

Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS) con la mutación A3243G en el gen $ARNt^{Leu(UUR)}$ del ADNmt en el haplogrupo B2 nativo americano

R. Delgado-Sánchez^a, A. Zárate-Moysen^c, A. Monsalvo-Reyes^b, M.D. Herrero^d,
E. Ruiz-Pesini^d, M. López-Pérez^d, J. Montoya^d, J.F. Montiel-Sosa^{a,d}

ENCEFALOMIOPATÍA MITOCONDRIAL, ACIDOSIS LÁCTICA Y ACCIDENTES CEREBROVASCULARES (MELAS) CON LA MUTACIÓN A3243G EN EL GEN $ARNt^{Leu(UUR)}$ DEL ADNmt EN EL HAPLOGRUPO B2 NATIVO AMERICANO

Resumen. Introducción. La encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS) es uno de los síndromes mitocondriales multisistémicos mejor definidos desde el punto de vista clínico. Esta enfermedad se ha asociado preferentemente con la mutación A3243G del ADN mitocondrial (ADNmt) en el gen $ARNt^{Leu(UUR)}$. Aunque los estudios descritos hasta ahora no han mostrado una participación relevante de los haplogrupos mitocondriales europeos en variables fenotípicas que poseen la mutación A3243G, no hay trabajos parecidos en haplogrupos nativos americanos. Caso clínico. Niña mexicana de 12 años de edad diagnosticada de MELAS a quien, además del seguimiento clínico neurológico y las pruebas bioquímicas y citológicas, se le realizó un estudio genético de su ADNmt, que consistió en el análisis de mutaciones puntuales asociadas a MELAS y una secuenciación posterior del genoma completo para determinar el haplogrupo al que pertenecía. Este estudio detectó la presencia de la mutación puntual A3243G en la paciente y los familiares relacionados por vía materna (madre y seis hermanos, todos asintomáticos). El haplogrupo resultó ser el nativo americano B2 y es portador de dos polimorfismos no sinónimos privados. Conclusión. La mutación A3243G se encuentra en distinto porcentaje de heteroplasmia en los diferentes miembros de la familia; es mayor en la paciente. El genotipo mitocondrial corresponde al haplogrupo nativo americano B2 y las mutaciones privadas no parecen conferir ninguna modificación fenotípica en el síndrome MELAS. [REV NEUROL 2007; 44: 18-22]

Palabras clave. Ácido desoxirribonucleico mitocondrial. Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS). Enfermedades mitocondriales. Mutación A3243G.

INTRODUCCIÓN

La encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS, del inglés *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) [1] es uno de los síndromes mitocondriales multisistémicos mejor definidos desde el punto de vista clínico. Los criterios que lo caracterizan son episodios de accidentes cerebrovasculares antes de los 40 años, encefalopatía caracterizada por crisis epilépticas focales o generalizadas, acidosis láctica y/o fibras rojas rasgadas [2], acompañadas en ocasiones por baja estatura, demencia, cefaleas recurrentes y vómitos. En 1990 se describió la mutación A3243G, localizada en el gen $ARNt^{Leu(UUR)}$ del ADN mitocondrial (ADNmt), como factor etiológico más importante de este síndrome [3]. Posteriormente se han encontrado otras mutaciones en el ADNmt asociadas a esta enfermedad y se ha vis-

to que la mutación A3243G es la causa de otros muchos fenotipos patológicos distintos [4,5]. Esta observación resume uno de los grandes enigmas en la patología mitocondrial: ¿por qué una mutación particular en el ADNmt puede causar entidades clínicas tan diferentes?

La mutación A3243G suele encontrarse en forma heteroplásmica, lo que, junto con la segregación mitótica, puede explicar las diferencias fenotípicas que se encuentran entre los individuos que presentan esta mutación. Sin embargo, es muy posible que otros factores tengan un papel importante en la aparición de esta diversidad fenotípica [6].

El gran conocimiento que actualmente se tiene sobre la variación genética del ADNmt, su facilidad de análisis y el hecho demostrado de que la penetrancia de las mutaciones mitocondriales patológicas puede estar influida por el fondo genético mitocondrial [7] han dirigido la atención al estudio de los haplogrupos mitocondriales.

Aunque los estudios descritos hasta la fecha no han mostrado una participación relevante de los haplogrupos mitocondriales europeos en las variables fenotípicas que poseen la mutación A3243G [8-10], no hay trabajos parecidos en haplogrupos nativos americanos y no se ha considerado el efecto que otras variables genéticas mitocondriales puedan tener sobre los fenotipos, a pesar de que se ha descrito a pacientes con dos mutaciones claramente patológicas [11]. Sorprendentemente, sólo se ha publicado la secuencia completa del ADNmt de cuatro individuos con la mutación A3243G [12-14]. Todas estas razones nos han llevado a un análisis genético más profundo de una paciente afectada de MELAS que presenta la mutación A3243G. La secuenciación de su genoma mitocondrial completo presentó una

Aceptado tras revisión externa: 24.07.06.

^a Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. ^b Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Universidad Nacional Autónoma de México. ^c Departamento de Neurología Pediátrica HGZ 194. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). México DF, México. ^d Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza, España.

Correspondencia: Dr. Julio Montoya. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza. Miguel Servet, 177. E-50013 Zaragoza. Fax: +34 976 761 612. E-mail: jmontoya@unizar.es

Trabajo financiado con ayudas del FIS (PI04-0009, PI05-0639, PI05-0647, PI05-0648), la Diputación General de Aragón (Grupo Consolidado B33), las Redes de Enfermedades Mitocondriales y de Ataxias del Instituto de Salud Carlos III (G03-011 y G03-056) y la Unión Europea (QLG1-CT-2001-00966).

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

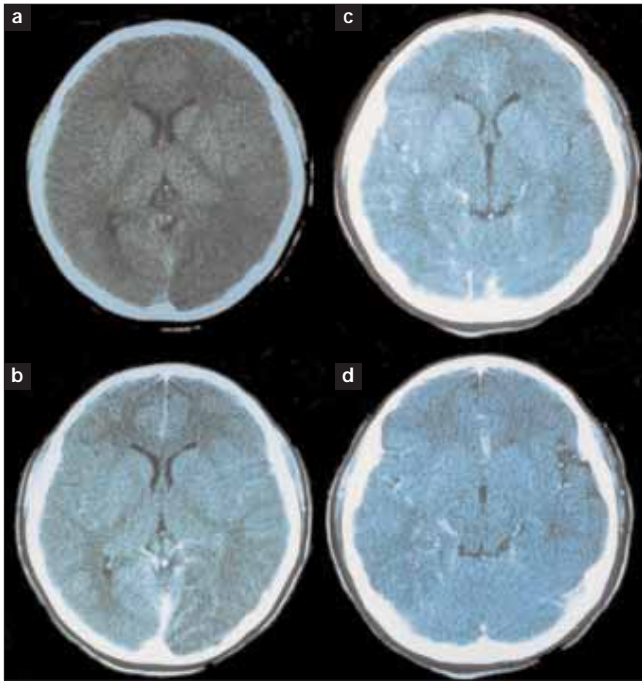


Figura 1. a) Tomografía axial computarizada (TAC) craneal simple, realizada a los 12 años de edad, en la que se observa hipodensidad parietooccipital izquierda sugerente de infarto isquémico, presenta edema y borramiento del cuerno occipital del ventrículo lateral izquierdo; b) TAC craneal contrastada, realizada a la misma edad, que muestra hipodensidad parietooccipital izquierda con reforzamiento del medio de contraste por neovascularización sugerente de infarto subagudo; c,d) TAC craneal contrastada, realizada tres meses después, que muestra hipodensidad temporal derecha con reforzamiento del medio de contraste por neovascularización sugerente de infarto subagudo; hay edema con compresión de cisterna pimesencefálica y del asta frontal del ventrículo lateral derecho.

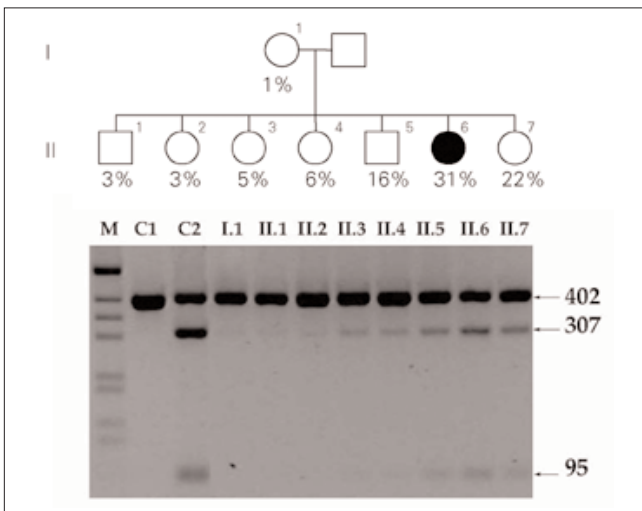


Figura 2. Pedigrí de la familia y análisis de los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción para la mutación A3243G del ADN mitocondrial (ADNm_t). El ADN amplificado de 402 pb permanece intacto en el ADN normal o se corta en dos fragmentos de 307 y 95 pb al ser digerido con la enzima de restricción Apa I. Estos fragmentos se visualizan por electroforesis en gel de agarosa al 2% teñidos con bromuro de etidio. La cuantificación de las bandas obtenidas se realizó por análisis densitométrico en un analizador de imágenes. En el pedigrí se muestran con símbolos en negro o blanco los pacientes o individuos asintomáticos, respectivamente, así como el porcentaje de moléculas de ADN_{mt} mutadas deducidas del análisis electroforético. Las muestras de ADN de cada individuo en el análisis electroforético se corresponden con la nomenclatura en el pedigrí. C1: control de amplificación, sin digerir con la enzima; C2: control positivo correspondiente a un paciente de otra familia que resultó positivo en heteroplasmia; M: marcador de peso molecular.

serie de polimorfismos, que permitió ubicarla en el haplogrupo nativo americano B2, y tres no descritos previamente.

CASO CLÍNICO

Niña de 12 años de edad, quinta hija de padres no consanguíneos. Ingresó en el hospital por primera vez a los 12 años tras sufrir un episodio de crisis convulsiva parcial motora del brazo derecho que generalizaba posteriormente y duraba aproximadamente un minuto. En el transcurso del mismo día repitió estos eventos en siete ocasiones con características similares. Durante los tres días previos a la crisis presentó cefalea y diplopía ocasional. Posteriormente manifestó vómitos en varias ocasiones. Durante la exploración física se mostró somnolienta y realizó lo que se le indicaba de forma torpe y lenta. El fondo de ojo mostró papiledema y se presentó un nistagmo horizontal persistente. En el resto de la exploración en ese momento no se detectaron otras alteraciones. Se sospechó hipertensión intracranial (HIC), por lo que se realizó una tomografía axial computarizada de cráneo que mostró una imagen de infarto isquémico subagudo parietooccipital izquierdo (Figs. 1a y 1b). Permaneció ingresada durante 10 días y recibió tratamiento para la HIC. Se descartó una cardiomiopatía. Como antecedentes de importancia, la paciente sufría crisis epilépticas desde dos años antes; éstas se repitieron durante ocho veces hasta el momento en que fue ingresada en el hospital. Recibía tratamiento con carbamecepina en dosis terapéuticas y contaba con un último estudio tomográfico craneal de hacía tres meses, normal, y con un electroencefalograma de la misma fecha en el que se mostró actividad epileptogénica temporal derecha. Como antecedentes familiares, el abuelo paterno padecía epilepsia y el padre murió por leucemia. Una hermana de la paciente padece artritis reumatoide juvenil y se encuentra en tratamiento médico.

La paciente mejoró lentamente; las constantes hematológicas y los anticuerpos antifosfolípidos fueron normales. Los anticuerpos lúpicos fueron negativos. Dos meses después del infarto se efectuó una nueva resonancia magnética cerebral con angiorrsonancia, que fue normal.

Tres meses después ingresó de nuevo en el hospital tras un cuadro clínico de cuatro días manifestado por mareo, cefalea occipital intensa, náuseas, vómitos, fiebre y crisis convulsivas parciales motoras del hemisferio izquierdo en seis ocasiones. Se realizó un nuevo estudio tomográfico que mostró un infarto subagudo temporoparietal derecho (Figs. 1c y 1d). Recibió tratamiento médico y permaneció 10 días hospitalizada. Se determinaron los niveles de ácido láctico, que fueron de 34,9 mg/dL (normal: 3-12 mg/dL), ante lo cual se sospechó enfermedad mitocondrial. Se realizó una biopsia muscular para la determinación de enzimas de cadena respiratoria, que no fue concluyente, y un estudio histopatológico, que mostró un incremento de lípidos y agregados subsarcolemales mitocondriales y algunas fibras rojas rasgadas.

En los últimos cuatro años, la paciente no ha sufrido crisis, si bien ha ingresado constantemente en el hospital por episodios de vómitos persistentes; ha recibido múltiples terapias y actualmente se encuentra con omeprazol. Una determinación reciente de ácido láctico fue de 5,5 mM/L (normal: 0,4-2 mM/L), similar a las determinaciones realizadas en los años previos. Un examen psiquiátrico indicó un deterioro importante en las funciones corticales superiores.

Para los estudios genéticos moleculares del ADN_{mt}, se extrajo el ADN total de las muestras de sangre. El análisis de la mutación A3243G en el ADN_{mt} relacionada con el síndrome de MELAS se llevó a cabo mediante protocolos descritos anteriormente [15]. Como puede apreciarse en la figura 2, el paciente (II-6) presenta la mutación A3243G en heteroplasmia con un porcentaje del 31%. Asimismo, se ha realizado el análisis en siete familiares relacionados por vía materna (madre y seis hermanos), todos ellos asintomáticos; se ha encontrado la mutación con un grado de heteroplasmia menor (del 1 al 22%) (Fig. 2). Niveles de heteroplasmia en sangre más altos que los de nuestra paciente se han asociado con fenotipos patológicos más suaves [16]. Por el contrario, niveles de heteroplasmia más bajos que los de los parientes asintomáticos se han encontrado en individuos con fenotipos patológicos [17].

Con el fin de comprobar que la paciente no tenía otras mutaciones en el ADN_{mt} y determinar los polimorfismos que presenta, así como el haplogrupo mitocondrial al que pertenece, se procedió a la secuenciación completa del ADN_{mt} [18]. Los resultados obtenidos confirmaron la presencia de la mutación A3243G antes descrita y los polimorfismos mostrados en la tabla [19,20]. El análisis de la secuencia permitió determinar que la pacien-

te pertenecía al haplogrupo nativo americano B2. Tras una comparación con 3.014 secuencias mitocondriales (Genbank) y la base de datos Mitomap (<http://www.mitomap.org>), tres de los polimorfismos encontrados se clasificaron como privados (polimorfismo presente en un solo individuo o pedigrí): C9761T en COIII, que no provoca el reemplazo de aminoácido, y A7746G y A13661G, que determinan la sustitución N54S/COII y N442S/ND5, respectivamente. Asimismo, se han descrito también otras mutaciones privadas en las únicas cuatro secuencias mitocondriales completas publicadas de individuos con la mutación A3243G.

DISCUSIÓN

El síndrome MELAS es una de las enfermedades mitocondriales más comunes en la edad adulta, pero no es muy frecuente que se pueda diagnosticar en la edad pediátrica. La edad de inicio en esta paciente fue a los 12 años, al igual que otros casos en los que comenzó a manifestarse la sintomatología antes de esa edad [15,21,22]. Los síntomas iniciales fueron epilepsia, crisis convulsivas y accidente cerebrovascular a la edad de 10 años. La sospecha de padecimiento de MELAS se planteó antes de los 12 años, mucho antes que la mayoría de casos descritos en la bibliografía en los que suele aparecer entre los 20 y los 40 años. Aunque la evolución de este síndrome es muy variable, nuestro paciente presentó durante la evolución de la enfermedad cefaleas, deterioro mental y elevación del lactato, que son algunos de los criterios que definen el síndrome. La neuroimagen fue demostrativa de accidente cerebrovascular con una evolución semejante a otros casos publicados [23].

Una de las características de MELAS es la presencia de fibras rojas rasgadas, aunque en fases tempranas de la enfermedad solamente suelen encontrarse agregados subsarcolémicos. El paciente mostró la presencia de ambas cosas en una biopsia muscular. Sin embargo, el estudio bioquímico no reveló alteraciones de las actividades de la cadena respiratoria.

El estudio genético molecular puso de manifiesto la presencia de la mutación A3243G en el gen *ARN^t_{Leu(UUR)}* del ADNmt en forma heteroplásmica en una proporción del 31%. Este porcentaje de moléculas mutadas es relativamente bajo, si bien el análisis se realizó en una muestra de sangre y no en otros tejidos más afectados donde cabría esperar porcentajes más altos de la mutación [16,17]. La mutación se encuentra también presente en los distintos miembros de la familia relacionados por vía materna en diferente porcentaje de heteroplasmia; es mayor en la paciente. Como puede apreciarse, la madre solamente presenta aproximadamente un 1% de moléculas de ADNmt mutadas, lo que da una idea de que esta mutación es de reciente aparición. Como es frecuente, el porcentaje de la mutación aumenta en la siguiente generación [24,25].

La mutación en la posición 3243 causa fundamentalmente el síndrome MELAS, pero más de la mitad de las veces esta mutación se encuentra asociada a otros fenotipos que pueden ir desde suaves a muy graves [26]. Otros factores genéticos nucleares, mitocondriales o incluso ambientales pueden actuar como modificadores del fenotipo, pero no se conocen todavía.

El ADNmt de estudio corresponde a una paciente mexicana que, tras la secuenciación completa de su ADN, mostró una serie de polimorfismos, algunos no descritos anteriormente (Tabla), que permitieron determinar que pertenecía a la variante mitocondrial correspondiente al haplogrupo B2, característico de habitantes nativos americanos.

La secuencia del ADNmt de nuestra paciente contiene dos mutaciones privadas que provocan el reemplazo del amino-

Tabla. Mutaciones y polimorfismos encontrados en el ADN mitocondrial (ADNmt) objeto de estudio. La secuencia del ADNmt de la paciente se comparó con la de referencia de Cambridge y su revisión posterior [19,20].

Posición en el ADNmt	Locus	Descripción
A73G	DLoop	Polimorfismo descrito
T146C	DLoop	Polimorfismo descrito
T152C	DLoop	Polimorfismo descrito
A263G	DLoop	Polimorfismo descrito
309CCins	DLoop	Polimorfismo descrito
A750G	MTRNR1	Polimorfismo descrito
A827G	MTRNR1	Polimorfismo descrito
A1438G	MTRNR1	Polimorfismo descrito
A2706G	MTRNR2	Polimorfismo descrito
A3243G	<i>MTTL1</i>	<i>Mutación patológica</i>
A3547G	MTND1	Polimorfismo descrito
T4755C	MTND2	Polimorfismo descrito
A4769G	MTND2	Polimorfismo descrito
G4820A	MTND2	Polimorfismo descrito
T4977C	MTND2	Polimorfismo descrito
C6473T	MTCO1	Polimorfismo descrito
C7028T	MTCO1	Polimorfismo descrito
A7241G	MTCO1	Polimorfismo descrito
A7746G	<i>MTCO2</i>	<i>Polimorfismo privado N54S</i>
8281 del9bp	MTNC7	Polimorfismo descrito
A8860G	MTATP6	Polimorfismo descrito
T9682C	MTCO3	Polimorfismo descrito
C9761T	<i>MTCO3</i>	<i>Polimorfismo privado sinónimo</i>
T9950C	MTCO3	Polimorfismo descrito
C11177T	MTND4	Polimorfismo descrito
G11719A	MTND4	Polimorfismo descrito
G13590A	MTND5	Polimorfismo descrito
A13661G	<i>MTND5</i>	<i>Polimorfismo privado N442S</i>
A15326G	MTCYB	Polimorfismo descrito
C15535T	MTCYB	Polimorfismo descrito
A16182C	DLoop	Polimorfismo descrito
A16183C	DLoop	Polimorfismo descrito
T16189C	DLoop	Polimorfismo descrito
T16217C	DLoop	Polimorfismo descrito
T16295T	DLoop	Polimorfismo descrito
T16519C	DLoop	Polimorfismo descrito

ácido. Como se ha demostrado, las mutaciones privadas pueden alterar la penetrancia de las mutaciones patológicas [27]. En este sentido se ha observado que la transición A12300G en el *ARN^{tLeu(UUN)}* actúa como una mutación supresora para la A3243G [26]. Porcentajes mayores del 98% de la mutación A3243G provocan una lesión general de la función respiratoria y una ausencia casi completa de la síntesis de proteínas mitocondriales. Sin embargo, niveles tan bajos como el 10% de la mutación supresora son capaces de revertir completamente el fenotipo [28]. Conviene recordar que estos niveles fácilmente pasan desapercibidos en los estudios de secuenciación.

A pesar de que no se ha encontrado ninguna asociación entre los haplogrupos mitocondriales de Eurasia occidental y los fenotipos de pacientes con la mutación A3243G [8-10], cabría la posibilidad de que otros haplogrupos sí mostraran esta asociación. De hecho, un informe reciente ha encontrado que la frecuencia de la delección de nueve pares de bases (del9bp) en la región intergénica COII/*ARN^{tLys}* en sujetos taiwaneses es del 21%, pero su frecuencia entre los probandos de familias con síndrome MELAS es del 39% [29]. Además, el polimorfismo T16189C

se presenta con una frecuencia del 44% en pacientes con la mutación A3243G, pero sólo del 15% en la población normal [30]. De manera interesante, la delección del9bp y el polimorfismo T16189C definen el haplogrupo mitocondrial B, el mismo al cual pertenece nuestra paciente, que presenta un síndrome MELAS con un fondo genético mitocondrial nativo americano. Los polimorfismos nuevos no descritos no parecen conferir ninguna modificación fenotípica en un síndrome de MELAS. A pesar de ello, constituye la primera vez que se describe un caso de MELAS que presenta la mutación A3243G perteneciente al haplogrupo B2.

Todos estos resultados remarcan la importancia de obtener secuencias mitocondriales completas para intentar desenmarañar las complejidades de la diversidad fenotípica asociada a la mutación A3243G. Las cinco secuencias actualmente disponibles son a todas luces insuficientes para progresar en esta área. Por otra parte, se debe remarcar también la gran variación fenotípica dentro de un mismo pedigrí. Así, es muy probable que la variación genética nuclear tenga un efecto importante en la diversidad fenotípica [31,32].

BIBLIOGRAFÍA

- Pavlakakis SG, Phillips PC, Di Mauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16: 481-8.
- Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, Defendini R, Pavlakakis SG, De Vivo DC, et al. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord* 1992; 2: 125-35.
- Goto YI, Nonaka I, Horai S. A mutation in the *tRNA^{Leu(UUR)}* gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651-3.
- Montoya J, Playán A, Solano A, Alcaine MJ, López-Pérez MJ, Pérez-Martos A. Enfermedades del ADN mitocondrial. *Rev Neurol* 2000; 31: 324-33.
- Di Mauro S. Mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1658: 80-8.
- Crimi M, Bordoni A, Menozzi G, Riva L, Fortunato F, Galbiati S, et al. Skeletal muscle gene expression profiling in mitochondrial disorders. *FASEB J* 2005; 19: 866-8.
- Brown MD, Sun FZ, Wallace DC. Clustering of Caucasian Leber hereditary optic neuropathy patients containing the 11778 or 14484 mutations on an mtDNA lineage. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 381-7.
- Hofmann S, Jaksch M, Bezold R, Mertens S, Aholt S, Paprotta A, et al. Population genetics and disease susceptibility: characterization of central European haplogroups by mtDNA gene mutations, correlation with D loop variants and association with disease. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1835-46.
- Torroni A, Campos Y, Rengo C, Sellitto D, Achilli A, Magri C, et al. Mitochondrial DNA haplogroups do not play a role in the variable phenotypic presentation of the A3243G mutation. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1005-12.
- Deschauer M, Chinnery PF, Schaefer AM, Turnbull DM, Taylor RW, Zierz S, et al. No association of the mitochondrial DNA A12308G polymorphism with increased risk of stroke in patients with the A3243G mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1204-5.
- Brown MD, Allen JC, Van Stavern GP, Newman NJ, Wallace DC. Clinical, genetic, and biochemical characterization of a Leber hereditary optic neuropathy family containing both the 11778 and 14484 primary mutations. *Am J Med Genet* 2001; 104: 331-8.
- Ozawa T, Tanaka M, Ino H, Ohno K, Sano T, Wada Y, et al. Distinct clustering of point mutations in mitochondrial DNA among patients with mitochondrial encephalomyopathies and with Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 176: 938-46.
- Ozawa T. Mechanism of somatic mitochondrial DNA mutations associated with age and diseases. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271: 177-89.
- Uusimaa J, Finnila S, Remes AM, Rantala H, Vainionpaa L, Hassinen IE, et al. Molecular epidemiology of childhood mitochondrial encephalomyopathies in a Finnish population: sequence analysis of entire mtDNA of 17 children reveals heteroplasmic mutations in *tRNA^{Arg}*, *tRNA^{Glu}*, and *tRNA^{Leu(UUR)}* genes. *Pediatrics* 2004; 114: 443-50.
- Coelho-Miranda L, Playán A, Artuch R, Vilaseca MA, Colomer J, Briones P, et al. Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS) en edad pediátrica con la mutación A3243G en el gen del *tRNA^{Leu}* del ADN mitocondrial. *Rev Neurol* 2000; 31: 804-11.
- Shanske S, Pancrudo J, Kaufmann P, Engelstad K, Jung S, Lu J, et al. Varying loads of the mitochondrial DNA A3243G mutation in different tissues: implications for diagnosis. *Am J Med Genet* 2004; 130A: 134-7.
- Chinnery PF, Zwijsenburgh PJ, Walker M, Howell N, Taylor RW, Lightowers RN, et al. Nonrandom tissue distribution of mutant mtDNA. *Am J Med Genet* 1999; 85: 498-501.
- Rieder MJ, Taylor SL, Tobe VO, Nickerson DA. Automating the identification of DNA variations using quality-based fluorescence resequencing: analysis of the human mitochondrial genome. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 967-73.
- Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, De-Brujin MHL, Coulson AR, Drouin J, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 427-65.
- Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, Lightowers RN, Turnbull DM, Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet* 1999; 23: 147.
- Koo B, Becker LE, Chuang S, Merante F, Robinson BH, Macgregor D, et al. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes (MELAS): clinical, radiological, pathological, and genetic observations. *Ann Neurol* 1993; 34: 25-32.
- Hirano M, Pavlakakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994; 9: 4-13.
- Vivancos J, Botia E. Mitochondrial diseases and cerebrovascular pathology. *Rev Neurol* 1995; 23 (Suppl 1): S106-12.
- Chinnery PF, Thorburn DR, Samuels DC, White SL, Dahl HM, Turnbull DM, et al. The inheritance of mitochondrial DNA heteroplasmy: random drift, selection or both? *Trends Genet* 2000; 16: 500-5.
- Wong LJ, Wong H, Liu A. Intergenerational transmission of pathogenic heteroplasmic mitochondrial DNA. *Genet Med* 2002; 4: 78-83.
- Ruiz-Pesini E, López-Gallardo E, Dahmani Y, Herrero MD, Solano A, Díez-Sánchez C, et al. Enfermedades del sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial humano. *Rev Neurol* 2006; 43: 416-24.
- Howell N, Kubacka I, Xu M, McCulloch DA. Leber hereditary optic neuropathy: involvement of the mitochondrial NDI gene and evidence for an intragenic suppressor mutation. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 935-42.
- El Meziane A, Lehtinen SK, Hance N, Nijtmans LGJ, Dunbar D, Holt IJ, et al. A tRNA suppressor mutation in human mitochondria. *Nat Genet* 1998; 18: 350-3.
- Liu CS, Cheng WL, Chen YY, Ma YS, Pang CY, Wei YH. High prevalence of the COII/*tRNA^{Lys}* intergenic 9-bp deletion in mitochondrial DNA of Taiwanese patients with MELAS or MERRF syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1042: 82-7.
- Marchington DR, Poulton J, Sellar A, Holt IJ. Do sequence variants in

- the major non-coding region of the mitochondrial genome influence mitochondrial mutations associated with disease? *Hum Mol Genet* 1996; 5: 473-9.
31. Dunbar DR, Moonie PA, Jacobs HT, Holt IJ. Different cellular backgrounds confer a marked advantage to either mutant or wild-type mitochondrial genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 6562-6.
32. Feuermann M, Francisci S, Rinaldi T, DeLuca C, Rohou H, Frontali L, et al. The yeast counterparts of human 'MELAS' mutations cause mitochondrial dysfunction that can be rescued by overexpression of the mitochondrial translation factor EF-Tu. *EMBO Rep* 2003; 4: 53-8.

MITOCHONDRIAL ENCEPHALOMYOPATHY, LACTIC ACIDOSIS AND STROKE-LIKE EPISODES (MELAS) WITH THE A3243G MUTATION OF THE tRNA^{Leu(UUR)} GENE OF mtDNA IN NATIVE AMERICAN HAPLOGROUP B2

Summary. Introduction. *Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and cerebrovascular accident syndrome (MELAS) is, from the clinical point of view, one of the best studied mitochondrial multisystemic disorders. This disease has mainly been associated to the mitochondrial DNA (mtDNA) mutation A3243G located in the tRNA^{Leu(UUR)} gene. Although a relation between European haplogroups and the presence of the 3243 mutation has not been described, nothing is known about the presence of this mutation in native American haplogroups.* Case report. *A 12 year-old female Mexican patient diagnosed with MELAS is reported. Besides neurological, biochemical and cytological examination, we also analyzed the particular mtDNA mutations related to MELAS and the whole genome was sequenced to determine the mitochondrial haplogroup. The A3243G mutation was detected in the patient and maternal relatives (mother and siblings, all of them asymptomatic). The genotype corresponds to the native American haplogroup B2 and contains two private non-synonymous polymorphisms.* Conclusion. *All the members of the family studied present different percentage of the A3243G mutation, being the patient who presented the highest value. The mtDNA genotype corresponds to the native American haplogroup B2 and the private polymorphisms do not confer any phenotypic modification in MELAS syndrome. [REV NEUROL 2007; 44: 18-22]*

Key words. *A3243G mutation. Mitochondrial diseases. Mitochondrial DNA. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and cerebrovascular accident syndrome (MELAS).*