

Cataract, in de volksmond staar genoemd, is een oogziekte waarbij de lens vertroebelt. Wereldwijd wordt 33% van de visuele beperkingen veroorzaakt door cataract¹. Het treedt meestal op latere leeftijd op, maar mondiaal zijn er ook ± 200.000 kinderen blind door deze aandoening². Als cataract al op de zuigelingenleeftijd ontstaat spreekt men van infantiel cataract. Een aanzienlijk deel hiervan wordt veroorzaakt door erfelijke fouten en niet - zoals bij ouderdom - door omgevingsfactoren. Deze erfelijke fouten worden gevonden in genen die coderen voor eiwitten die betrokken zijn bij het waarborgen van de helderheid van de lens.

Bij een meisje met infantiel cataract en een verstandelijke beperking vonden wij middels de nieuwe techniek whole exome sequencing een *de novo* mutatie (een defect in het DNA die niet overgeërd is van de ouders) in een gen coderend voor een eiwit dat betrokken is bij de glutamine en glutamaat huishouding. Zeer waarschijnlijk veroorzaakt deze mutatie het ziektebeeld van deze patiënt: glutamaat is een van de zogenaamde neurotransmitters, stoffen die zorgen dat signalen in de hersenen worden overgedragen. Bovendien is bekend dat glutamaat een voorloper is van de anti-oxidant glutathion, welke de lens beschermt tegen cataract³. Diverse softwareprogramma's voorspellen dat de mutatie schadelijk is voor het enzym. Analyse van de eiwitstructuur laat zien dat de positie van de mutatie gelokaliseerd is op een voor de enzymactiviteit belangrijke plaats. Daarnaast tonen metingen van metabolieten in de hersenen hoge glutamaat- en lage glutaminewaarden aan. Genetische variaties in het betrokken gen zijn eerder geassocieerd met veranderingen in glutamine - glutamaat waarde⁴.

Het zeer vroege ontstaan van cataract bij deze patiënt impliceert dat de glutamaat huishouding een belangrijke rol speelt in het waarborgen van de helderheid van de lens. Er zijn aanwijzingen dat verstoring in de glutamaathuishouding cataract kan veroorzaken⁵, maar het onderliggend mechanisme is niet opgehelderd. Doel van dit onderzoek is om aan te tonen dat de gevonden mutatie het ziektebeeld in deze patiënt verklaart en om het ontstaansmechanisme van infantiel cataract op te helderen. Recent heeft dit onderzoek geleid tot een model waarmee een veranderde werking van het GLS enzym middels massaspectrometrie is aangetoond op celniveau. In dit model zal ook worden onderzocht of als gevolg van deze veranderde werking de cellen minder glutathion bevatten. Daarnaast wordt in het kader van dit project een zebravismodel ontworpen welke dezelfde mutatie bevat, waarin kan worden bekeken of de mutatie van de patiënt daadwerkelijk leidt tot cataract. We hopen hiermee niet alleen de onderliggende oorzaak van het infantiel cataract bij deze patient te vinden, maar ook aanknopingspunten te vinden die kunnen helpen bij de preventie van ouderdomscataract.

Referenties:

1. *Global data on visual impairments 2010*. Geneva: WHO/NMH/PBD.120
2. Foster A, Gilbert C, Rahi J. *J Cataract Refract Surg*.1997;23 S1:601-4.
3. Spector A. *FASEB J*. 1995;9:1173-82.
4. Ongur D, Haddad S, Prescott AP, et al. *Biol Psychiatry*.2011;70:169-74
5. Laszczyk W.A. *Opthal.Res*.1975;7:432-9