



Samenvatting proefschrift Prim de Bie

'Novel insights in the molecular pathogenesis of human copper homeostasis disorders through studies of protein-protein interactions'

Promotie 4 oktober 2007

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Promotores:

Prof. Dr. C. Wijmenga

Prof. Dr. R. Berger

Co-promotor: Dr. L.W.J. Klomp

Een strikte homeostatische balans zorgt voor een voldoende beschikbaarheid van het transitie-metaal koper, terwijl tegelijkertijd toxische effecten ten gevolge van koperstapeling wordt vermeden. Defecten in de uitscheiding van koper resulteren in stapeling van koper in de lever wat gepaard gaat met ernstige leverafwijkingen. Het bekendste voorbeeld hiervan is de ziekte van Wilson, die veroorzaakt wordt door mutaties in de kopertransporterende ATPase *ATP7B*. Een vergelijkbaar defect komt ook voor in Bedlington terriërs ten gevolge van een deletie in het *COMMD1* gen. Het doel van het door de Maag Lever Darm Stichting gesubsidieerde onderzoek beschreven in dit proefschrift is het karakteriseren van de moleculaire defecten die ten grondslag liggen aan stoornissen in de koperhomeostase bij de mens. We hebben onderzocht of *COMMD1* een rol heeft in het ontstaan van koperstapelingsziekten bij de mens door eiwitten te identificeren en te karakteriseren die een interactie met *COMMD1* aangaan. De resultaten wijzen erop dat *COMMD1* een regulerende rol heeft in de afbraak van *ATP7B*, middels een interactie met *ATP7B*. Tevens onthullen de bevindingen een ontregeling van deze interactie ten gevolge van een aantal specifieke mutaties in *ATP7B* die de ziekte van Wilson veroorzaken. Deze waarneming duidt erop dat *COMMD1*, in ten minste een deel van de patiënten, betrokken is bij de pathogenese van de ziekte van Wilson. De resultaten beschreven in dit proefschrift hebben tevens bijgedragen aan de identificatie en karakterisatie van tien familieleden van *COMMD1*. We hebben aangetoond dat een aantal van deze *COMMD* eiwitten, die functioneel en structureel verwant zijn aan *COMMD1*, interacteren met *ATP7B*. Deze resultaten suggereren dat ook andere *COMMD* eiwitten dan *COMMD1* een rol zouden kunnen spelen in de ontwikkeling van stoornissen van koperhomeostase bij de mens.

Deze hypothese wordt ondersteund door onze bevinding dat een aantal polymorfismen in de DNA sequenties van *COMMD2* en *COMMD10* afwijken in een patiëntengroep met koperstapeling van onbekende erfelijke oorsprong, ten opzichte van de normale populatie. Tezamen genomen, heeft het onderzoek beschreven in dit proefschrift geleid tot nieuwe inzichten in stoornissen van de koperhomeostase bij de mens. ◀