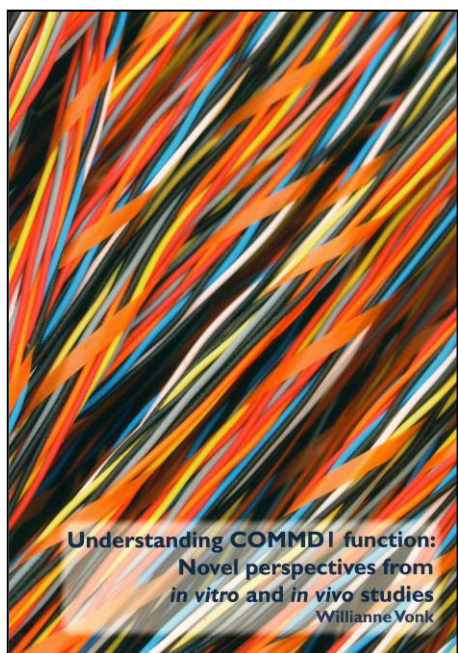




Nederlandse
Vereniging voor
Hepatology



Samenvatting proefschrift Willianne I.M. Vonk

**'Understanding COMMD1 function:
Novel perspectives from in vitro and in vivo studies'**

**Promotiedatum: 17 maart 2011
Universiteit Utrecht**

Promotores:
Prof. Dr. C. Wijmenga
Prof. Dr. R. Berger

Co-promotores:
Dr. L.W.J. Klomp
Dr. A.J.A. van de Sluis

Het metaal koper is een belangrijke co-factor in vele cellulair processen, waaronder de mitochondriale ademhalingsketen, pigment vorming, neurotransmitter synthese en ijzer homeostase. Echter, ondanks dat het metaal essentieel is, kan koper ook ernstige celschade veroorzaken door de formatie van vrije radicalen te katalyseren. Vanwege dit tweezijdig karakter, is het belangrijk om de intracellulaire koperconcentraties zorgvuldig te controleren en dit omvat processen die betrokken zijn bij de import, transport, opslag en excretie van koper. Wanneer een van deze processen ontregeld is, kunnen kopergerelateerde ziekten ontwikkelen die gekenmerkt worden door koperdeficiëntie (bijv. ziekte van Menkes) of accumulatie (bijv. ziekte van Wilson).

Dit proefschrift is gericht op de regulatie van koperstofwisseling, en het karakteriseren van de rol van het eiwit COMMD1 hierin. Een exon 2 deletie van het COMMD1 gen is onlangs geassocieerd met de koperstapelings ziekte koper toxicose in honden. Omdat de Commd1 knock-out muis embryonaal lethaal is, was er tot op heden geen genetisch muismodel beschikbaar om deze ziekte te bestuderen. In dit proefschrift beschrijven we de generatie en karakterisatie van een muismodel waarbij Commd1 specifiek in de hepatocyten gedeleteerd is. Wanneer deze Commd1-deficiënte muizen een hoog koper dieet toegediend krijgen, stapelen de dieren enorme hoeveelheden koper in hun lever. Dit muismodel is daarom het genetische bewijs dat COMMD1 een zeer essentiële rol vervult in de regulatie van koperuitscheiding.

Naast zijn cruciale rol heeft in koperuitscheiding, tonen de studies in dit proefschrift ook aan dat COMMD1 de werking van belangrijke koper-gerelateerde eiwitten, waaronder de koper transporter ATP7A en het antioxidant eiwit SOD1, reguleert. Mutaties in het ATP7A gen resulteren in ontwikkeling van de ziekte van Menkes. In een gedetailleerd onderzoek laten wij zien dat COMMD1 de expressie en vouwing van patiënt-gerelateerde ATP7A mutant eiwitten verbeterd. Dit resulteert in een herstel van hun verminderde koper transport functie. Daarnaast laten we in dit proefschrift zien dat COMMD1 de functie van het antioxidant eiwit SOD1 inhibeert. Mutaties in SOD1 zijn toxisch, en resulteren in de ontwikkeling van de neurodegeneratieve ziekte Amyotrofe Laterale Sclerose (ALS). COMMD1 verhoogt de toxiciteit van patiënt-gerelateerde SOD1 mutant eiwitten drastisch, en op deze manier een belangrijke rol speelt in het ziekteproces van ALS.

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

*Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org*



Nederlandse
Vereniging voor
Hepatology

Samengevat draagt het onderzoek beschreven in dit proefschrift een belangrijke bijdrage aan de karakterisatie van het eiwit COMMDI en toont het aan dat COMMDI een essentiële rol speelt in de regulatie van koperhomeostase in de lever en darm. ◀

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

*Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org*