



Nederlandse  
Vereniging voor  
Hepatology

**POSTTRANSLATIONAL REGULATION  
OF COPPER TRANSPORTERS**

Peter V.E. van den Berghe



## Samenvatting proefschrift Peter V.E. van den Berghe

*'Posttranslational regulation of copper transporters'*

**Promotiedatum: 28 april 2009**  
**Universiteit Utrecht**

**Promotor:**  
Prof. dr. R. Berger

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

De ziekte van Wilson (WD) is geassocieerd met een verstoring van de koperexcretie uit het lichaam, en leidt uiteindelijk tot koperstapeling in de levers van patiënten. Om de pathofysiologie van WD te bestuderen hebben we in dit promotieonderzoek een nieuwe kopersensor ontwikkeld. Met behulp van deze kopersensor waren we in staat om de biologisch beschikbare hoeveelheid koper in de cel te detecteren en de veranderingen in koperhomeostase te volgen. Met behulp van deze kopersensor konden we allereerst vaststellen hoe koper de cel in wordt getransporteerd. We bestudeerden daartoe de functie van twee homologe koperimport eiwitten, genaamd hCTR1 en hCTR2. Deze twee kopertransporters hebben een verschillende affiniteit voor koper en zijn gelokaliseerd in verschillende celorganellen. Dit suggereert dat cellen koper rekruteren uit verschillende pools. Beide kopertransporters vormen trimeren en zijn van dat proces afhankelijk voor hun kopertransportfunctie.

WD wordt veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor ATP7B, een koperexport pomp. In dit onderzoek gebruikten we onze kopersensor om te onderzoeken of de WD-geassocieerde defecten in ATP7B konden worden verholpen met medicijnen die de eiwitvouwing verbeteren. Daarom hebben we systematisch de moleculaire gevolgen van verschillende ziekteveroorzakende mutaties in ATP7B onderzocht *in vitro*. Een groot aantal ATP7B mutanten werden niet goed gevouwen, blijkend uit het feit dat ze slecht tot expressie kwamen en in het endoplasmatisch reticulum werden vastgehouden. Vier verschillende ATP7B-mutanten vertoonden residuale koperexportcapaciteit. Behandeling met de farmacologische chaperones curcumin en het in de kliniek gebruikte 4-phenylbutyraat kon de eiwitexpressie en locatie van deze ATP7B mutanten normaliseren. Behandeling met farmacologische chaperones zou daarom een toekomstige therapeutische optie kunnen zijn voor patiënten met WD, door de vouwing en functie van ATP7B te verbeteren. Verder onderzoek naar de behandeling met farmacologische chaperones heeft ook implicaties voor een groot aantal andere erfelijke leverziekten waarbij het gemuteerde eiwit onjuist wordt gevouwen. ◀

---

Aan de publicatie van dit proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de  
Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

Voor proefschriftsamenvattingen zie:  
[www.hepatologie.org](http://www.hepatologie.org)