

Buzzilia Video: Dag 3

Video van dag 3 van Buzzilia: nachtelijk nieuws, interviews en speelfilms van het Wereldcongres over de ziekte van Huntington 2013 in Brazilië



Geschreven door Dr Jeff Carroll 20 maart 2020

Bewerkt door Professor Ed Wild Vertaald door Lieke Klein Haar

Origineel gepubliceerd op 28 oktober 2013

In onze laatste video van het Wereldcongres over de ziekte van Huntington in Rio de Janeiro in 2013, interviewen we Jim Gusella van Harvard Medical School over genetische modifiers van de ZvH, en Neil Aronin van de University of Massachusetts Medical School over gene silencing en schapen.

Je kunt de onbewerkte video zien, inclusief de 'Generation Game' (41 minuten) [op YouTube](#)

ED: Dankjewel, en welkom voor de derde en laatste keer bij Buzzilia, onze live samenvatting van gebeurtenissen van vandaag, en spannende dingen die nog gaan gebeuren. Hier, vanuit het Wereldcongres over de ziekte van Huntington in Rio de Janeiro. We willen de tijd nemen om een aantal belangrijke mensen te bedanken, een paar vrijwilligers die ons helpen HDBuzz te vertalen, dat beschikbaar is in 12 talen.

JEFF: We hebben vandaag gehoord dat er 600 miljoen mensen in Latijns Amerika wonen, dus er is vast een groot aantal mensen met de ZvH in deze community. We zijn blij dat de inhoud van HDBuzz beschikbaar is in zowel Spaans als Portugees om zo hopelijk de families te kunnen helpen bij het leren over de aandoening.

ED: Alle vertaling is inderdaad gedaan door vrijwilligers die hun tijd besteden aan het vertalen in verschillende talen, inclusief Spaans en Portugees. Ik denk dat er ten minste een of twee HDBuzz vertalers in het publiek zitten, dus als je vertaalt voor HDBuzz, sta alsjeblieft op. Kijk eens aan. Geef ze een warm applaus. Ik weet dat mensen thuis, veel vertalers, naar deze video kijken en dat ze deze gaan vertalen. En zij waarderen het applaus, dus bedankt daarvoor.

JEFF: Tot slot, in onze inleidende woorden, geef een warm welkom aan de Internationale ZvH Vereniging. Ze hebben net een nieuw bestuur gekozen en maken een nieuwe start, met als doel om alle organisaties die de ZvH bestrijden uit alle landen aan elkaar te verbinden. Dus als je geïnteresseerd bent en je wil betrokken raken, mail dan naar de internationale voorzitter, Ann Jones, haar emailadres staat daar. Dus, de hoogtepunten van de dag; Ed, wat viel jou het meest op?

ED: We hebben gisteren over biomarkers gesproken. Voor mij persoonlijk was het hoogtepunt van vandaag een opmerking in een sessie met Tiago Mestre, die we eigenlijk hadden willen interviewen maar die helaas weg moest. Hij sprak over het verzamelen van hersenvocht of CSF. Dit is een heldere vloeistof die de hersenen en het ruggenmerg omgeeft. Je kunt het aftappen door een smalle naald in het midden van de wervelkolom te steken.

JEFF: Dat klinkt griezelig.

ED: Nou, het klinkt erger dan het is. Wanneer iemand het doet die ervaring heeft, is het goed te verdragen, en het verschilt eigenlijk niet veel van een bloedtest. Hoewel er wel iets meer gedoe is vooraf en erna. Wij weten dit omdat je een paar jaar geleden een lumbale punctie hebt gehad, van dokter Blair Leavitt, voor ZvH onderzoek.

JEFF: Blijkbaar ben ik bereid om bijna alles te doen voor ZvH onderzoek.

ED: Een paar weken geleden deed ik er een, in augustus, omdat we hersenvocht verzamelden en we zochten controle vloeistof, dus ik bood me aan als vrijwilliger. En ook om te ervaren hoe het is. Ik heb getweet over de ervaring. Kijk, hier zie je een video van mij; je kunt het vocht er daar uit zien druppen. Dat ben ik, ik zit onder het desinfecterende middel. Ik geef een duim omhoog daar.

JEFF: Je bent opgekruld als een baby.

ED: Eerlijk gezegd voelde ik vrijwel niets. Dit was ik, dat is mijn hersenvocht, en dit is een applaus voor iedereen die hersenvocht geeft voor de ZvH. Als je wat tweets wil lezen – vooraf, tijdens of erna – dan kun je het daar vinden. Het smaakt een beetje als kip. Voor de duidelijkheid, ik heb niet mijn eigen hersenvocht gedronken.

JEFF: Dus dit is nuttig om te doen voor families die graag willen bijdragen?

ED: Ik zou zeggen van wel. Het is zeker niet iets dat iedereen zou moeten doen. Het is niet zoals een wandeling door het park, maar als je heel graag zo behulpzaam als mogelijk wil zijn voor ZvH onderzoek en er is toevallig een project in de buurt waar je je voor kunt inschrijven, dan raad ik dat van harte aan. Er komen zeker nog meer verzamelmomenten, want het meten van de niveaus van verschillende moleculen in het hersenvocht wordt zeker een belangrijke manier van onderzoek uitvoeren naar de ZvH. Een manier om te onderzoeken of een medicijn werkt is kijken of we de verwachte veranderingen zien optreden in het hersenvocht. Om dat te doen moeten we nu naar hersenvocht gaan kijken.

JEFF: Omdat dit onze laatste live sessie is van Buzzilia, wil ik even snel vooruitkijken naar wat er morgen gaat gebeuren. Dat is een sessie over opkomende nieuwe behandelingen en therapieën, die uiteraard heel belangrijk en erg spannend zijn voor iedereen die hier aanwezig is. Professor Bernard Landwehrmeyer gaat een samenvattend praatje geven over waar we staan wat betreft therapeutische ontwikkelingen. Ik kijk voornamelijk uit naar updates over manieren van gen silencing in de ZvH. Dus het uitschakelen van het schadelijke huntingtine gen.

ED: Hierover straks meer, wanneer we spreken met Neil Aronin. Ik denk dat het over het algemeen klinkt alsof de nieuwe behandelingen die speciaal zijn ontwikkeld ZvH, althans sommige hiervan, in de aankomende twee jaar gebruikt gaan worden in klinische proeven.

JEFF: Ja, het is de opbrengst van tientallen jaren zorgvuldige wetenschap. En echt spannende dingen staan te gebeuren in het volgende jaar.

ED: De eerste gelukkige geïnterviewde, of eigenlijk zijn wij de gelukkigen omdat we hem hier mogen ontvangen, is Jim Gusella, van Harvard Medical School. Jim is een legende onder ZvH onderzoekers. Hij was onmisbaar voor de ontdekking van het gen, en voor al het werk dat tot de ontdekking heeft geleid. Hij is nog steeds een van de meest prominente onderzoekers van de genetica van de ZvH. Dus heet hem een warm welkom. Goedenavond, bedankt voor je komst. Neem plaats op deze weelderige, maar toch minimalistische bank. Jim, we beginnen met een makkelijke vraag. Wat is een gen?

JIM: Die vraag is ingewikkelder dan je zou denken, maar ik zal proberen de huidige definitie te geven, want eigenlijk is het een steeds veranderende term. Het DNA in elk individu draagt een code voor het maken van de verschillende componenten van de cellen van dat individu. Om dat te doen moet de boodschap van het DNA gekopieerd worden. Het wordt gekopieerd in een gerelateerd molecuul genaamd RNA. De boodschap in dat RNA wordt vervolgens gelezen door het mechanisme in de cel, en in veel gevallen wordt er een eiwit van gemaakt. Dus de huidige definitie van een gen, is dat stukje DNA dat het RNA functioneel maakt. Want het blijkt dat sommige RNA's niet worden omgezet in eiwitten. Maar ze doen wel dingen in een cel waarvan we nog niet weten wat, maar dat zijn we aan het uitzoeken. Is dit duidelijk genoeg voor nu?

ED: Dat is erg duidelijk. Ik vind dat dat een applaus waard is. En ik wist niet dat het inderdaad een buitengewoon moeilijke vraag is. Een beetje zoals het gooien van een bal met effect, toch? Dat is de Amerikaanse uitdrukking? Het gooien van een bal met effect?

JIM: Ja.

ED: Een draaiende bal, zouden wij zeggen, al weet ik niks van cricket, dus ik weet niet waar dat woord vandaan komt. Dus dat is wat een gen is. Dus als ik, in mijn erg simpele uitleg, zou zeggen dat een gen een recept is voor een eiwit, zou je dan boos op me zijn?

JIM: Dat was waarschijnlijk de beste beschrijving tot een jaar of vijf geleden.

ED: Daar doe ik het mee.

JIM: Waarschijnlijk ging jij toen nog naar school, Ed.

ED: Het gen dat de meeste mensen in het publiek, en de mensen thuis, het meest na aan het hart ligt, is het gen dat de ZvH veroorzaakt. En dat is het ZvH-gen.

JIM: Ja, als je die naamgeving gebruikt. Maar het is eigenlijk het HTT gen.

ED: HTT gen?

JIM: De ZvH is het product van dat gen.

ED: Oké, elke dag leren we bij. Nu we weten dat het gen het eiwit produceert dat de ZvH veroorzaakt, waarom moeten we dan ook nog denken aan andere genen?

JIM: Denk bijvoorbeeld aan een auto, wanneer je aan het rijden bent in de auto en je hebt het stuur in je handen. Als je alleen het stuur in je handen zou hebben, en verder niets, dan zou je niet ver komen. Huntingtine is een eiwit, het is belangrijk en het doet bepaalde dingen, maar het werkt in de context van een boel andere eiwitten en andere componenten van de cel. Dus je kan niet alleen naar dat gen kijken. Je moet het zien als een onderdeel van een machine waar het in werkt. Dat is waarom we ook kijken naar de andere genen. En nu blijkt dat de andere genen ook niet constant zijn. Zij veranderen ook, net als huntingtine. Zij wijzigen niet altijd op zo'n manier dat het ziekte veroorzaakt. Soms variëren ze gewoon op een normale manier tussen individuen. Eén ding waar we aan denken als we aan de ZvH denken, niet als een zorg maar als een kans, is of we kunnen uitzoeken hoe huntingtine werkt in verschillende omstandigheden bij mensen die de variatie hebben. En het zoeken naar die mensen bij wie het niet leidt tot een ernstige vorm van ziekte. Bijvoorbeeld het laat krijgen van symptomen, of een minder erg verloop. Deze informatie zouden we goed kunnen gebruiken. Dus we hoeven ons niet alleen zorgen te maken om hoe het werkt, maar we kunnen het ook zien als kans om een idee te krijgen hoe we een behandeling kunnen uitvinden.

ED: Dat is wat een genetische modifier is, toch? Het is een gen dat iets verandert... kun jij vertellen wat het verandert?

JIM: Je hebt de 'etisch' uit genetisch gehaald.

ED: Sorry daarvoor.

JIM: Een genetische modifier is niet per definitie een gen. Het is een variatie in de volgorde van het DNA waarvan je, als het vindt, niet gelijk weet wat het doet. De aanwezigheid ervan resulteert in het verschil dat je ziet in een individu. Dus als je kijkt naar de symptomen van de ZvH in een individu, en je ziet dat de mensen die een bepaalde volgorde in hun DNA hebben bijvoorbeeld nooit psychiatrische symptomen vertonen, dan is dat een genetische modificatie. Je zou dan de volgorde van dat DNA beter moeten gaan bekijken en je afvragen, 'hoe werkt dit? Werkt het omdat het onderdeel is van een gen, of werkt het op een andere manier, omdat het bijvoorbeeld iets reguleert?'

ED: Dus het is complex?

JIM: Het is erg complex, maar het is ook een geweldige kans, want het onderzoeken van genen is eindig. Er is namelijk een beperkte hoeveelheid DNA in een persoon, ongeveer 3 biljoen bases. Die kun je allemaal in één keer bekijken. Het is erg anders dan het kijken naar het totaal van omgevingsfactoren die hierbij betrokken kunnen zijn, omdat je in wezen naar een gesloten systeem kunt kijken en geleidelijk de verschillen kunt elimineren die helemaal niets betekenen of die juist heel erg belangrijk zijn.

ED: Jij bent onmisbaar geweest in het ontdekken van de genetische marker 30 jaar geleden, en het gen 20 jaar geleden. We hebben erg veel genen; je kunt ze allemaal isoleren in een laboratorium en ze bestuderen totdat je een antwoord hebt. Dus, hebben we genetische modifiers? Weten we wat ze zijn?

JIM: Er zijn geen genetische modifiers waarvan we precies weten wat ze zijn in mensen, en precies weten wat de effecten zijn. Er zijn mogelijke genetische modifiers in muismodellen, waar specifieke genen zijn gevonden die de ziekte wijzigen. Er zijn mogelijke modifiers gevonden bij mensen die DNA sequenties vertegenwoordigen, en die eruit zien alsof ze effect hebben, maar dat is nog in een vroeg stadium. Maar het komt vaak voor dat er valse resultaten worden gevonden wanneer er gekeken wordt naar miljoenen mogelijkheden tegelijkertijd. Dus je moet echt je best doen om aan te tonen dat wat jij denkt dat waar is, in feite geen vals resultaat is. Daar zitten we nu middenin als een onderdeel van een wereldwijde samenwerking die kijkt naar duizenden ZvH patiënten.

ED: Mensen die HDBuzz volgen, of het nieuws van dit soort bijeenkomsten, zijn misschien bekend met wat er de afgelopen jaren allemaal is gebeurd. We dachten dat we een paar genen hadden gevonden die er goed uitzagen, maar na een zorgvuldige heroverweging lijkt het er toch op dat dat niet klopt. Wat is hier gebeurd?

JIM: De manier van zoeken naar modifiers is veranderd met het verbeteren van de technologie. Tot zes of zeven jaar geleden was het zo dat je eigenlijk maar naar één gen kon kijken en de vraag stellen 'varieert dit tussen mensen?'. Je zou dan op het punt kunnen

komen waarbij je ontdekt dat het inderdaad een variatie is, en in een kleine steekproef van een paar honderd mensen opmerken dat bij degenen die een bepaalde vorm van het gen hebben bijvoorbeeld de ziekte later begint. Maar je bestudeert dat gen op zichzelf, zonder rekening te houden met de 25.000 andere genen waar je niet naar gekeken hebt. En nu hebben we de mogelijkheid om naar alle genen tegelijkertijd te kijken. Het komt neer op een analogie die ik eerder vandaag heb gebruikt in één van mijn lezingen. Het gaat over het opgooien van een munt; als je de munt acht keer opgooit, en je krijgt acht keer kop achter elkaar, dan zou je denken dat er iets mis is met de munt. Maar als je de munt 1.000 keer opgooit, dan is het bijna zeker dat je tijdens het 1.000 keer opgooien op een gegeven moment acht keer achter elkaar kop gooit. Zo is het ook met genetische modifiers; als je er maar een paar bekijkt, en alleen die eruit pikt die positief lijken, dan heb je mogelijk de verkeerde uitgezocht. Maar als je naar ze allemaal kijkt, en dan die eruit pikt die positief lijken, dan ga je echte dingen ontdekken. We hebben nu de mogelijkheid om naar alle genetische modifiers te kijken. Dus door deze nieuwe technologie te gebruiken, en terug te kijken op de oude technologieën, ontdekten we dat we eigenlijk te optimistisch zijn geweest over de oude technologieën.

ED: In zekere zin klinkt het als slecht nieuws, dat dingen die eerder mogelijk modifiers zouden zijn dat nu niet meer zijn. Maar eigenlijk kijk ik er op een andere manier naar; we moeten terug naar het idee dat wetenschap cumulatief is. Wat er eigenlijk is gebeurd, is dat we nu beter gereedschap hebben om onderscheid te maken tussen valse en echte resultaten.

JIM: We hebben inderdaad beter gereedschap. En vroeger, wanneer we een modifier identificeerden waarvan we dachten dat die echt was, moesten we die biologisch gaan bewijzen. We moesten dan echt het biologische systeem in gaan om het te onderzoeken. Dat is veel werk, kost veel geld en veel tijd en het geeft niet altijd een definitief resultaat. Met de genetica nu, omdat we alles tegelijkertijd kunnen bekijken, kunnen we tot een meer definitief resultaat komen door pure statistieken, zonder het biologische systeem in te moeten. Wanneer je uiteindelijk wel in het biologische systeem aan het werk gaat, weet je dat je werkt aan iets wat echt is. En we voorkomen werk doordat we dingen kunnen elimineren die niet geschikt zijn om direct in het biologische systeem te testen. Van die dingen kunnen we afstand nemen. We kunnen bewijs verkrijgen dat iets echt is, en het gewoon bestuderen. Het scheelt erg veel tijd wanneer we het eenmaal weten.

ED: Fantastisch! Dus het werk gaat door met grote hoeveelheden samples, van duizenden patiënten die hun DNA hebben gedoneerd. Ben je optimistisch?

JIM: Ik ben erg optimistisch. Dat gezegd hebbende, het is slechts een startpunt, want de manier waarop deze genetische modificatie studies werken is niet dat als je naar een steekproef kijkt en je iets vindt, dat het dan stopt. Hoe meer steekproeven je hebt, hoe meer je gaat vinden. En hoe meer steekproeven je hebt die verschillende kenmerken van de ziekte hebben hoe meer verschillende dingen je kunt vinden. Het is dus een cumulatief proces waarbij de eerste modifiers die je vindt je iets geven om mee te werken waarvan

je weet dat het de ziekte kan veranderen. Je weet ook dat wanneer je naar meer steekproeven kijkt, je meer dingen gaat vinden die de ziekte veranderen, en zo kun je een beter plaatje schetsen van hoe je het precies kunt veranderen.

ED: Hartelijk dank. Jim, dankjewel dat je bij ons was. Heel veel succes met het werk waar je mee bezig bent.

JIM: Dankjewel.

JEFF: Nu kijken we vast vooruit naar een wetenschapper die morgen spreekt, en die werkt aan nieuwe coole gen silencing medicijnen, Neil Aronin van de University of Massachusetts. Gen silencing dus; wanneer Ed en ik met patiënten praten dan is dit het thema waar we het meeste over horen. Maar veel mensen, bijvoorbeeld u thuis, weten niet dat dit bestaat. Kun je mij een korte definitie geven van deze aanpak voor een therapie?

NEIL: Nou, ik ben blij dat Jim wat heeft uitgelegd over DNA, RNA en het eiwit want dat maakt het makkelijker om mijn gedeelte uit te leggen. Gen silencing is eigenlijk een manier om te voorkomen dat boodschapper RNA het eiwit maakt.

JEFF: Dus we hebben dit HTT gen dat dit tussenliggende molecuul maakt, en dat verandert in het eiwit?

NEIL: Dat klopt, en het endogene, of de natuurlijke RNA's, die dit doen zijn de kleine, niet-coderende RNA's die Jim noemde.

JEFF: Zij maken geen eiwitten?

NEIL: Zij maken inderdaad geen eiwitten, maar ze maken wel de kleine RNA's die boodschapper RNA herkennen en reguleren. Ze reguleren dus normaal. Ze reguleren hoeveel van het boodschapper RNA wordt gemaakt, zodat daarna het eiwit gemaakt kan worden.

JEFF: Dus het idee is om dit natuurlijke proces dat in de cellen bestaat te kapen, en in plaats daarvan te zeggen 'Hé, ga het slechte huntingtine wegwerken'?

NEIL: Dat klopt. Er zijn twee natuurlijke processen. De eerste is ontdekt in wormen. Deze RNA's bestonden uit twee verschillende strengen die verbonden waren. Dat wordt een si genoemd, of klein storend RNA. Wij maken deze niet. We maken iets dat micro RNA wordt genoemd, en wat ongeveer even groot is als siRNA, maar er is maar één streng. We hebben er daar ongeveer 1.000 van, en het merendeel daarvan, ongeveer twee derde, zit in de hersenen.

JEFF: Dus bovenop dat wat we maken complex is, horen we vaak van patiënten dat ze het complex vinden te horen over ASO's en RNAi. Er zijn dus verschillende moleculen die dezelfde dingen lijken te doen. Kun je kort de verschillende aanpakken beschrijven?

NEIL: Natuurlijk. De ASO is een synthetisch molecuul dat grotendeels uit DNA bestaat. Dus daar zijn ook onze genen van gemaakt. Zij hebben één streng, en zijn ongeveer even groot als SIRNA of micro RNA, maar ze werken heel anders. De ASO's komen in een cel, en worden dan gecombineerd met een enzym, of eiwit dat andere eiwitten slijt genaamd RNase-H. Er zijn voordelen aan de ASO's, en er zijn voordelen aan de micro RNA's, of de SIRNA's. Voor ASO's is er doorgaans meer nodig om in een cel te geraken, en het is vaak erg moeilijk. Dit kun jij weten want jij hebt deelgenomen aan een aantal van deze studies. Van tevoren is het vaak moeilijk inschatten hoe het gaat werken. De SIRNA's en de micro RNA's kunnen zelfs experimenteel ontworpen worden, en werken in veel kleinere concentraties.

JEFF: Ik wil graag iets noemen, in het kader van totale openheid. Ik werk aan een andere technologie dan waar jij aan werkt. En soms denk ik dat patiënten en hun familieleden denken 'dit is stom, ze zijn tegen elkaar aan het strijden'. Als wetenschapper denk ik juist dat dit heel goed is. Kun jij aangeven wat jij hiervan vindt?

NEIL: Hoe ik over de competitie denk? Dat weet ik niet zo goed.

JEFF: Komt het de wetenschap ten goede of juist niet?

NEIL: De onderzoeken kunnen elkaar aanvullen. Het blijkt zelfs uit eerdere studies dat ASO's beter in de hersenen terechtkomen dan micro RNA's of RNA's die in een virus zitten dat we hebben ingebracht. Hier zullen we morgen over spreken. Dus je kunt je indenken dat we in de toekomst een behandeling kunnen hebben met een ASO, naast de behandelingen met RNAi.

JEFF: Eigenlijk zouden we dit helemaal niet hebben geweten als verschillende laboratoria niet werkten aan verschillende aanpakken.

NEIL: Dat klopt.

JEFF: We zijn je naam al een paar keer tegengekomen bij onderzoeken bij schapen. Kun je aangeven waarom je in hemelsnaam schapen zou willen onderzoeken?

NEIL: Ik zal je hetzelfde vertellen wat ik mijn moeder heb verteld toen ze zei; 'ik dacht dat je geneeskunde had gestudeerd?' en ik nu met schapen werk. Jij kunt dat vast begrijpen. De CHDI heeft een kolonie schapen met het mutante ZvH gen gemaakt. Transgene schapen. Dit is een wereldwijde inspanning. Een laboratorium dat geleid werd door Richard Faull en Russel Snell in Auckland heeft dit opgezet. In Nieuw Zeeland dus. De schapen groeien op en worden gehouden op een Australische schapenboerderij, waar wij een keer op bezoek zijn geweest. Het leek op een normale schapenboerderij, maar wat weet ik ervan? Wij hebben de behandeling van deze schapen georganiseerd, met een Adeno geassocieerd virus dat een micro RNA, of klein RNA heeft dat het mutante huntingtine zal aanvallen. De reden dat we dit doen is om veiligheid vast te stellen. Je hoort overal dat dat belangrijk is. We moeten

aantonen dat deze AV, siRNA's of micro RNA's veilig zijn en de hersenen niet beschadigen. We onderzoeken ook de werkzaamheid; hoeveel uitval of eliminatie van het gen we kunnen verwachten.

JEFF: Dus hoe goed ze werken in grotere hersenen?

NEIL: Ja. We zijn van plan dit eind november te doen, en we hebben ongeveer 120 schapen tot onze beschikking.

ED: Briljant! We laten het hierbij. Heren, dank jullie wel!

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

GLOSSARIUM

therapieën behandelingen

siRNA Een manier om genen uit te schakelen met behulp van speciaal ontworpen RNA moleculen – lijkt op DNA, maar met slechts een enkele streng - die zich richten op de boodschappermoleculen in de cellen en hen opdragen een bepaald eiwit niet te maken

RNA chemische stof die lijkt op DNA en waaruit 'boodschappermoleculen' worden gemaakt. RNA wordt gebruikt als actieve kopie van genen bij de productie van eiwitten

CSF heldere vloeistof geproduceerd door de hersenen die de hersenen en het ruggenmerg omringt en ondersteunt .

HTT afkorting voor het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Wordt ook ZvH-gen of IT-15 genoemd.

© HDBuzz 2011-2022. 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 7 mei 2022 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/147>