

# Encefalopatía DNM1

Una nueva enfermedad de fisión vesicular

OPEN



Sarah von Spiczak, MD\* Katherine  
L. Helbig, MS\* Deepali N. Shinde,  
PhD Robert Huether, PhD Manuela  
Penzdzwiat, Dipl-Biol Charles  
Lourenço, MD, PhD

Mark E. Nunes, MD Dean P.  
Sarco, MD Richard A.  
Kaplan, MD Dennis J. Dlugos, MD  
Heidi Kirsch, MD Anne  
Slavotinek, MD Maria R.  
Cilio, MD, PhD Mackenzie C.  
Cervenka,

Maryland

Julie S. Cohen, Maestra en  
Ciencias Rebecca McClellan,  
MGC Ali  
Fatemi, MD Amy Yuen,  
MD, PhD Yoshimi Sagawa, MD  
Rebecca Littlejohn, MS Scott  
D. McLean, MD Laura Hernández-

Hernández, Ph.D.

Bridget Maher, Ph.D. Rikke  
S. Møller, Ph.D. Elizabeth  
Palmer, MBBS John A. Lawson,  
BMed, Ph.D.

Colleen A. Campbell, doctora

Charuta N. Joshi, MD Diana L.  
Kolbe, PhD Georgie

Hollingsworth, BSc Bernd A.  
Neubauer, MD Hiltrud Muhle, MD  
Ulrich Stephani, MD Ingrid  
E. Scheffer, MBBS, PhD

## ABSTRACTO

**Objetivo:** Evaluar el espectro fenotípico causado por mutaciones en la dinamina 1 (DNM1), que codifica la proteína presináptica DNM1, e investigar posibles correlaciones genotipo-fenotipo y consecuencias funcionales predichas basadas en modelos estructurales.

**Métodos:** Revisamos los datos fenotípicos de 21 pacientes (7 de ellos publicados previamente) con mutaciones en DNM1. Comparamos los datos de mutación con los datos funcionales conocidos y realizamos un modelado biomolecular para evaluar el efecto de las mutaciones en la función de la proteína.

**Resultados:** Identificamos 19 pacientes con mutaciones de novo en DNM1 y un par de hermanos que tenían una mutación heredada de un progenitor mosaico. Siete pacientes (33,3%) portaban la mutación recurrente p.Arg237Trp. Surgió un fenotipo común que incluía discapacidad intelectual grave a profunda e hipotonía muscular en todos los pacientes y una epilepsia caracterizada por espasmos infantiles en 16 de 21 pacientes, que frecuentemente evolucionaba al síndrome de Lennox-Gastaut. Dos pacientes tenían un retraso profundo del desarrollo global sin convulsiones. Además, describimos a un solo paciente con desarrollo normal antes del inicio de una epilepsia catastrófica, consistente con el síndrome de epilepsia relacionada con infección febril a los 4 años. Todas las mutaciones se agrupan dentro de los dominios GTPasa o intermedios, y el modelado estructural y los datos funcionales existentes sugieren un efecto dominante-negativo en la función de DNM1.

**Conclusiones:** El espectro fenotípico de la encefalopatía relacionada con DNM1 es relativamente homogéneo, a diferencia de muchas otras epilepsias genéticas. Hasta un tercio de los pacientes son portadores de la enfermedad recurrente p.

Variante Arg237Trp, que actualmente es una de las variantes recurrentes más comunes en las encefalopatías epilépticas identificadas hasta la fecha. Dado el mecanismo dominante negativo previsto de esta mutación, esta variante presenta un objetivo principal para la intervención terapéutica. [Neurology® 2017;89:385–394](#)

## GLOSARIO

DNM1 5 dinamina 1; EPGP 5 Fenome/Genoma de la Epilepsia; ExAC 5 Consorcio de Agregación del Exoma; GTCS 5 convulsiones tónico-clónicas generalizadas; ILAE 5 Liga Internacional Contra la Epilepsia; KD 5 dieta cetogénica.

La dinamina 1 (DNM1; NM\_004408) se encuentra en el cromosoma 9q34.11 y codifica DNM1, una GTPasa involucrada en la fisión de vesículas sinápticas para la endocitosis mediada por receptores en la membrana plasmática presináptica.<sup>1</sup> DNM1 se autoensambla en espirales multiméricas alrededor de los cuellos de vesículas en gemación.<sup>2</sup> Las consecuencias funcionales de las mutaciones de Dnm1 se han demostrado en modelos animales como las moscas shibire sensibles a la temperatura de *Drosophila*, en las que las mutaciones causaron el agotamiento de las vesículas sinápticas debido al bloqueo de la endocitosis.<sup>3,4</sup> Además, el ratón caprichoso, heterocigoto para una mutación espontánea en el dominio medio de Dnm1, tiene convulsiones recurrentes.<sup>5</sup>

Se han identificado mutaciones de novo en DNM1 en pacientes con epilepsias infantiles graves en estudios genéticos a gran escala.<sup>6,7</sup> Las variantes patógenas en DNM1 representan hasta el 2% de los pacientes con espasmos infantiles o síndrome de Lennox-Gastaut.<sup>7</sup>

\*Estos autores contribuyeron por igual al manuscrito.

Las afiliaciones de los autores se proporcionan al final del artículo.

Los coinvestigadores aparecen listados en [Neurology.org](#).

Visite [Neurology.org](#) para consultar la información completa sobre divulgación de información. La información sobre financiación y las divulgaciones que los autores consideran pertinentes, si las hubiera, se incluyen al final del artículo.

El cargo por procesamiento de artículos fue financiado por Wellcome Trust.

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 (CC BY), que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se cite correctamente el trabajo original.

La lista de autores continúa en la página siguiente

Dr. Sérgio DJ Pena, PhD  
Sanjay M. Sisodiya, PhD  
MD  
Para el Consorcio Epi4K  
relativamente homogéneo de  
RES NLES Trabajando  
Grupo

Correspondencia con  
Doctor Helbig:  
helbig@email.chop.edu

Datos suplementarios  
en [Neurology.org](http://Neurology.org)

En este trabajo, pretendemos caracterizar el fenómeno-  
Espectro típico y genético de la encefalitis DNM1 - Ingo Helbig,  
Alopatía. Encontramos que los pacientes con DNM1  
La encefalopatía multifocal progresiva tiene un fenotipo  
discapacidad intelectual grave a profunda, hipotonía y  
epilepsia.  
comenzando con espasmos infantiles con frecuentes  
evolución al síndrome de Lennox-Gastaut. Todos  
Las mutaciones de novo se agrupan en la GTPasa  
y dominios medios, y modelado estructural  
Proporciona evidencia adicional de un mecanismo  
dominante negativo que conduce a una endocitosis  
de vesículas sinápticas deteriorada.

**MÉTODOS** Pacientes. Se identificaron pacientes con variantes patógenas de DNM1 entre principios de 2015 y el verano de 2016. 2016 de varios proyectos de secuenciación genética para pacientes con epilepsia, incluido el proyecto EuroEPINOMICS RES, Epilepsia Proyectos Phenome/Genome (EPGP) y Epi4K7; del paciente informes<sup>8,9</sup>; y de laboratorios de diagnóstico. Un informe médico detallado Historia, incluyendo epilepsia, desarrollo y estado neurológico, Se obtuvo información de cada paciente. Se revisaron los datos de EEG y de imágenes. Las convulsiones y los síndromes epilépticos se clasificaron según a la clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) esquema.<sup>10</sup>

**Aprobaciones de protocolos estándar, registros y pacientes** consentimientos. Para los pacientes reclutados dentro del proyecto EuroEPINOMICS-RES o el proyecto EPGP/Epi4K, los comités de revisión institucionales específicos del sitio aprobaron el estudio. Los pacientes identificados por Las pruebas genéticas clínicas de rutina dieron el consentimiento informado de acuerdo con a las normas éticas y legales de los centros individuales. Firmado Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes del estudio o sus representantes legales.

**Análisis de mutaciones.** Las mutaciones se identificaron mediante investigación o Pruebas clínicas mediante secuenciación de nueva generación: pacientes 3 y 8 de EuroEPINOMICS<sup>7</sup>; pacientes 5, 7 y 19 de EPGP/ Epi4K<sup>6</sup>; y los pacientes 1, 2, 15, 17 y 21 mediante secuenciación diagnóstica del exoma completo o protocolos de investigación. Secuenciación y datos Los análisis se realizaron como se describió anteriormente.<sup>6,7,11</sup> Sanger Se utilizó secuenciación en todos los pacientes y padres para confirmar la mutación y estudiar la herencia de la mutación. Ninguno de Se encontró que los pacientes incluidos en este proyecto tenían Hallazgos genéticos explicativos.

**Modelado estructural computacional.** Estructuras para DNM1 (PDB: 3ZVR),<sup>12</sup> GDP-AIF4 y magnesio unidos a GTPasa dominio (PDB: 2X2E),<sup>12</sup> y DNM3 (PDB:5A3F)<sup>13</sup> fueron descargados del banco de datos de proteínas.<sup>14</sup> Los gráficos se generaron con PyMol de código abierto ([www.pymol.org](http://www.pymol.org)). Las variantes de La base de datos del Consorcio de Agregación del Exoma (ExAC) incluye Sólo cambios sin sentido con \$2 alelos.<sup>15</sup>

**RESULTADOS** Espectro mutacional. El estudio actual revisó los datos de 21 pacientes, incluidos 19 con enfermedad esporádica. pacientes y un par de hermanos (pacientes 12 y 13, informados previamente<sup>9</sup>), lo que resultó en un total de 20 mutaciones independientes (tablas 1 y 2). Nueve de 20 Los pacientes independientes (45%) portaban mutaciones recurrentes en el gen DNM1. La mutación más común

La mutación más común fue la c.709C.T (p.Arg237Trp), que se encontró en 6 de 20 pacientes independientes (30%). Además, las mutaciones que afectan a la Se identificaron los residuos de aminoácidos p.Gly359 en 3 de 20 pacientes (15%; p.Gly359Ala en 1 paciente, p.Gly359Arg en 2 pacientes) y alteraciones que afectan El residuo de aminoácido p.Lys206 se identificó en 2 de 20 pacientes (10%; p.Lys206Asn y p.Lys206-Glu). Se confirmó que todas las mutaciones eran de novo, a excepción del par de hermanos afectados cuyo padre era Se ha demostrado que tiene un 5,5% de mosaicismo en el ADN leucocitario.<sup>9</sup> Se produjeron catorce de las veinte mutaciones (70%), incluida la mutación recurrente c.709C.T (p.Arg237Trp). en el dominio GTPasa de DNM1.

El conjunto de datos ExAC<sup>15</sup> se deriva de una población de control y las variantes observadas se consideran benignas. Trazado de la ubicación de las variantes sin sentido en DNM1 muestra un patrón marcado de segregación entre variantes patógenas de DNM1 y variantes benignas (figuras 1 y 2A). Las variantes de ExAC se agrupan en la superficie de la proteína sin ninguno observado en el GTP bolsillo de unión del dominio GTPasa o cualquiera de los interfases de oligomerización en el dominio medio. La agrupación indica regiones patógenas de puntos calientes dentro de la proteína.

**Fenotipos de pacientes con encefalopatía DNM1.** En el análisis de los fenotipos relacionados con DNM1, se incluyeron los 21 pacientes (6 mujeres, 15 hombres, edad media en la inclusión 8 años, rango 1-24 años). Embarazo y El parto transcurrió sin complicaciones en todos los pacientes con parámetros de nacimiento normales. El paciente 18 falleció a los 2 años de edad, antes de la inclusión en este estudio.

**Desarrollo.** Todos los pacientes con encefalopatía DNM1 no hablaban y presentaban una discapacidad intelectual grave o profunda. En 17 de 21 pacientes (81%), El retraso en el desarrollo era evidente antes de la convulsión. inicio, mientras que la regresión comenzó con la aparición de convulsiones en 4 de 21 pacientes (19%). Excepto por un solo Paciente (paciente 20) que tuvo un desarrollo normal hasta la aparición de convulsiones refractarias a la edad de 4,5 años, todos los pacientes tuvieron un desarrollo significativo retraso en el primer año de vida. Diecisiete de 21 pacientes (81%) no eran ambulatorios.

**Convulsiones.** Se produjeron convulsiones en 19 de los 21 pacientes. (90%). El paciente 2 no tuvo convulsiones y el paciente 17 mostraron solo mioclónica subcortical no epiléptica. Las convulsiones comenzaron a una edad media de 7,6 meses. (rango 1 mes–4,5 años). El paciente 20 fue un caso atípico con inicio a los 4,5 años con un fenotipo de síndrome de epilepsia relacionado con infección febril. tipo de convulsión, 15 de 19 pacientes presentaron espasmos infantiles, mientras que 1 paciente presentó cada uno convulsiones mioclónicas, convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas (CTCG) y convulsiones focales; no se disponía de información sobre 1 paciente. Más tarde, los espasmos

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes con encefalopatía DNM1

Paciente (sexo) y edad en la evaluación	Mutación	Convulsiones	Edad en inicio de la convulsión	Resultado de la convulsión	Características del EEG	Desarrollo	-----	Otras características
1 (F) 8 años	c.127G.A, p.Gly43Ser	-----	3 semanas	Sin Sz	Fondo lento	NVNA, identificación profunda, hipotonía	Normal	Microcefalia, espasticidad, distonía.
2 (M) 2 años	c.134G.A, p.Ser45Asn	Ninguno	Ninguno	---	Normal	NVNA, identificación profunda, hipotonía		
3 (M)c 8 años	hacia 194C.A, pág.Thr65Asn	ES,b AS, TS, FS, SE	13 meses	Refractario	Hipertensión, MFED, GPFA, fondo lento	NVNA, identificación profunda, hipotonía	Atrofia cerebral	
4 (M) 18 años	c.416G.T, pág.Gly139Val	ES,b AS, TS, CGC, ES	4 meses	Refractario	Hipertensión, MFED, SSW, GSW, fondo lento	NVNA, identificación profunda, hipotonía	Normal	Cuadriplejía espástica, distonía
5 (F)d 15 años	c.529 a. C. p.Ala177Pro	IS,b AS, AIS, GTCS	7 meses	Refractario	MFED, SSW, fondo lento	Identificación severa no verbal hipotonía	Normal	Desarrollo normal antes de la esquizofrenia comienzo
6 (M) 9 años	c.616 A.G., p.Lys206Glu	ES,b AS, MS, TS	2 meses	Refractario	-----	Identificación severa no verbal hipotonía		Desarrollo normal antes de la esquizofrenia inicio, distonía
7 (M)d 8 años	c.618 a. C. pág.Lys206Asn	IS,b TS, AIS	6 meses	Refractario	Hipertensión, MFED, SSW, fondo lento	NVNA, identificación profunda, hipotonía	Normal	
8 (F)c 16 años	hacia el año 709 d. C. p.Arg237Trp	ES,b AS, MS, TS,	12 meses	Refractario	Hipótesis, SSW, GSW, GPFA, fondo lento	NVNA, identificación profunda, hipotonía	Atrofia cerebral	Microcefalia
9 (M) 7 años	hacia el año 709 d. C. p.Arg237Trp	IS,b AIS, GTCS	6 meses	Refractario	Hipertensión, SSW, FED	Identificación severa no verbal hipotonía	Atrofia cerebral	Distonía
10 (M) 24 años	hacia el año 709 d. C. p.Arg237Trp	ES,b AS, GTC, FS	3 meses	Refractario	MFED, SSW, fondo lento	NVNA, identificación profunda, hipotonía	Atrofia cerebral	Cuadriplejía espástica, distonía
11 (M) 3 años	hacia el año 709 d. C. p.Arg237Trp	IS,b AS, AIS, GTCS	5 meses	Refractario	Hipertensión, MFED, GSW, fondo lento	NVNA, identificación profunda, hipotonía	Normal	Distonía
12 (M)e 2 y (hermano de 13) c.709C.T, p.Arg237Trp		IS,b MS, GTCS, FS	4 meses	Refractario	Hipertensión, MFED, FED, fondo lento	NVNA, identificación profunda, hipotonía	Normal	Distonía
13 (F)e 5 y (hermano de 12) c.709C.T, p.Arg237Trp		IS, MS, TS,b GTCS, FS NA		Refractario	MFED, FED, BG lento	NVNA, identificación profunda, hipotonía	Atrofia cerebral	Distonía
14 (M) 12 años	hacia el año 709 d. C. p.Arg237Trp	IS,b AS, MS, AIS, GTCS 5 meses		Refractario	Hipertensión, MFED, SSW, GSW, GPFA, fondo lento	NVNA, identificación profunda, hipotonía	Normal	Espasticidad
15 (M) 19 años	c.731 AG, pág.Ser238Ile	GTCSB	8 meses	Refractario	N / A	Identificación severa no verbal hipotonía	Normal	
16 (M) 13 años	c.1037G.T., pág.Gly346Val	IS,b MS, TS	6 meses	Desconocido	Hipertensión, MFED, FED, fondo lento	NVNA, identificación profunda, hipotonía	Hipoplasia de FL, MCM, aplanamiento del cráneo posterior	
17 (M) 1 año	c.1075G.A, pág.Gly359Arg	Ninguno	3 meses		MFED, fondo lento	NVNA, identificación profunda, hipotonía	CC delgada, retrasada mielinización	Microcefalia multifocal miclono subcortical
18 (F) 1 año	c.1075G.A, pág.Gly359Arg	ES,b MS, TS, GTCS, FS, SE	1 mes	Paciente refractario murió a los 2 años	Hipertensión, MFED, SSW, <small>Talidomida asociada general, malicia tónica</small>	NVNA, identificación profunda, hipotonía	Normal	Microcefalia, espasticidad, distonía.
19 (M)d 7 años	C. 1076 a. C. pág.Gly359Ala	ISb	2 meses	Sin Sz en KD	SSO	NVNA, identificación profunda, hipotonía	Atrofia cerebral	Microcefalia, normal Desarrollo antes de la aparición de la esquizofrenia

Continuado

Tabla Continuada

Genotipo Mutación	Mutación	Convulsiones	Edad de inicio	Características	Refractario	Diagnóstico	Desarrollo	EEG	Características
GRB	c.117G>A, p.G4273Lys	ESCS, PRED	4 años	GRB	Refractario	Normal	Normal	Normal	Microcefalia desarrollo
GRB	c.1190G>A, p.G3377Asp	ES b	8 meses	GRB	Sin	Hipotonía	Hipotonía	Hipotonía	Microcefalia

1. Características  
 2. Características  
 3. Características  
 4. Características  
 5. Características  
 6. Características  
 7. Características  
 8. Características  
 9. Características

Ocurrió en 16 de 19 pacientes (84%), GTCS en 12 de 19 pacientes (63%), convulsiones de ausencia típicas y atípicas y convulsiones tónicas en 9 de 19 pacientes (47%), convulsiones focales en 7 de 19 pacientes (37%) y convulsiones atónicas en 5 de 19 pacientes (26%). Cinco pacientes tuvieron estado epiléptico (26%). No hubo síntomas consistentes. Factores desencadenantes de las convulsiones: pacientes 10, 14 y 18 mostraron sensibilidad a temperaturas más altas y fiebre; el paciente 8 tuvo convulsiones reflejas; y el paciente 17 tuvo sacudidas mioclónicas no epilépticas provocadas por tacto y sonido.

**Características del EEG.** Se encontraron hallazgos anormales en el EEG en todos los pacientes con convulsiones y en el paciente con sacudidas mioclónicas no epilépticas. Un paciente (paciente 1) tenía sólo una ralentización de fondo inespecífica, mientras que 19 de 20 Los pacientes (95%) presentaron descargas epileptiformes en el EEG, y entrecimimiento de fondo. Las descargas epileptiformes multifocales fueron el hallazgo más frecuente, presente en 14 de 20 pacientes (70%). Se produjo hipsarritmia en 11 de 20 pacientes (55%). Otras características epileptiformes observado en un subconjunto de pacientes incluía descargas de punta-onda lentas (9 de 20 pacientes, 45%), generalizadas actividad punta-onda (6 de 20 pacientes, 30%), actividad rápida paroxística (4 de 20 pacientes, 20%) y focal descargas epileptiformes (4 de 20 pacientes, 20%).

**Respuesta a la medicación.** Se evaluó el resultado de las convulsiones en 18 pacientes: 15 de 18 pacientes (83%) tuvieron enfermedad refractaria convulsiones. Tres pacientes (17%) dejaron de tener convulsiones en tratamiento. El paciente 19 dejó de tener convulsiones. Dieta cetogénica (DC) a la edad de 3,5 años; paciente 21 tuvo una reducción drástica de las convulsiones mioclónicas en el segundo año de vida mientras está en KD y continúa. Tienen frecuentes sacudidas mioclónicas no epilépticas. En el paciente 1 fueron refractarios hasta los 6 años de edad, Cuando dejó de tener convulsiones con levetiracetam y lamotrigina.

**Mejora en el control de las convulsiones, pero no en las convulsiones.** La libertad se observó con clobazam o clonazepam en 5 de 20 pacientes (25%), esteroides u hormona adrenocorticotrópica en 4 de 20 pacientes (20%), topiramato o zonisamida en 3 de 20 pacientes (15%), y la KD en 5 de 20 pacientes (25%). El empeoramiento de las convulsiones fue reportado en pacientes individuales con levetiracetam, el KD y cannabidiol. Sacudidas mioclónicas no epilépticas. En el paciente 17 mejoró con clonazepam.

**Trastornos del tono y del movimiento.** Una amplia gama de otros Se observaron síntomas neurológicos, incluida hipotonía en 19 de 21 pacientes (90%); trastornos del movimiento, incluida coreoatetosis y distonía, en 11 de 21 pacientes (52%); y espasticidad en 5 de 21 pacientes (24%). Grabaciones en video de los hermanos 2,5 y 4,7 años de edad que muestran su trastorno del movimiento, y la hipotonía profunda están disponibles (videos 1-3 en Neurología.org).

**Rasgos dismórficos.** Se observaron rasgos dismórficos leves. Se observó en 8 de 21 pacientes (38%), pero una constante

Tabla 2 Ubicaciones estructurales e implicaciones funcionales de las mutaciones DNM1

Variante	Dominio	Motivo 12	Notas del paso disfuncional de la interfaz	
p.Gly43Ser GTPasa		Bucle P	—	Hidrólisis de GTP Mutación localizada en el motivo G1 de el dominio GTPasa, involucrado en GTP unión; la mutación posiblemente daña unión de nucleótidos debido a estérica Obstáculo por serina
p.Ser45Asn GTPasa		Bucle P	—	Hidrólisis de GTP Mutación en el dominio GTPasa de Dinamina, mutante defectuosa en GTP encuadernación <sup>30,31</sup>
p.Thr65Asn GTPasa		Cambiar yo	—	Hidrólisis de GTP Mutación p.Thr65Asn/Asp/His reduce drásticamente tanto la tasa de hidrólisis de GTP estimulada por ensamblaje Presumiblemente al interrumpir el Agua catalítica para un nucleófilo. ataque al gamma PO4 y al afinidad por GTP al interrumpir la coordinación del Mg18 ligado
p.Gly139Val GTPasa		Interruptor II		Hidrólisis de GTP Carbonilo de la cadena principal directamente coordenadas puente de agua <sup>12</sup>
p.Ala177Pro GTPasa		Bucle de transestabilización		Hidrólisis de GTP La mutación tiene un efecto citosólico difuso. distribución acompañada de punto <sup>17</sup>
p.Lys206Glu GTPasa		Bucle G4	—	Hidrólisis de GTP
p.Lys206Asn GTPasa		Bucle G4	—	Hidrólisis de GTP Los resultados son una disminución de la proteína. niveles <sup>17</sup>
p.Arg237Trp GTPasa		Motivo G5	—	Hidrólisis de GTP Interrumpe la hidrólisis de GTP <sup>12</sup>
p.Ser238Ile GTPasa		Motivo G5	—	Hidrólisis de GTP
p.Gly346Val Medio/tallo —			3	Ensamblaje oligomérico
p.Gly359Arg Medio/tallo —			3	Ensamblaje oligomérico
p.Gly359Ala Medio/tallo —			3	El ensamblaje oligomérico altera el DNM1 de orden superior oligomerización <sup>17</sup>
p.Glu373Lys Medio/tallo —			3	Ensamblaje oligomérico
p.Gly397Asp Medio/tallo —			3	Ensamblaje oligomérico El mutante es defectuoso para el ensamblaje. hidrólisis de GTP estimulada <sup>19</sup>

Abreviatura: DNM1 5 dinamina 1.

No se identificó patrón dismórfico. Bitemporal

Se encontró estrechamiento en 3 pacientes (pacientes 10, 14, y 17). Ocho de los 21 pacientes tenían microcefalia.

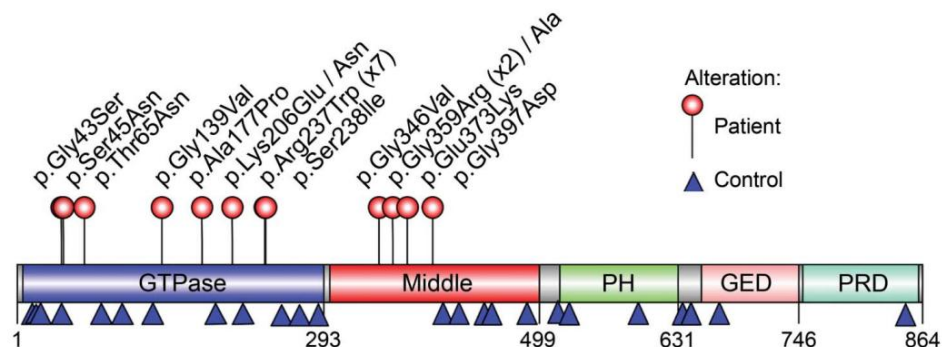
Hallazgos de neuroimagen. Se realizó una resonancia magnética cerebral en 19 de 21 pacientes (90%) y no presentó complicaciones en 10 de 19 pacientes (53%). Seis de 19 pacientes (32%) tenían pérdida de volumen cerebral a lo largo del tiempo, que se observó ya a los 2 años (paciente 10). El paciente 19 tenía retraso mielinización y un cuerpo calloso delgado.

Fenotipos atípicos. Nuestra cohorte incluyó 3 pacientes con fenotipos que se destacaron del resto grupo. Paciente 2 (c.134G.A; p.Ser45Asn) y El paciente 17 (c.1075G.A; p.Gly359Arg) no tenía convulsiones epilépticas. El paciente 2 fue estudiado a los 24 meses, una edad en la que 18 de los 19 pacientes ya habían tenido convulsiones. Tenía un retraso profundo en el desarrollo y estaba no verbal y no ambulatorio; su EEG era normal. El paciente 17 tenía un retraso profundo en el desarrollo a los 18 meses. año. Tenía mioclonía multifocal de baja amplitud. sacudidas que se demostró que no eran epilépticas en varios Registros de EEG. Su EEG mostró antecedentes ralentización y picos multifocales.

El paciente 20 (c.1117G.A; p.Glu373Lys) tuvo un desarrollo normal antes del inicio del estado refractario. epiléptico después de una enfermedad febril leve a la edad de 4,5 años, un fenotipo compatible con el síndrome de epilepsia relacionada con infección febril.<sup>16</sup>

Fenotipo asociado con la mutación p.Arg237Trp. Siete De 21 pacientes (33%) tuvieron p.Arg237Trp recurrente mutación y tuvo espasmos infantiles con retraso del desarrollo antes del inicio de las convulsiones, progresando a refractario epilepsia con GTCS. Cinco de los 7 pacientes (71%) tenían movimientos hiperclónicos prominentes, postura distónica de la cabeza y las extremidades y/o marcha atáxica en pacientes que lograron una deambulación independiente. Estas características clínicas fueron menos frecuentes en los Resto de la cohorte de pacientes, con enfermedad infantil. espasmos en 9 de 13 pacientes (69%), GTCS en 5 de 13 pacientes (38%), epilepsia refractaria en 8 de 11 pacientes (72%) y trastorno del movimiento en 6 de 13 pacientes (46%). En conjunto, los pacientes con La mutación p.Arg237Trp mostró un fenotipo relativamente homogéneo en comparación con el resto de pacientes. cohorte.

Figura 1 Ubicación de las variantes identificadas en la proteína DNM1



Estructura del dominio de la proteína DNM1 (NP\_004399) con las ubicaciones de las variantes identificadas en pacientes (enumeradas sobre la imagen) y controles de bases de datos poblacionales como ESP, ExAC y 1000Genomes (enumeradas debajo de la imagen). Todos los miembros de la familia de las dinaminas contienen el dominio GTPasa involucrado en la unión y la hidrólisis de GTP, el dominio medio y GED necesarios para la oligomerización y estimulación de la actividad GTPasa, el dominio PH para la unión de lípidos y el PRD, que interactúa con las proteínas que contienen el dominio de homología Src-3 (figura generada con IBS32). DNM1 5 dinamina 1; ESP 5 Proyecto de secuenciación del exoma; ExAC 5 Consorcio de agregación del exoma; GED 5 Dominio efector de GTPasa; PH 5 Homología de pleckstrina; PRD 5 Dominio rico en prolina.

Fenotipo de adulto y adolescente mayor. Cuatro pacientes tenían 16 años de edad (pacientes 4, 8, 10 y 15); 2 tenían la mutación recurrente p.Arg237Trp (pacientes 8 y 10). Todos tenían epilepsia resistente a múltiples fármacos que persistía hasta la edad adulta, y su fenotipo no difería del de la cohorte general. Un paciente desarrolló convulsiones reflejas graves desencadenadas por acciones de higiene personal, como cepillarse los dientes. Todos los pacientes tenían discapacidad intelectual grave; solo un paciente era ambulatorio.

Modelado estructural computacional. Todas las variantes del dominio GTPasa se presentan en motivos catalíticos clave (p.Gly43Ser, p.Ser45Asn, p.Thr65Asn, p.Gly139Val, p.Ala177Pro, p.Lys206Asn, p.Lys206Glu, p.Arg237Trp y p.Ser238Ile), y todas afectan la unión, hidrólisis o estabilidad de GTP (figura 2B). Dos de las variantes observadas (p.Thr65Asn y p.Arg237Trp) han sido descritas previamente.<sup>12</sup> Brevemente, la posición p.Thr65 está presente en el motivo switch I y coordina un Mg<sup>2+</sup> unido donde la sustitución por una asparagina (p.Thr65Asn) perjudicaría en gran medida la hidrólisis de GTP (figura 2B).

La variante p.Gly139Val está presente en el motivo switch II que posiciona un agua puente en el sitio catalítico adyacente a la posición Thr65.<sup>12</sup> La variante p.Arg237Trp se presenta en el motivo G5 específico de dinamina. El residuo p.Arg237 estabiliza el estado de transición al experimentar una rotación de 180° durante la hidrólisis de GTP, lo que provoca un gran cambio conformacional en la región circundante.<sup>12</sup> Es probable que este cambio se vea perturbado por el residuo de triptófano de mayor tamaño (figura 2B).

Las variantes p.Lys206Asn y p.Lys206Glu se encuentran en el bucle G4 de especificidad de nucleótidos del dominio GTPasa e interactúan con las fracciones de guanosina y ribosa del GTP unido (figura 2B).<sup>12</sup> Esta posición está involucrada en el contacto directo con

El nucleótido unido y probablemente influye en su estabilización y unión. La variante p.Lys206Asn conduce a una disminución de la estabilidad de la proteína,<sup>17</sup> lo que sugiere la unión de GTP como un paso de estabilización.

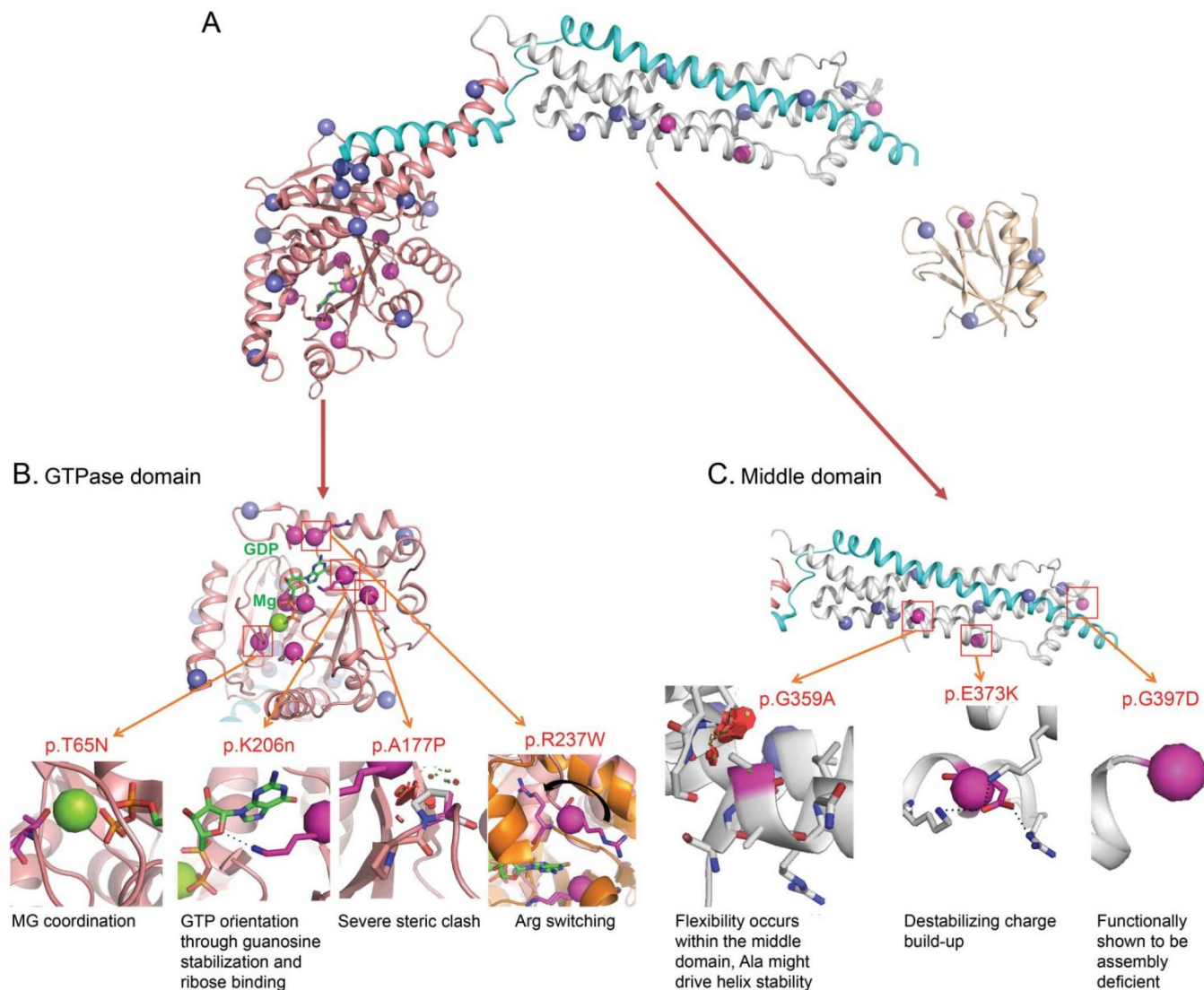
Además, otras dos variantes (p.Gly43Ser y p.Ser45Asn) provocan perturbaciones de la afinidad de GTP. Ambos interactúan a través de la cadena principal de oxígeno/fosfato con el GDP unido. Las mutaciones puntuales en la posición 45 son defectuosas en la unión de GTP.<sup>18</sup>

La variante p.Ala177Pro, que se encuentra en el bucle transestabilizador, introduce un choque estérico severo cerca del residuo de cambio p.Arg237. La prolina introduce más restricción estérica y afecta la dinámica de la arginina en la posición 237 (figura 2B). La variante p.Ser238Ile da como resultado una interrupción de la dinámica de cambio de p.Arg237 (figura 2B). El residuo p.Ser238 rota desde una posición enterrada a una posición expuesta al solvente que está intercalada entre el cofactor de nucleótido unido y actúa para estabilizar el dipolo helicoidal formado por el movimiento de p.Arg237.

La variante p.Ser238Ile introduce un residuo hidrofóbico energéticamente desfavorable, lo que provoca una perturbación en el mecanismo de conmutación p.Arg237 de DNM1.

Cuatro variantes se localizan en el dominio medio de DNM1 (p.Glu373Lys, p.Gly359Ala, p.Gly359Arg y p.Gly397Asp) (figura 2C). Se encuentran en la interfase del tetrámero 3 y probablemente alteren la oligomerización. La variante p.Gly397Asp produce una acumulación de carga positiva, lo que altera las interacciones normales. Los estudios de la estructura cristalina de DNM1 de rata indican que esta mutación interfiere en el autoensamblaje, lo que provoca una alteración de la hidrólisis de GTP y un estancamiento de la endocitosis sináptica.<sup>19</sup>

**DISCUSIÓN** Aquí describimos el espectro fenotípico de pacientes con mutaciones de novo en DNM1,



(A) El monómero DNM1 completo se muestra como una caricatura y está coloreado por el dominio GTPasa (melocotón), el dominio medio (blanco), GED (verde azulado) y el dominio PH (oro). Se muestran la alteración sin sentido de ExAC (esferas azules) y las variantes analizadas en este estudio (esferas magenta). (B) Vista de cerca del dominio GTPasa Superficie de unión de GTP con descripciones detalladas del modo de interrupción de proteínas anticipada a partir de variantes observadas seleccionadas (p.Thr65Asn, p.Ala177Pro, p.Lys206Asn, p.Arg237Trp). (C) Descripción detallada del modo de interrupción proteica anticipada de las variantes del dominio medio observadas (p.Gly359Ala y p.Gly397Asp). DNM1 5 dinamina 1; ExAC 5 Consorcio de agregación del exoma; GED 5 dominio efector de la GTPasa; PH 5 homología con pleckstrina.

codifica un componente clave del reciclaje de vesículas sinápticas. DNM1 surgió inicialmente como un nuevo gen de enfermedad en estudios genéticos a gran escala, pero el fenotipo completo y el espectro genético aún no ha sido descrito.

muestran que los pacientes con mutaciones DNM1 tienen un fenotipo caracterizado por discapacidad intelectual, hipotonía y epilepsia refractaria que se presentan típicamente con espasmos infantiles. Un tercio de los pacientes tenían la mutación recurrente c.709C.T (p.Arg237Trp) y un fenotipo homogéneo.

Las mutaciones en los genes que codifican las proteínas de las vesículas sinápticas se reconocen cada vez más como causantes de trastornos del desarrollo neurológico, incluidas las epilepsias. Los genes sinápticos implicados incluyen DNM1, STXBP1, STX1B y SNAP25. 20–22 La proteína DNM1 es

Un componente clave del reciclaje de vesículas. Es el principal Conductor de la invaginación de las neuronas sinápticas recubiertas de clatrina vesículas, lo que ocurre a través de un proceso de ensamblaje oligomérico mediado por GTP.<sup>23,24</sup> El predominio de epilepsias intratables en pacientes con La encefalopatía DNM1 refuerza la noción de que Además de la fusión de vesículas sinápticas interrumpida, el reciclaje desordenado de vesículas puede representar un paso clave en epileptogénesis.

La encefalopatía DNM1 es una enfermedad de fisión de vesículas y las mutaciones en nuestra cohorte de pacientes se agrupan en 2 dominios funcionales principales de la proteína DNM1: el dominio GTPasa y el dominio medio. Nuestro Los estudios de modelado estructural sugieren un efecto dominante negativo para todas las mutaciones estudiadas. Aunque

Se predice que todas las mutaciones perjudicarán el proceso de endocitosis, las ubicaciones de las variantes indican interrupciones en diferentes etapas de la invaginación vesical (figura 2). La mayoría de las variantes en el dominio GTPasa Se prevé que afecten negativamente a la hidrólisis de GTP, pero no a la unión a la vesícula sináptica, lo que da como resultado una proteína intacta ensamblaje oligomérico pero escisión de vesículas deteriorada,<sup>24</sup> lo cual se ha demostrado experimentalmente para el p.Ala177Pro variante.<sup>17</sup> Por el contrario, el dominio medio Se prevé que las variantes afecten la capacidad de DNM1 para formar conjuntos oligoméricos más grandes. En consecuencia, Aunque las mutaciones en ambos dominios resultan en fenotipos comparables, predecimos que el mecanismo de disrupción de proteínas es diferente.

La homogeneidad fenotípica relativa de los pacientes con mutaciones DNM1 es notable y podría Orientar a los médicos para que inicien pruebas genéticas específicas especialmente cuando se realiza un análisis del panel de genes o del exoma La secuenciación no está disponible. Si bien las mutaciones en otros genes causantes de epilepsia bien reconocidos, como SCN2A, SCN8A o STXBP1 dan como resultado una amplia gama de trastornos, incluidas las epilepsias leves y graves y Incluso trastornos aislados del espectro autista, <sup>20,25,26</sup> La mayoría de los pacientes con encefalopatía DNM1 tienen un desarrollo relativamente homogéneo y Encefalopatía epiléptica. El inicio de las convulsiones después El período neonatal puede explicarse por la expresión de la proteína DNM1. La expresión de DNM1 aumenta después del nacimiento en paralelo a la formación de sinapsis; Sin embargo, DNM1 no es necesario para la sinapsis inicial. Formación.<sup>27,28</sup>

Los pacientes con encefalopatía DNM1 típicamente tienen epilepsia intratable con eficacia limitada de los medicamentos antiepilépticos. Si bien la dieta cetogénica y el tratamiento Aunque el tratamiento con benzodiazepinas resultó beneficioso en algunos pacientes, la mayoría de ellos padecieron epilepsia intratable que se prolongó hasta la edad adulta. Esto contrasta con muchos otros epilepsias genéticas como SCN2A, KCNQ2 y Encefalopatía por STXBP1, en la que algunos pacientes muestran remisión de las convulsiones a pesar de una enfermedad grave a largo plazo consecuencias del desarrollo. Sin embargo, durante el Curso inicial de la epilepsia, pacientes con diversas Las causas genéticas pueden tener síntomas clínicos notablemente similares. Presentaciones.

Los pacientes con la mutación recurrente p.Arg237Trp representan un tercio de los pacientes con DNM1. encefalopatía en nuestra serie. Dado que las mutaciones de DNM1 representan hasta el 2% de los pacientes con encefalopatía grave, epilepsia,<sup>7</sup> esta mutación puede representar una de las Las mutaciones individuales más frecuentes en pacientes con encefalopatías epilépticas son relativamente homogéneas. fenotipo y el dominante negativo previsto El mecanismo de esta mutación hace que la encefalopatía DNM1 sea un objetivo terapéutico interesante para los enfoques farmacológicos y la terapia génica para restaurar Función DNM1.

Nuestra cohorte de 21 casos es relativamente pequeña porque La encefalopatía DNM1 se ha descubierto recientemente.<sup>6,7</sup> El sesgo de reclutamiento puede haber distorsionado la cuadro fenotípico de pacientes con encefalopatía DNM1 porque los pacientes han sido reclutados en gran medida a través de estudios de encefalopatías epilépticas. Sin embargo, tenemos razones para creer que el fenotipo espectro con epilepsia prominente presentada en nuestro El estudio refleja el cuadro clínico general de DNM1 En primer lugar, incluimos pacientes seleccionados de un gran laboratorio de diagnóstico, que es una fuente de reclutamiento relativamente imparcial con respecto al fenotipo de la epilepsia. En segundo lugar, revisamos los datos disponibles en el Descubriendo el Desarrollo Estudio de Trastornos del Espectro Autista.<sup>29</sup> En esta cohorte, 5 pacientes fueron identificado con el sin sentido de novo no sinónimo Mutaciones en una cohorte de pacientes con trastornos generales del desarrollo. Ontología del fenotipo humano Los términos de estos pacientes indican que 4 de los 5 pacientes Tuvo convulsiones, lo que sugiere que la epilepsia es una enfermedad importante. característica de la encefalopatía DNM1. Además, nuestro La cohorte incluye el doble de pacientes masculinos que femeninos. Si esto refleja una verdadera preponderancia de pacientes masculinos o simplemente se debe a la casualidad. No está claro en este momento.

Delineamos el espectro fenotípico de DNM1 Encefalopatía, una enfermedad emergente de fisión de vesículas sinápticas. Esta encefalopatía epiléptica y del desarrollo se caracteriza por una afección grave a profunda. retraso del desarrollo, epilepsia de inicio infantil que comienza con espasmos infantiles y trastorno del movimiento. El panorama genético de la encefalopatía DNM1 es notable por el c.709C.T recurrente (p.Arg237Trp) variante, junto con la localización de las mutaciones dominios específicos de la proteína. Caracterización La encefalopatía DNM1 como una condición única que conduce A una encefalopatía epiléptica intratable se le aplicará el base para el desarrollo de terapias dirigidas.

#### AFILIACIONES DE LOS AUTORES

Del Departamento de Neuropediatría (SvS, MP, HM, US), Centro Médico Universitario Schleswig-Holstein, Kiel; Norte de Alemania Centro de epilepsia para niños y adolescentes (SvS), Schwententhal, Alemania; División de Genómica Clínica (KLH, DNS) y Departamento de Bioinformática (RH), Ambry Genetics, Aliso Viejo, CA; Unidad de Neurogenética (CL), Hospital de Clínicas de Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brasil; Departamento de Genética (MEN, RAK), Kaiser Permanente, San Diego; Departamento de Neurología (DPS), Kaiser Permanente, Los Ángeles, California; División de Neurología (DJD, IH), The Children's Hospital de Filadelfia, PA; Departamento de Neurología y Pediatría (HK, MRC) y el Departamento de Pediatría (AS), División de Genética, Universidad de California, San Francisco; Departamento de Neurología (MCC), Hospital Johns Hopkins; División de Neurogenética (JSC, RM, AF), Instituto de Investigación Hugo W. Moser, Kennedy Instituto Krieger, Baltimore, MD; Instituto de Genómica (AY), Multicare Hospital General de Tacoma, WA; División de Neurología Infantil (YS), Hospital de Niños de Pittsburgh de UPMC, PA; Hospital de Niños de San Antonio (RL, SDM), Baylor College of Medicine, TX; Instituto de Neurología (LH-H., BM, SMS), UCL, Londres; Epilepsia Sociedad (LH-H., BM, SMS), Bucks, Reino Unido; Centro Danés de Epilepsia

(RSM), Dianalund; Instituto de Servicios de Salud Regionales (RSM), Universidad del Sur de Dinamarca, Odense; Departamentos de Genética Médica (EP) y Neurología (JAL), Hospital Infantil de Sídney, Randwick; Servicio de Genética de Discapacidades de Aprendizaje (EP), Hospital Real de North Shore, St Leonards, Sídney, NSW, Australia; Instituto de Genética Humana de Iowa (CAC, DLK) y Departamento de Medicina Interna (CAC), Universidad de Iowa, Facultad de Medicina Carver; División de Neurología Pediátrica (CNJ), Universidad de Iowa, Hospital Infantil, Iowa City; Hospital Infantil de Colorado (CNJ), Colorado Springs; Centro de Investigación de Epilepsia (GH, IES), Departamento de Medicina, Austin Health, Universidad de Melbourne, Heidelberg; Departamento de Pediatría (IES), Universidad de Melbourne, Hospital Infantil Real, Parkville; Instituto Florey de Neurociencias y Salud Mental (IES), Melbourne, Victoria, Australia; Departamento de Neuropediatría (BAN), Hospital Universitario de Giessen y Marburgo, Giessen, Alemania; y GENE-Núcleo de Genética Médica (SDJP), Belo Horizonte, Brasil.

#### CONTRIBUCIONES DEL AUTOR

Concepto y diseño del estudio: Sarah von Spiczak, Katherine L. Helbig, Ingo Helbig. Adquisición de datos: Sarah von Spiczak, Katherine L. Helbig, Manuela Pendziwiat, Charles Lourenço, Mark E. Nunes, Dean P. Sarco, Richard Kaplan, Dennis J. Dlugos, Heidi Kirsch, Anne Slavotinek, Maria R. Cilio, Mackenzie C. Cervenka, Julie S. Cohen, Rebecca McClellan, Ali Fatemi, Amy Yuen, MD, Yoshimi Sagawa, Rebecca Littlejohn, Scott D. McLean, Laura Hernandez-Hernandez, Bridget Maher, Rikke S. Møller, Elizabeth Palmer, John A. Lawson, Colleen A. Campbell, Charuta N. Joshi, Diana L. Kolbe, Georgie Hollingsworth, Ingrid E. Scheffer, Bernd A. Neubauer, Hiltrud Muhle, Ulrich Stephani, Sérgio DJ Pena, Sanjay M. Sisodiya, Ingo Helbig, Epi4K Consortium (incluido en Neurology.org), Grupo de trabajo EuroEPINOMICS-RES NLES (incluido en Neurology.org). Análisis e interpretación: Sarah von Spiczak, Ka-therine L. Helbig, Deepali N. Shinde, Robert Huether, Ingo Helbig. Redacción del manuscrito: Sarah von Spiczak, Katherine L. Helbig, Ingrid E. Scheffer, Deepali N. Shinde, Robert Huether, Ingo Helbig. Revisión crítica del manuscrito para obtener aportes intelectuales: todos los autores. Supervisión del estudio: Sérgio DJ Pena, Sanjay M. Sisodiya, Ingo Helbig.

#### RECONOCIMIENTO

Los autores agradecen a los participantes y a sus familiares por su participación en este estudio. Agradecen a Margaret O'Brien por su ayuda en la adquisición de datos y la coordinación del estudio.

#### FINANCIACIÓN DE ESTUDIOS

El IH recibió apoyo de fondos intramuros de la Universidad de Kiel, una subvención de la Fundación Alemana de Investigación (HE5415/3-1) dentro del marco Euro-EPINOMICS de la Fundación Europea de Ciencias, y subvenciones de la Fundación Alemana de Investigación (DFG, HE5415/5-1, HE5415/6-1), el Ministerio de Educación e Investigación de Alemania (01DH12033, MAR 10/012) y el capítulo alemán de la ILAE. IH también ha recibido apoyo a través de la ILAE dentro de la iniciativa Epilepsia de la Comisión de Genética de la ILAE ([www.channelopathist.net](http://www.channelopathist.net)). Parte de este trabajo se llevó a cabo en los hospitales del University College de Londres, que recibieron una parte de la financiación del programa de financiación de los Centros de Investigación Biomédica del NIH. SMS recibió financiación de un premio estratégico de Wellcome Trust (WT104033AIA) y de la Sociedad de Epilepsia. BAN recibió el apoyo de la Fundación Alemana de Investigación (BN416/5-1).

#### DIVULGACIÓN

S. von Spiczak no declara nada relevante para el manuscrito. K. Helbig, D. Shinde y R. Huether son empleados a tiempo completo de Amry Genetics; la secuenciación de DNM1 en el contexto de pruebas de panel genético y la secuenciación del exoma completo se encuentran entre sus pruebas disponibles comercialmente. M. Pendziwiat, C. Lourenço, M. Nunes, D. Sarco, R. Kaplan, D. Dlugos, H. Kirsch, A. Slavotinek, M. Cilio, M. Cervenka, J. Cohen, R. McClellan, A. Fatemi, A. Yuen, Y. Sagawa, R. Littlejohn, S. McLean, L. Hernandez-Hernandez, B. Maher, R. Møller, E. Palmer, J. Lawson, C. Campbell, C. Joshi, D. Kolbe, G. Hollingsworth, B. Neubauer, H. Muhle, U. Stephani, I. Scheffer, S. Pena, S. Sisodiya e I. Helbig no declaran ninguna divulgación relevante al manuscrito. Visite [Neurology.org](http://Neurology.org) para ver la divulgación completa.

Recibido el 22 de diciembre de 2016. Aceptado en forma final el 26 de abril de 2017.

#### REFERENCIAS

- Ferguson SM, De Camilli P. Dynamin, una GTPasa que remodela la membrana. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13: 75–88.
- Chappie JS, Dyda F. Construcción de una máquina de fisión: perspectivas estructurales sobre el ensamblaje y la activación de la dinamina. *J Cell Sci* 2013;126:2773–2784.
- van der Bliet AM, Meyerowitz EM. Proteína similar a la dinamina codificada por el gen *shibre* de *Drosophila* asociado con el tráfico vesicular. *Nature* 1991;351:411–414.
- Chen MS, Obar RA, Schroeder CC, et al. Múltiples formas de dinamina están codificadas por *shibre*, un gen de *Drosophila* involucrado en la endocitosis. *Nature* 1991;351:583–586.
- Boumil RM, Letts VA, Roberts MC, et al. Un error de sentido Una mutación en un exón alternativo altamente conservado de la dinamina-1 causa epilepsia en ratones inquietos. *PLoS Genet* 2010;6.
- Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, et al. Mutaciones de novo en encefalopatías epilépticas. *Nature* 2013;501: 217–221.
- Consortio EuroEpinomics-RES, Proyecto Genoma/Fenómeno de la Epilepsia, Consorcio Epi4K. Las mutaciones de novo en genes de transmisión sináptica, incluido el DNM1, causan encefalopatías epilépticas. *Am J Hum Genet* 2014;95:360–370.
- Helbig KL, Farwell Hagman KD, Shinde DN, et al. La secuenciación diagnóstica del exoma proporciona un diagnóstico molecular para una proporción significativa de pacientes con epilepsia. *Revista de Genética y Medicina* 2016;18:898–905.
- Consortio Epi4K. Las mutaciones de novo en SLC1A2 y CACNA1A son causas importantes de encefalopatías epilépticas. *Am J Hum Genet* 2016;99:287–298.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Terminología y conceptos revisados para la organización de las convulsiones y las epilepsias: informe de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-685.
- Farwell KD, Shahmirzadi L, El-Khechen D, et al. Mayor utilidad de la secuenciación del exoma centrada en la familia para el diagnóstico con análisis basado en modelos de herencia: resultados de 500 familias no seleccionadas con enfermedades genéticas no diagnosticadas. *Genet Med* 2015;17:578–586.
- Chappie JS, Acharya S, Leonard M, Schmid SL, Dyda F. La dimerización del dominio G controla la actividad GTPasa estimulada por el ensamblaje de la dinamina. *Nature* 2010;465:435–440.
- Reubold TF, Faelber K, Plattner N, et al. Estructura cristalina del tetramero de dinamina. *Nature* 2015;525:404–408.
- Berman HM, Westbrook J, Feng Z, et al. El banco de datos de proteínas. *Nucleic Acids Res* 2000;28:235–242.
- Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Análisis de la variación genética codificante de proteínas en 60.706 seres humanos. *Naturaleza* 2016;536:285–291.
- van Baalen A, Hausler M, Boor R, et al. Síndrome de epilepsia relacionada con infecciones febriles (FIRES): una encefalopatía no encefalítica en la infancia. *Epilepsia* 2010;51: 1323–1328.
- Dhindsa RS, Bradrick SS, Yao X, et al. Las mutaciones que provocan encefalopatía epiléptica en DNM1 afectan la endocitosis de vesículas sinápticas. *Neurol Genet* 2015;1:e4.
- Song BD, Leonard M, Schmid SL. Mutantes del dominio GTPasa de dinamina que afectan de manera diferencial la unión de GTP, la hidrólisis de GTP y la endocitosis mediada por clatrina. *Revista de Biología Molecular y Genética* 2004;279:40431–40436.

19. Ford MG, Jenni S, Nunnari J. La estructura cristalina de la dinamina. *Nature* 2011;477:561–566.
20. Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, et al. Encefalopatía por STXBP1: un trastorno del desarrollo neurológico que incluye la epilepsia. *Neurología* 2016;86:954–962.
21. Schubert J, Siekierska A, Langlois M, et al. Mutaciones en STX1B, que codifica una proteína presináptica, causan síndromes epilépticos asociados a la fiebre. *Nat Genet* 2014;46:1327–1332.
22. Rohena L, Neidich J, Truitt Cho M, et al. Mutación en SNAP25 como nueva causa genética de epilepsia y discapacidad intelectual. *Rare Dis* 2013;1:e26314.
23. Damke H, Baba T, Warnock DE, Schmid SL. La inducción de dinamina mutante bloquea específicamente la formación de vesículas recubiertas de endocito. *J Cell Biol* 1994;127:915–934.
24. Damke H, Binns DD, Ueda H, Schmid SL, Baba T. Los mutantes del dominio GTPasa de dinamina bloquean la formación de vesículas endocíticas en etapas morfológicamente distintas. *Mol Biol Cell* 2001;12:2578–2589.
25. Meisler MH, Helman G, Hammer MF, et al. SCN8A Encefalopatía: avances de la investigación y perspectivas. *Epilepsia* 2016;57:1027–1035.
26. Howell KB, McMahon JM, Carvill GL, et al. Encefalopatía por SCN2A: una de las principales causas de epilepsia infantil con convulsiones focales migratorias. *Neurology* 2015;85:958–966.
27. Ferguson SM, Brasnjo G, Hayashi M, et al. Un requerimiento selectivo dependiente de la actividad para la dinamina 1 en la endocitosis de vesículas sinápticas. *Science* 2007;316:570–574.
28. Nakata T, Iwamoto A, Noda Y, Takemura R, Yoshikura H, Hirokawa N. Expresión predominante y regulada por el desarrollo de dinamina en neuronas. *Neuron* 1991;7: 461–469.
29. Estudio de Descifrando los Trastornos del Desarrollo. Prevalencia y arquitectura de mutaciones de novo en trastornos del desarrollo. *Nature* 2017;542:433–438.
30. Marks B, Stowell MH, Vallis Y, et al. La actividad GTPasa de la dinamina y el cambio de conformación resultante son esenciales para la endocitosis. *Nature* 2001;410:231–235.
31. Pucadyil TJ, Schmid SL. Visualización en tiempo real de la fisión de membrana y liberación de vesículas catalizadas por dinamina. *Célula* 2008;135:1263–1275.
32. Liu W, Xie Y, Ma J, et al. IBS: un ilustrador para la presentación y visualización de secuencias biológicas. *Bioinformática* 2015;31:3359–3361.

## Correspondencia rápida en línea WriteClick®

¿Tiene algún comentario sobre un artículo reciente de *Neurology*® que le gustaría compartir? Ahora es más fácil y cómodo. *Neurology.org* ha lanzado WriteClick en la página de inicio y en las barras laterales de cada artículo para fomentar los comentarios y el debate entre los usuarios.

WriteClick está restringido a comentarios sobre estudios publicados en *Neurology* en las últimas ocho semanas.

Obtenga más información en [Neurology.org/letters](http://Neurology.org/letters)

## Comprometidos a marcar la diferencia: American 2018

### Programa de Investigación de la Academia de Neurología

La Academia Estadounidense de Neurología (AAN) tiene el compromiso de marcar una diferencia profunda en las vidas de los investigadores, lo que a su vez marca una diferencia en las vidas de los pacientes con enfermedades cerebrales. El ambicioso Programa de Investigación de la AAN 2018 ofrece 19 oportunidades, que van desde \$130,000 a \$450,000 y están diseñadas para todo tipo de investigación en todos los niveles profesionales y etapas de descubrimiento. Prepare su propio camino hacia la atención al paciente solicitando una de las cinco nuevas becas o 14 otras oportunidades específicas y no específicas de la enfermedad antes de la fecha límite del 1 de octubre de 2017. Visite [AAN.com/view/ResearchProgram](http://AAN.com/view/ResearchProgram) hoy mismo.