

## 09 Evaluación de la mutación a3243g en mtDNA, en familias de pacientes diagnosticados con el síndrome Melas

Victoria Parra<sup>1</sup>, Carlos Burgos<sup>2</sup>, William Cornejo<sup>2</sup>, Gabriel Bedoya<sup>3</sup>, Andrés Ruiz<sup>4</sup>

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Las citopatías mitocondriales constituyen un variado grupo de desórdenes generados por déficits de la producción de energía en la mitocondria (1), proceso llevado a cabo a través de cinco complejos multienzimáticos ubicados en la membrana interna mitocondrial. Las subunidades que conforman estos complejos son codificadas por genoma nuclear y mitocondrial (mtDNA). Hasta el momento se ha identificado un gran cantidad de citopatías causadas por mutaciones en mtDNA; la más frecuente es MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic acidosis and Stroke-like episodes) (2), de ésta, el 80% de los casos poseen la mutación A3243G en el gen del tRNA<sup>Leu</sup> (3). En dicha mutación se ha encontrado hasta un 95% de heteroplasmia (4), lo cual hace que la variación en el fenotipo sea muy amplia.

En este trabajo se evaluó la mutación A3243G en pacientes con diagnóstico de MELAS así como a sus familiares.

### PALABRAS CLAVE

mtDNA  
MELAS  
A3243G  
MUTACIÓN MITOCONDRIAL  
HETEROPLASMA

### METODOLOGÍA

Se obtuvo ADN de diferentes tejidos (sangre, músculo y/o carrillo bucal) de 60 pacientes con sospecha de MELAS. Se amplificó por PCR un fragmento de 533 pb del genoma mitocondrial que incluía el gen para el tRNA<sup>Leu</sup> y parte del gen ND1. Los amplificados fueron purificados y posteriormente secuenciados. En los pacientes quienes se detectó una mutación, se procedió a evaluar clínica y genéticamente a familiares por línea materna. La genotipificación se realizó mediante la técnica PCR-RFLPs utilizando la enzima Apa I, cuyo sitio de reconocimiento es generado por la mutación.

### RESULTADOS Y CONCLUSIONES

De un total de 60 pacientes con sospecha de MELAS, sólo en dos se detectó la mutación A3243G. Con la evaluación de familiares de estos pacientes (Figuras 1 y 2), encontramos que otros miembros

de las familias eran portadores de la mutación A3243G pero no tenían el cuadro clínico de MELAS, con lo que se logró asociar esta transición a diferentes entidades como: hipoacusia, migraña, talla baja y posiblemente diabetes mellitus tipo 2 (una integrante de una de las familias es diabética y presenta la mutación). Además, se observa una clara correlación entre la cantidad de mtDNA mutado y la severidad de los síntomas.

Figura 1

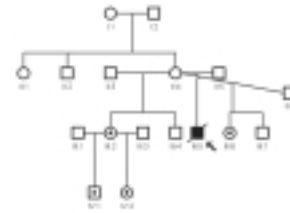
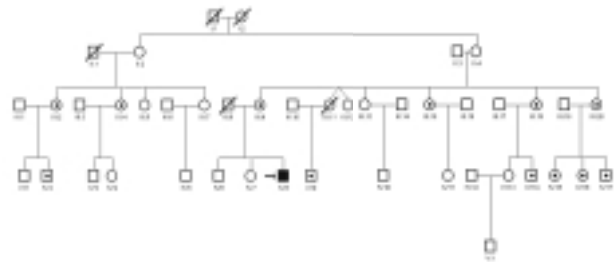


Figura 2



Proyecto CODI: CPT-0006

### BIBLIOGRAFÍA

1. RUBIO JC, et al (1998) Déficits de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial. *Revista de Neurología* 1998; 26 (Supl 1): S15-S20.
2. PAVLAKIS SG et al (1984) Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Annals* 1984; 16: 481-488.
3. GOTO YI, NONAKA I, HORAI S (1990) A mutation in the tRNA<sup>(Leu)</sup>(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 13: 651-653.
4. Mitosyn Database: [www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mitosyn.html](http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mitosyn.html)

1 Estudiante de Maestría, Posgrado en Ciencias Básicas Biomédicas  
2 Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia  
3 Profesor, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Antioquia  
4 Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Profesor Universidad de Londres  
dqvicky@yahoo.com