten, ofwel door hersencellen van dieren te gebruiken, maar dat zijn geen mensen. Dus je nam een Huntington dier en haalde daar de hersencellen uit. Wat je echter niet kan doen is je hand in de hersenen van een patiënt steken, en de hersencellen er uit halen, er naar kijken onder een microscoop en er medicijnen op uit proberen.

ED: Wat IPS cellen ons in staat stellen te doen is voor het eerst daadwerkelijk cellen te hebben met het echte DNA van echte patiënten, die zich echter wel gedragen en er uit zien als zenuwcellen. Dus we kunnen er medicijnen op testen. We kunnen er ook in ongelooflijk detail naar kijken en zeggen ‘Wat gaat er mis in deze zenuwcellen?’ Dit is werkelijk een ongelooflijke vooruitgang, en geloof het of niet, dit werd het afgelopen jaar voor het eerst mogelijk. Dit werd het afgelopen jaar mogelijk dankzij het grote multinationale stamcel consortium waar mensen van over de gehele wereld bij betrokken zijn.

ED: Lisa Ellerby was de persoon die ons daarover toesprak en ook Leslie Thompson, uit Californië. Dus, Lisa drukte ons op het hart dat dit nog niet een behandeling is. Het zou het kunnen, maar dat duurt nog minstens 10 jaar, waarschijnlijk langer. Wat we nu echter wel 100% zeker weten, is dat het een ontzettend waardevol hulpmiddel is om de ZvH te bestuderen en om medicijnen te testen. Omdat het spannend is - dit is Lisa Ellerby die overigens toegaf dat ze naast poolbiljart ook een groot fan is van het dragen van tutu’s.

ED: Op dag 2 van onze EuroBuzz interviewden we Lisa ook al, kijk eens goed naar die video, omdat Lisa heel goed is in het uitleggen wat stamcellen zijn, wat zij doen en hoe zij nuttig zullen zijn als wetenschappelijk gereedschap.

ED: Ik denk dat dit alles was wat ik te vertellen had. Bedankt dat jullie me een paar extra minuten schonken, en bedankt voor jullie aandacht. [Applaus]

De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangensconflicten, zie FAQ…

Verklarende woordenlijst

ziekte van Parkinson een neurodegeneratieve ziekte die, zoals de ZvH, motorische coördinatie problemen met zich brengt

gen-uitschakeling Benadering om de ZvH te behandelen door gebruik te maken specifieke moleculen die de cellen bevelen om het schadelijke huntingtine-eiwit niet te produceren.

huntingtine eiwit Eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington gen.

Fosfodiësterase een eiwit dat cyclisch-AMP afbreekt en in vrijwel alle organismen een belangrijke rol heeft bij het reguleren van de stofwisseling op cellulair niveau, maar ook cyclisch guanosinemonofosfaat of cGMP genoemd is een andere cyclisch nucleotide welke een belangrijke rol speelt bij de afbraak van verscheidene biochemische processen in cellen.

CAG herhaling DNA streng aan het begin van het Huntington-gen, waar de CAG sequentie vele malen wordt herhaald en de streng langer is dan normaal. Komt voor bij mensen die de ZvH zullen ontwikkelen.

prevalentie Een cijfer dat een schatting geeft van het aantal personen in een bevolkingsgroep met een bepaalde medische aandoening.

stamcellen Cellen die kunnen delen in cellen van verschillende soorten, een cel die in staat is om in een ander celtype te veranderen (differentiëren)
aggregaat Eiwit klonters die zich vormen in cellen bij de ZvH en bij sommige andere degeneratieve ziektebeelden.
glutamine De aminozuurbouwsteen die te vaak wordt herhaald aan het begin van het gemuteerde huntingtine eiwitt
acetyl Een chemisch label dat kan worden toegevoegd aan eiwitten of ervan kan worden verwijderd.
genoom al het DNA van een levend organisme, verzamelnaam voor alle genen.
Synaps verbinding tussen twee zenuwcellen in de hersenen
PDE10 een eiwit in de hersenen dat een goed doel voor medicijnen en een biomarker kan zijn voor de ZvH. PDE10 wordt haast exclusief gevonden in delen van de hersenen waar hersencellen sterven als gevolg van de ZvH.
HDAC histone de-acetylases (HDAC's) zijn machines die de acetyl labels verwijderen van histonen, zorgen ervoor dat zij het DNA loslaten waar zij aan 'vastgekleefd' zijn
RNA chemische stof die lijkt op DNA en waaruit ‘boodschapper’ moleculen worden gemaakt. RNA wordt gebruikt als actieve kopie van genen bij de productie van eiwitten.

© HDBuzz 2011-2015. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net
Gegenereerd op 5 oktober 2015 — Gedownload van http://nl.hdbuzz.net/100