

Nederlandse samenvatting
- voor niet-vakgenoten -

Nederlandse samenvatting voor niet-vakgenoten

In dit proefschrift staat het metaal koper centraal. Koper komt vooral via de voeding in het lichaam van mensen en dieren terecht. Daar wordt het in de lever opgeslagen, uitgescheiden via het gal of in eiwitten ingebouwd. Distributie van koper vanuit de lever over de rest van het lichaam vindt plaats door uitscheiding van deze eiwitten door de lever. Via allerlei mechanismen komt koper uiteindelijk weer terug in de lever en wordt het via de in de feces aanwezige gal uitgescheiden. Het koper dat door het lichaam wordt gebruikt en uitgescheiden, moet worden aangevuld met koper uit de voeding. Dat betekent dat er een minimale hoeveelheid koper in de voeding moet zitten die deze verliezen kan compenseren. Dit geldt overigens niet alleen voor koper, maar voor een heleboel voedingsstoffen.

De Amerikaanse National Research Council heeft voor veel verschillende dieren schattingen gemaakt van deze minimale hoeveelheden voedingsstoffen. Zij heeft ook een schatting gemaakt van het koperniveau dat in de voeding van muizen zou moeten zitten. Als je de onderbouwing van deze schatting bestudeert, blijkt dat eigenlijk nooit goed is onderzocht hoeveel koper in de voeding van muizen zou moeten zitten om de verliezen weer aan te vullen. Wij hebben daarom een onderzoek gedaan waarbij we muizen hebben onderverdeeld in verschillende groepen. Elke groep kreeg een voer met een bepaald koperniveau. Door biochemische parameters (bijvoorbeeld het koperniveau van de lever) en proefdierkundige parameters (bijvoorbeeld groei of reproductie) te meten, hebben we een schatting kunnen maken van het benodigde koperniveau in het voer van muizen. Onze schatting van dit koperniveau ligt lager dan dat van de National Research Council, maar is wel in lijn met de resultaten van andere onderzoekers.

Veel van de muizen die in zogenaamde dierenlaboratoria worden gehouden voor onderzoek krijgen een commercieel verkrijgbaar voer. De koperniveaus in deze voeders blijken hoger te zijn dan onze schatting van het benodigde koperniveau (soms wel een factor 10 zo hoog). Hoewel de muizen niet direct ziek worden van wat extra koper in het voer, is het wel de vraag of het wel goed is voor de muizen om ze (aanzienlijk) meer te voeren dan ze eigenlijk nodig hebben. Koper lijkt namelijk betrokken te zijn bij het genereren van vrij radicalen en reactieve zuurstofdeeltjes. Dit zijn moleculen die heel reactief zijn en met allerlei andere moleculen in het lichaam kunnen reageren. Tijdens die reacties veroorzaken ze nogal wat schade in het

lichaam. Opname van grotere hoeveelheden koper zou er toe kunnen leiden dat er meer vrije radicalen en reactieve zuurstofdeeltjes worden gegenereerd en dat kan resulteren in schade aan DNA, eiwitten en vetten.

Om dit idee te onderzoeken hebben wij muizen verschillende hoeveelheden koper gevoerd en schade aan DNA, eiwitten en vetten gemeten. De hoeveelheid schade bleek niet verschillend te zijn tussen de verschillende dieetgroepen. We weten uit de literatuur dat het lichaam een mechanisme heeft om zich te beschermen tegen de effecten van deze reactieve moleculen. Het lijkt er op dat dit mechanisme zo goed werkt dat het de productie van grotere hoeveelheden reactieve moleculen in de aanwezigheid van koper kan opvangen.

Naast schade op moleculair niveau door vrije radicalen en reactieve zuurstofdeeltjes, hebben onderzoekers ook een verband gelegd tussen deze reactieve moleculen en ouderdomsprocessen. Ook zouden deze moleculen betrokken zijn in de ontwikkeling van ziekten zoals kanker, Parkinson en Alzheimer. Als een hogere koperinname er toe kan leiden dat er meer vrije radicalen en reactieve zuurstofdeeltjes worden gevormd, zou dit betekenen dat muizen die voer krijgen met een hogere concentratie koper korter leven dan muizen die voer krijgen met een lager koperniveau. Om dit te onderzoeken hebben wij muizen verdeeld over drie dieetgroepen met oplopende koperconcentraties en hun levensduur bepaald. Wij hebben echter geen statistisch significante verschillen in levensduur tussen de verschillende dieetgroepen gevonden. Dit bevestigt het vermoeden dat het mechanisme van het lichaam om zich te weren tegen de schade die reactieve moleculen kunnen veroorzaken uiterst effectief is en dat hogere koperinnames niet resulteren in een verstoring van dit mechanisme.

Zoals reeds kort beschreven heeft het lichaam koper nodig voor een tal van biochemische processen. Het is daarom belangrijk dat het koperniveau in het lichaam niet te laag wordt. Er zijn tal van factoren die het koperniveau in het lichaam beïnvloeden. Een voorbeeld is cholesterol. Uit de vakliteratuur blijkt dat verhoogde opname van cholesterol via de voeding kan leiden tot een daling van het koperniveau. Omgekeerd is ook bekend dat een kopertekort kan leiden tot verhoogde cholesterolniveaus in het lichaam.

Niet iedereen is even gevoelig voor cholesterol en ook binnen diersoorten bestaan er verschillen in de gevoeligheid voor cholesterol. Zo bestaan er ratten en konijnen die heel gevoelig zijn voor cholesterol en sterk reageren op cholesterolrijk voer (zogenaamde hyperresponders) en ratten en konijnen die veel minder gevoelig zijn voor cholesterol (zogenaamde hyporesponders). Wij verwachtten dat het koperniveau in de lever van hyperresponderende ratten en konijnen sterker zal dalen als gevolg van een cholesterolrijk

dieet dan in ratten en konijnen die niet zo gevoelig zijn voor cholesterol. Om dit te toetsen hebben we twee soorten (stammen) konijnen (een hyper- en een hyporesponderende stam) en twee rattenstammen (een hyper- en een hyporesponderende stam) een cholesterolrijk of een controle dieet gevoerd en het koperniveau in de lever gemeten. In de rat werd geen effect van cholesterol op de totale hoeveelheid koper in de lever gevonden. Wel werd een daling van de koperconcentratie gevonden, maar dit is het gevolg van het zwaarder worden van de lever door leververvetting. In de beide konijnenstammen werd ook een daling in de koperconcentratie van de lever gevonden. Alleen in de hyperresponderende stam nam ook de totale hoeveelheid koper in de lever af. Uit dit onderzoek blijkt dus dat het koperniveau in de lever niet zondermeer daalt onder invloed van een cholesterolrijk dieet. Wel bleken er zowel voor de konijnen als voor de ratten significante stamverschillen in het koperniveau van de lever te bestaan en waren deze verschillen onafhankelijk van het dieet dat de dieren kregen.

Omdat we vermoedden dat de stamverschillen in het koperniveau van de lever deels erfelijk bepaald zijn, hebben we het DNA van verschillende ratten- en konijnenstammen onderzocht met behulp van een zogenaamde QTL (quantitative trait loci)-analyse. De QTL-analyse maakt gebruik van het feit dat het DNA van deze diersoorten zo goed in kaart is gebracht dat we bepaalde stukjes DNA kunnen herkennen. Het doel van ons onderzoek was het vinden van stukjes DNA die betrokken lijken te zijn bij de koperhuishouding. Naarmate we meer weten van de stukjes DNA die we met behulp van de QTL-analyse gevonden hebben, wordt het mogelijk om hypothesen te formuleren over mogelijke manieren waarop het koper in het lichaam gereguleerd worden. Zowel voor de rat als voor het konijn hebben we een aantal van zulke stukjes DNA gevonden.