

Autismo y epilepsia leve asociados a una variante patogénica missense de novo en el dominio efector GTPasa de DNM1

Davide Mei¹ | Elena Parrini¹ | Claudia Bianchini¹ | Maria Luisa Ricci¹ |
Renzo Guerrini^{1,2}

¹Unidad y Laboratorios de Neurología Pediátrica, Departamento de Neurociencias, Hospital Infantil Meyer IRCCS, Florencia, Italia

²Universidad de Florencia, Florencia, Italia

Correspondencia

Renzo Guerrini, Unidad y Laboratorios de Neurología Pediátrica, Departamento de Neurociencias, Hospital Infantil Meyer IRCCS, Florencia, Italia.

Correo electrónico: renzo.guerrini@meyer.it

Información sobre financiación

Fondazione Cassa di Risparmio di Firenze; Ministerio de Sanidad italiano, Número de subvención/concesión: RF-2019-12370059; Regione Toscana en el marco de la Convocatoria de Salud 2018, Número de subvención/concesión: DECODE-EE

Resumen

La dinamina 1 es una proteína GTPasa implicada en la fisión de las vesículas sinápticas, que facilita la exocitosis de los neurotransmisores necesarios para la señalización normal. Las variantes patogénicas en el gen *DNM1* se asocian con epilepsia intratable, a menudo manifestada como espasmos infantiles al inicio, retraso en el desarrollo y un trastorno del movimiento, y se localizan en los dominios GTPasa y medio de la proteína. Describimos a un hombre de 36 años con autismo y discapacidad intelectual moderada que experimentó sólo unos pocos espasmos generalizados entre los 16 y los 30 años. Mediante un enfoque de secuenciación completa, identificamos la nueva variante patogénica c.1994T>C p.(Leu665Pro) de novo con sentido erróneo en el dominio efector GTPasa (GED) de la proteína DNM1. Los análisis estructurales sugieren que esta sustitución deteriora tanto la formación del tallo como sus interacciones, conocidas por su importancia para la función celular fisiológica de la dinamina-1. Nuestros datos amplían el espectro de fenotipos asociados con variantes patogénicas en el gen *DNM1*, vinculando una variante en el dominio GED con el autismo y la aparición en la adolescencia de epilepsia leve, una presentación fenotípica notablemente diferente de la encefalopatía epiléptica infantil precoz asociada con variantes patogénicas en los dominios GTPasa o medio.

KE YWOR

autismo, DNM1, epilepsia, secuenciación del exoma, dominio efector GTPasa, mutación

1 | INTRODUCCIÓN

Las variantes patogénicas en el gen *DNM1* se han asociado con encefalopatías epilépticas de aparición temprana. A menudo se manifiestan desde la primera infancia con espasmos infantiles, retraso del desarrollo y un trastorno del movimiento (von Spiczak et al., 2017). En general, se ha estimado que las variantes patogénicas de *DNM1* representan hasta el 2% de los pacientes con espasmos infantiles o síndrome de Lennox-Gastaut (EuroEPINOMICS- RES Consortium et al., 2014). La *dinamina 1* (*DNM1*; NM_004408) se localiza en el cromosoma 9q34.11 y codifica la DNM1, una proteína GTPasa implicada en la fisión de vesículas sinápticas para la endocitosis mediada por receptores en la membrana plasmática presináptica (Ferguson & De

Camilli, 2012). DNM1 está organizada en cinco dominios: (a) un dominio G terminal N que une e hidroliza GTP (dominio GTPasa); (b) un dominio medio, implicado en la oligomerización; (c) un dominio de homología pleckstrin (PH); (d) un dominio efector GTPasa (GED), y (e) un dominio rico en prolina (PRD) (Boumil et al., 2010). Todas las variantes patogénicas de novo identificadas en pacientes con encefalopatías epilépticas se agrupan en los dominios GTPasa y medio (Allen et al., 2016; EuroEPINOMICS-RES Consortium et al., 2014; Nakashima et al., 2016; von Spiczak et al., 2017; Figura 1). En el único paciente con una variante patogénica fuera de estos dos dominios, en el dominio PH, la discapacidad intelectual y el autismo no se asociaron con la epilepsia (Brereton et al., 2018).

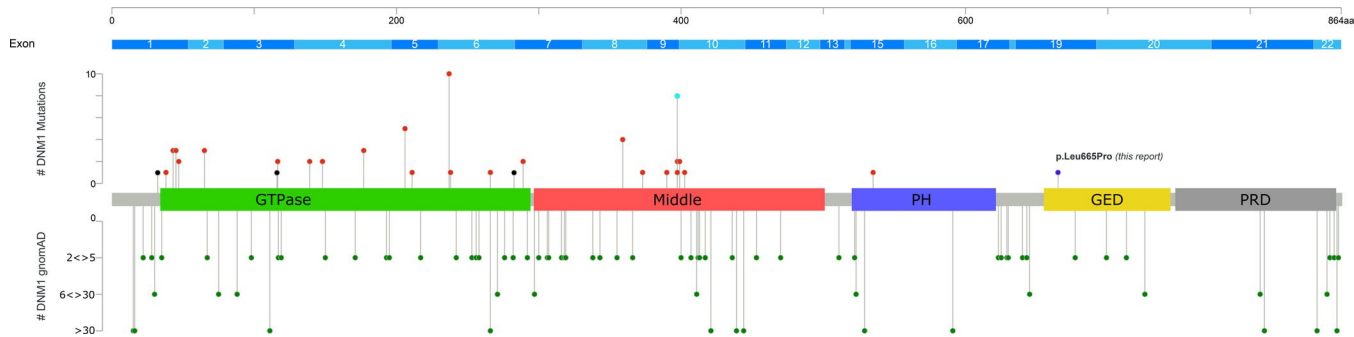


FIGURA 1 En la superior, se muestra una representación lineal de la proteína DNM1, consistente en los límites de los exones con sus regiones relativas de codificación de proteínas y una escala de aminoácidos. En la inferior, por encima y por debajo de la proteína DNM1 se muestran las variantes patogénicas (co-ocurrencia de 1 a 10) descritas en la literatura (piruletas en rojo: sin sentido, negro: truncamiento, azul claro: empalme que resulta en una inserción inframe) y las variantes naturales sin sentido (co-ocurrencia de 2 a 5, de 6 a 30 y >30) descritas en la base de datos gnomAD (piruletas verdes), respectivamente. La variante sin sentido p.Leu655Pro identificada en el paciente aquí descrito se representa como una piruleta azul. GTPasa (verde): Dominio GTPasa que une e hidroliza el GTP; Medio (rojo claro): dominio medio implicado en la oligodimerización; PH (azul claro): dominio de pleckstrin-homología; GED (amarillo): dominio efector de la GTPasa implicado en la oligomerización y la estimulación de la actividad GTPasa; PRD (gris oscuro): dominio rico en prolina.

Aquí describimos un paciente portador de una nueva variante patogénica missense de novo en la GED de DNM1 cuyo fenotipo incluía autismo y discapacidad intelectual moderada, con epilepsia generalizada leve de inicio en la adolescencia.

2 | INFORME CLÍNICO

El probando es un hombre de 36 años que nació a término de padres caucásicos no emparentados tras un embarazo y un parto normales. Tiene un hermano mayor con un trastorno de ansiedad generalizada y un hermano menor (29 años) con un trastorno mixto ansioso-depresivo. El peso y la talla del probando al nacer estaban por encima de la media (peso 4850 g, +2,6SD; talla 57 cm, +2,6SD) y los parámetros de crecimiento se mantuvieron en la parte superior de la curva hasta la edad adulta. Un examen inicial, a los 8 meses, reveló hipotonía y mala coordinación motora. No se observaron rasgos dismórficos. El desarrollo precoz se retrasó con la sedestación sin apoyo a los 9 meses y la marcha autónoma a los 19 meses. El desarrollo subsiguiente de las habilidades motoras finas se retrasó, con cierto grado de torpeza todavía presente. En la edad escolar, el niño fue diagnosticado de discapacidad intelectual moderada con deterioro de las habilidades comunicativas no verbales (DSM-5318.0), Trastorno del Espectro Autista (TEA) con nivel 3 de gravedad (DSM-5299.00), discapacidad intelectual, estereotipias verbales y ausencia de lenguaje comunicativo (CIE-11 6A02.5). En la actualidad, el probando sigue siendo no verbal y sólo utiliza vocalizaciones, como sonidos monosilábicos.

A los 16 apareció una crisis tónico-clínica generalizada y se inició tratamiento con lamotrigina (200 mg/día). Varios EEG, realizados entre los 16 y los 32 años de edad, revelaron descargas epileptiformes interictales difusas. La resonancia magnética cerebral, realizada a los 17 de edad, mostró una leve asimetría de los ventrículos laterales, un leve agrandamiento de la cisterna magna con una porción inferior hipoplásica del vermis cerebeloso. Tras 3 años de remisión de las convulsiones, se le retiró la lamotrigina y permaneció sin convulsiones durante 7 años más, pero entonces se produjeron convulsiones generalizadas, con un total de ocho episodios tónico-clónicos generalizados.

de los 16 a los 30 años, tras lo cual volvió a estar libre de convulsiones hasta los 36 años. Dado que durante estos años la lamotrigina se suspendió y se reintrodujo varias veces y que se produjeron un número similar de convulsiones con o sin medicación, sigue sin saberse con certeza si el fármaco desempeñó algún papel en el control de las convulsiones. Actualmente está en tratamiento con lamotrigina (200 mg/día).

En la actualidad, el probando manifiesta un trastorno del sueño resistente al tratamiento y tiene una autonomía muy limitada en las actividades de la vida diaria, por lo que requiere apoyo constante.

3 | MATERIALES Y MÉTODOS

Se obtuvo el consentimiento informado de la familia para la secuenciación del exoma completo (WES), y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética Pediátrica de la Región de Toscana. El ADN genómico se extrajo utilizando un robot QiaSymphony SP (Qiagen), de acuerdo con el protocolo del fabricante, a partir de leucocitos de sangre periférica de la probanda y sus padres.

El WES se realizó en el probando y en ambos progenitores en objetivos de exón aislados mediante captura utilizando el kit SureSelect Clinical Research Exome V2 (67,3 Mb) (Agilent Technologies). Las bibliotecas se secuenciaron con el sistema de secuenciación Illumina NextSeq 500 con lecturas paired-end de 100 pb (Illumina). El análisis de los datos WES se realizó con la plataforma BaseSpace OnSite (Illumina). Las lecturas se alinearon con el genoma humano GRCh37/UCSC hg19 y las variantes se filtraron por calidad de acuerdo con las mejores prácticas de GATK, se anotaron con VarSeq (Golden Helix) y se filtraron con bases de datos públicas (gnomAD V.2.0) e internas para retener variantes privadas y raras (MAF < 0.1%) localizadas en exones con cualquier efecto sobre la secuencia codificante y en regiones de sitios de empalme. Las variantes con profundidad > 10 y calidad del genotipo > 20 se filtraron según los modelos de novo autosómico dominante, ligado al X, homocigoto recesivo y heterocigoto compuesto. El impacto funcional de las variantes se evaluó mediante predicción in silico utilizando la base de datos dbNSFP (v3.3a) (Liu et al., 2016). La validación de variantes y la segregación en la familia se obtuvieron con

Secuenciación Sanger en ambas cadenas, utilizando la química Big Dye Terminator V3.1 (Thermo Fisher Scientific), en un 3500 DX Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific). Las variantes se clasificaron según las directrices estándar del ACMG (Richards et al., 2015).

Para evaluar la conservación evolutiva de los residuos de aminoácidos, la proteína DNM1 se alineó con sus parálogos humanos (DNM2 y DNM3) y con sus ortólogos de ocho especies diferentes de vertebrados e invertebrados (*Pan troglodytes*, *Canis lupus*, *Bos taurus*, *Mus musculus*, *Gallus gallus*, *Danio rerio*, *Drosophila melanogaster* y *Caenorhabditis elegans*) utilizando la herramienta Clustal Omega (Sievers & Higgins, 2018).

Para visualizar la ubicación de la sustitución de aminoácidos en la estructura de DNM1, se utilizó la herramienta de visualización de la estructura UCSF ChimeraX (Pettersen et al., 2021) y el modelo de proteína humana DNM1 predicha por homología alfa (AF-Q05193-F1-model_v4.pdb) (Jumper et al.,).

Para predecir los posibles cambios estructurales introducidos por la sustitución de sentido erróneo en el autoensamblaje de el dominio GED con los dominios GTPasa y medio, se utilizaron las herramientas Missense3D (Ittisoponpisan et al., 2019), PremPS (Chen et al., 2020) y Arpeggio (Jubb et al., 2017).

4 | RESULTADOS

El análisis WES reveló una variante patogénica heterocigota missense de novo en el gen *DNM1* (NM_004408.4:c.1994T>C p.(Leu665Pro)). La variante c.1994T>C es nueva y no aparece en bases de datos de variantes (Exome Aggregation Consortium, base de datos gnomAD, 1000 Genomes Project y NHLBI Exome Sequencing Project, base de datos ESP6500). La variante se clasifica como probablemente patogénica según

las directrices del ACMG (PS2, PM2 y PP3). El residuo de aminoácido p.Leu665 está altamente conservado en los parálogos humanos de DNM1 y en los ortólogos de vertebrados e invertebrados de la proteína (Figura S1); este residuo está localizado en la porción N-terminal del dominio GED, conocido por interactuar con el dominio medio, cerca del dominio PH (Figuras 1 y 2). La sustitución sin sentido p.Leu665Pro introduce una prolina enterrada y se predice, mediante la herramienta Missense3D, que tendrá un notable impacto estructural en la estabilidad de la proteína. Las predicciones computacionales PremPS realizadas para cuantificar el efecto de la sustitución missense en la estabilidad de la proteína DNM1 mostraron un fuerte efecto desestabilizador de la sustitución con $un +3 \Delta\Delta G$ (kcal mol⁻¹). Además, la herramienta Arpeggio puso de manifiesto una reducción de las interacciones no covalentes establecidas por el residuo mutante p.Leu665Pro con los aminoácidos C-terminales del dominio medio en comparación con las establecidas por el residuo p.Leu665 de tipo silvestre (Figura S2).

5 | DEBATE

La encefalopatía *DNM1* se caracteriza por un fenotipo relativamente homogéneo de hipotonía, discapacidad motora global, discapacidad intelectual de grave a profunda y epilepsia que suele comenzar como síndrome de espasmos infantiles y evolucionar con frecuencia como síndrome de Lennox-Gastaut (Allen et al., 2016; Nakashima et al., 2016; von Spiczak et al., 2017). Otras características clínicas poco frecuentes incluyen regresión del desarrollo, deficiencia visual cortical, trastornos del comportamiento y microcefalia (Allen et al., 2016; Nakashima et al., 2016; von Spiczak et al., 2017). Hasta la fecha, se han descrito 46 pacientes con encefalopatía epiléptica y variantes patogénicas de *DNM1* en 45 familias (Kolnikova et al., 2018; Li et al., 2019; Altassan et al., 2022; Yigit et al., 2022). Veintitrés

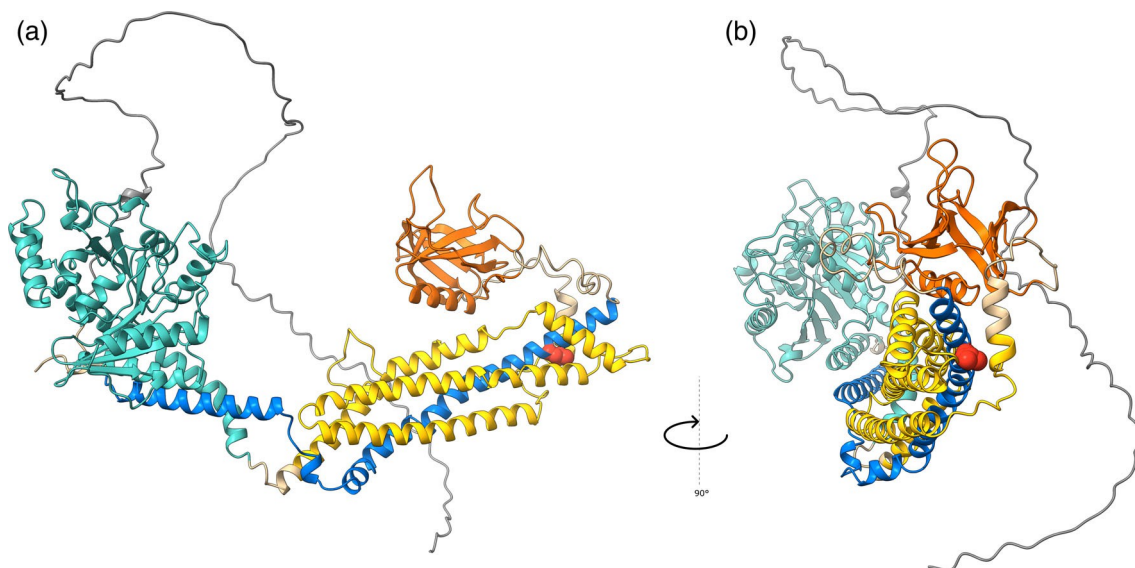


FIGURA 2 Estructura tridimensional de la proteína DNM1 (según la predicción AF-Q05193-F1-model_v4-AlphaFold monomer V2.0 para dynamin-1, Uniprot Q05193). (a) Los dominios DNM1 se han coloreado en verde claro (dominio GTPasa), amarillo (dominio medio), azul (dominio GED), naranja (dominio PH) y gris claro (dominio PRD). (b) Vista girada 90° de la estructura tridimensional de la proteína mostrada en (a). Tanto en (a) como en (b), la variante de sentido erróneo p.Leu665Pro, localizada en el dominio GED e identificada en el paciente del que se informa aquí, se representa como bolas-palitos rojas.

Se han descrito diferentes variantes patogénicas de novo con herencia autosómica dominante. La variante más común es la sustitución c.709C>T (p.Arg237Trp), observada en 10 pacientes no relacionados. Todas las variantes sin sentido asociadas con la encefalopatía epiléptica se agrupan en los dos dominios funcionales principales de la proteína DNM1, el dominio GTPasa y el dominio medio. Además, se ha informado de que las variantes patogénicas de pérdida de función homocigóticas en *DNM1* causan una encefalopatía epiléptica y del desarrollo autosómica recesiva grave en tres pacientes no relacionados (AlTassan et al., 2022; Yigit et al., 2022). Por último, una variante recurrente de novo en el sitio de empalme de *DNM1* se ha asociado con encefalopatía epiléptica y del desarrollo con un mecanismo dominante negativo (Parthasarathy et al., 2022). Tres variantes patogénicas sin sentido en *DNM1* se han asociado con un fenotipo menos grave. La sustitución p.Lys535Glu se identificó en dos hermanas gemelas idénticas que presentaban discapacidad intelectual de leve a moderada y trastorno del espectro autista sin convulsiones (Brereton et al., 2018). Este fenotipo leve se atribuyó a la localización única de la variante en el dominio PH (Brereton et al., 2018). La sustitución p.Val47Met se identificó en una niña que exhibía un retraso moderado del desarrollo y epilepsia autorresolutiva (Choi et al., 2021). Esta variante se localizó en el dominio GTPasa, destacando así que la epilepsia intratable o el retraso grave del desarrollo no forman parte del fenotipo en individuos cuyas variantes patogénicas afectan a este dominio (Choi et al., 2021). La sustitución p.Pro405Leu se observó en una niña que presentaba hipotonía leve, discapacidad intelectual leve, problemas de comportamiento pero no epilepsia (Parthasarathy et al., 2022). Esta variante se identificó en el exón10b de *DNM1*, cuya menor expresión en el cerebro con respecto al exón10a podría subyacer al fenotipo leve de esta paciente (Parthasarathy et al., 2022).

El hombre de 36 años portador de una nueva variante patogénica *DNM1* sin sentido de novo (c.1994T>C, p.Leu665Pro) que describimos aquí presentaba discapacidad intelectual moderada y trastorno del espectro autista, y sólo experimentó un número limitado de convulsiones desde la adolescencia hasta los primeros años de la edad adulta. La resonancia magnética cerebral reveló una hipoplasia leve del vermis cerebeloso. La limitada información disponible sobre las características de la RM cerebral en pacientes con variantes patogénicas *DNM1* incluye atrofia cerebelosa y otras características no recurrentes (Tabla S1). La hipoplasia del vermis cerebeloso, observada en nuestra paciente, no se había descrito antes. En general, la presentación fenotípica de nuestro paciente es atípica con respecto a los fenotipos conocidos relacionados con *DNM1*. La variante p.- Leu665Pro no aparece en la literatura ni en las bases de datos de controles sanos. Implica una sustitución de aminoácidos no conservadora que se produce en una posición conservada evolutivamente que es intolerante a las variaciones (<https://stuart.radboudumc.nl/metadome/dashboard>). Se localiza en el dominio GED, conocido por tener un papel importante en la autoasociación de la dinamina para formar estructuras en espiral alrededor de vesículas lipídicas durante la endocitosis (Chakraborty et al., 2012; von Spiczak et al., 2017). Este dominio es esencial para estimular la hidrólisis de GTP de la dinamina, actuando así como una proteína Activadora de GTPasas (GAP) interna (Chakraborty et al., 2012). Hasta el momento no se han descrito variantes patogénicas en el dominio GED. La sustitución p.Leu665Pro afecta a un residuo de DNM1 que está muy conservado en los paralogos DNM2 y DNM3, y en los ortólogos de diferentes paralogos.

especies de vertebrados e invertebrados (Figura S1). Esta variante es una sustitución de leucina a prolina que consiste en una sustitución de no polar a no polar, por lo que no aporta carga adicional. Sin embargo, la sustitución introduce un residuo de prolina enterrado que, según las predicciones de la herramienta Missense3D, tiene un notable impacto estructural en la proteína al interrumpir el sistema de puentes de hidrógeno de las hélices α y exponer un aceptor de puente de hidrógeno. Este impacto perjudicial sobre la estabilidad de la proteína se ve por los cambios cuantitativos de $+3 \Delta\Delta G$ (kcal mol⁻¹) en la energía libre de Gibbs de desdoblamiento calculada por la herramienta PremPS, que indica un fuerte efecto desestabilizador de la sustitución p.Leu665Pro. El análisis de las interacciones interatómicas tanto de la proteína DNM1 de tipo salvaje como de la mutante, realizado con las herramientas Arpeggio y PremPS, puso de manifiesto la pérdida de interacciones no covalentes entre el residuo mutante Pro665 y los residuos circundantes y, en particular, las interacciones hidrofóbicas con los residuos C-terminales altamente conservados Phe493, Ile494 y Phe496 del dominio medio (Figura S2). El dominio peduncular de la dinamina se compone de un haz de cuatro hélices con tres hélices proporcionadas por el dominio medio y una hélice en la parte N-terminal del dominio GED (Faelber et al., 2011). Dado que la variante p.Leu665Pro se encuentra en la parte N-terminal del dominio GED y se predice que tiene un efecto perjudicial sobre la estructura helicoidal correspondiente, es posible que la sustitución subyacente perjudique tanto a la formación del tallo como a sus interacciones, que se sabe que son importantes para la función celular fisiológica de la dinamina-1. Estas observaciones sugieren que la variante *DNM1* identificada en nuestro paciente podría tener un efecto perjudicial sobre la proteína y un posible efecto dominante-negativo, aunque son más investigaciones funcionales.

Nuestro informe indica que las variantes patogénicas de novo en el dominio GED causan un fenotipo del neurodesarrollo caracterizado por autismo y retraso del desarrollo en el que la epilepsia no representa una característica principal, a diferencia de la encefalopatía epiléptica asociada con variantes patogénicas en los dominios GTPasa o medio. El espectro neurode-lopmental de los trastornos del neurodesarrollo relacionados con *DNM1* puede ser más amplio de lo que se pensaba y los fenotipos relacionados con *DNM1* pueden estar infradeclarados, especialmente entre la población con trastornos del espectro autista.

AGRADECIMIENTOS

El IRCCS Meyer Children's Hospital es miembro de pleno derecho de la ERN Epicare. Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad italiano (RF-2019-12370059 a D.M), la Regione Toscana en el marco de la Convocatoria de Salud 2018 (subvención DECODE-EE) (a R.G.) y el "Proyecto Cerebro" de la Fondazione Cassa di Risparmio di Firenze (a R.G.).

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos que respaldan las conclusiones de este estudio pueden solicitarse al autor correspondiente.

ORCID

Renzo Guerrini  <https://orcid.org/0000-0002-7272-7079>

REFERENCIAS

- Allen, N. M., Conroy, J., Shahwan, A., Lynch, B., Correa, R. G., Pena, S. D. J., McCreary, D., Magalhaes, T. R., Ennis, S., Lynch, S. A., & King, M. D. (2016). Unexplained early onset epileptic encephalopathy: Cribado del exoma y expansión del fenotipo. *Epilepsia*, *57*, e12-e17.
- AITassan, R., AlQudairy, H., Alromayan, R., Alfalah, A., AlHarbi, O. A., González-Avarez, A. C., Arold, S. T., & Kaya, N. (2022). Clinical, radiological, and genetic characterization of a patient with a novel homoallelic loss-of-function variant in DNM1. *Genes*, *13*, 2252.
- Boumil, R. M., Letts, V. A., Roberts, M. C., Lenz, C., Mahaffey, C. L., Zhang, Z.-W., Moser, T., & Frankel, W. N. (2010). A missense mutation in a highly conserved alternate exon of dynamin-1 causes epilepsy in fitful mice. *PLoS Genetics*, *6*, e1001046.
- Brereton, E., Fassi, E., Araujo, G. C., Dodd, J., Telegrafi, A., Pathak, S. J., & Shinawi, M. (2018). Las mutaciones en el dominio PH de DNM1 se asocian con un fenotipo no epiléptico caracterizado por retraso en el desarrollo y anomalías neuroconductuales. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, *6*, 294-300.
- Chakraborty, S., Pratihari, S., & Hosur, R. V. (2012). NMR derived model of GTPase effector domain (GED) self association: Relevance to dynamin assembly. *PLoS One*, *7*, e30109.
- Chen, Y., Lu, H., Zhang, N., Zhu, Z., Wang, S., & Li, M. (2020). PremPS: Predicting the impact of missense mutations on protein stability. *PLoS Computational Biology*, *16*, e1008543.
- Choi, E., Dale, B., RamachandranNair, R., & Ejaz, R. (2021). Pathogenic DNM1 gene variant presenting with unusually nonsevere neurodevelopmental phenotype: A case report. *Neurology Genetics*, *7*, e618.
- Consortio EuroEPINOMICS -RES, Proyecto Fenoma/Genoma de la Epilepsia, Consortio Epi4K. (2014). Mutaciones de novo en genes de transmisión sináptica incluyendo DNM1 causan encefalopatías epilépticas. *American Journal of Human Genetics*, *95*, 360-370.
- Faelber, K., Posor, Y., Gao, S., Held, M., Roske, Y., Schulze, D., Haucke, V., Noé, F., & Daumke, O. (2011). Crystal structure of nucleotide-free dynamin. *Nature*, *477*, 556-560.
- Ferguson, S. M., & De Camilli, P. (2012). Dynamin, a membrane-remodelling GTPase. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *13*, 75-88.
- Ittisoponpisan, S., Islam, S. A., Khanna, T., Alhuzimi, E., David, A., & Sternberg, M. J. E. (2019). ¿Pueden las estructuras 3D de proteínas predichas proporcionar información fiable sobre si las variantes de sentido erróneo están asociadas a la enfermedad? *Journal of Molecular Biology*, *431*, 2197-2212.
- Jubb, H. C., Higuero, A. P., Ochoa-Montaño, B., Pitt, W. R., Ascher, D. B., & Blundell, T. L. (2017). Arpeggio: A web server for calculating and visualising interatomic interactions in protein structures. *Journal of Molecular Biology*, *429*, 365-371.
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Tunyasuvunakool, K., Bates, R., Zidek, A., Potapenko, A., Bridgland, A., Meyer, C., Kohl, S. A. A., Ballard, A. J., Cowie, A., Romera-Paredes, B., Nikolov, S., Jain, R., Adler, J., ... Hassabis, D. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, *596*, 583-589.
- Kolnikova, M., Skopkova, M., Ilencikova, D., Foltan, T., Payerova, J., Danis, D., Klimes, I., Stanik, J., & Gasperikova, D. (2018). Encefalopatía DNM1 - fenotipo atípico con hipomielinización debido a una nueva variante de novo en el gen DNM1. *Seizure*, *56*, 31-33.
- Li, H., Fang, F., Xu, M., Liu, Z., Zhou, J., Wang, X., Wang, X., & Han, T. (2019). Evaluaciones clínicas y análisis EEG de encefalopatías asociadas con la mutación de dynamin-1. *Fronteras en farmacología*, *10*, 1454.
- Liu, X., Wu, C., Li, C., & Boerwinkle, E. (2016). dbNSFP v3.0: A one-stop database of functional predictions and annotations for human nonsynonymous and splice-site SNVs. *Human Mutation*, *37*, 235-241.
- Nakashima, M., Kouga, T., Lourenço, C. M., Shiina, M., Goto, T., Tsurusaki, Y., Miyatake, S., Miyake, N., Saito, H., Ogata, K., Osaka, H., & Matsumoto, N. (2016). De novo DNM1 mutaciones en dos casos de encefalopatía epiléptica. *Epilepsia*, *57*, e18-e23.
- Parthasarathy, S., Ruggiero, S. M., Gelot, A., Soardi, F. C., Ribeiro, B. F. R., Pires, D. E. V., Ascher, D. B., Schmitt, A., Rambaud, C., Represa, A., Xie, H. M., Lusk, L., Wilmarth, O., McDonnell, P. P., Juárez, O. A., Grace, A. N., Buratti, J., Mignot, C., Gras, D., ... Cuddapah, V. A. (2022). A recurrent de novo splice site variant involving DNM1 exon 10a causes developmental and epileptic encephalopathy through a dominant-negative mechanism. *American Journal of Human Genetics*, *109*, 2253-2269.
- Petersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Meng, E. C., Couch, G. S., Croll, T. I., Morris, J. H., & Ferrin, T. E. (2021). UCSF ChimeraX: Structure visualization for researchers, educators, and developers. *Protein Science*, *30*, 70-82.
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., Rehm, H. L., & ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. (2015). Normas y directrices para la interpretación de variantes de secuencia: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, *17*, 405-424.
- Sievers, F., & Higgins, D. G. (2018). Clustal Omega para realizar alineaciones precisas de muchas secuencias de proteínas. *Protein Science*, *27*, 135-145.
- von Spiczak, S., Helbig, K. L., Shinde, D. N., Huether, R., Pendziwiat, M., Lourenço, C., Nunes, M. E., Sarco, D. P., Kaplan, R. A., Dlugos, D. J., Kirsch, H., Slavotinek, A., Cilio, M. R., Cervenka, M. C., Cohen, J. S., McClellan, R., Fatemi, A., Yuen, A., Sagawa, Y., ... Epi4K Consortium, EuroEPINOMICS-RES NLES Working Group. (2017). DNM1 encefalopatía: Una nueva enfermedad de fisión vesicular. *Neurology*, *89*, 385-394.
- Yigit, G., Sheffer, R., Daana, M., Li, Y., Kaygusuz, E., Mor-Shakad, H., Altmüller, J., Nürnberg, P., Douiev, L., Kaulfuss, S., Burfeind, P., Wollnik, B., & Brockmann, K. (2022). Loss-of-function variants in DNM1 cause a specific form of developmental and epileptic encephalopathy only in biallelic state. *Revista de Genética Médica*, *59*, 549-553.

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Encontrará más información de apoyo en la sección Información de apoyo al final de este artículo.

Cómo citar este artículo: Mei, D., Parrini, E., Bianchini, C., Ricci, M. L., & Guerrini, R. (2023). Autism and mild epilepsy associated with a de novo missense pathogenic variant in the GTPase effector domain of DNM1. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 1-5.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32044>