Expresividad variable en pacientes con autismo asociado a variantes en *SHANK3*

Castillo-Rodríguez Carlos Ardel[1], Pérez-Espadas Ivana[1], Lázaro-González Alena[1], Civeira-Rosado Paulina[1]

[1] Universidad Marista de Mérida

Tutor: Félix J. Campos García[1]

Antecedentes

El gen *SHANK3*, localizado en la región 22q13.33 del cromosoma 22, codifica una proteína de andamiaje esencial en la densidad postsináptica que participa en la organización de las sinapsis, así como en la formación, maduración, plasticidad y comunicación neuronal. Las alteraciones en *SHANK3* afectan la transmisión entre neuronas y se asocian con diversos trastornos del neurodesarrollo, principalmente el trastorno del espectro autista (TEA)[1]. Comprender la relación entre las modificaciones genéticas y la heterogeneidad en la presentación clínica permite profundizar en los mecanismos etiológicos del autismo, favoreciendo una caracterización clínica más precisa y contribuyendo a un abordaje médico individualizado.

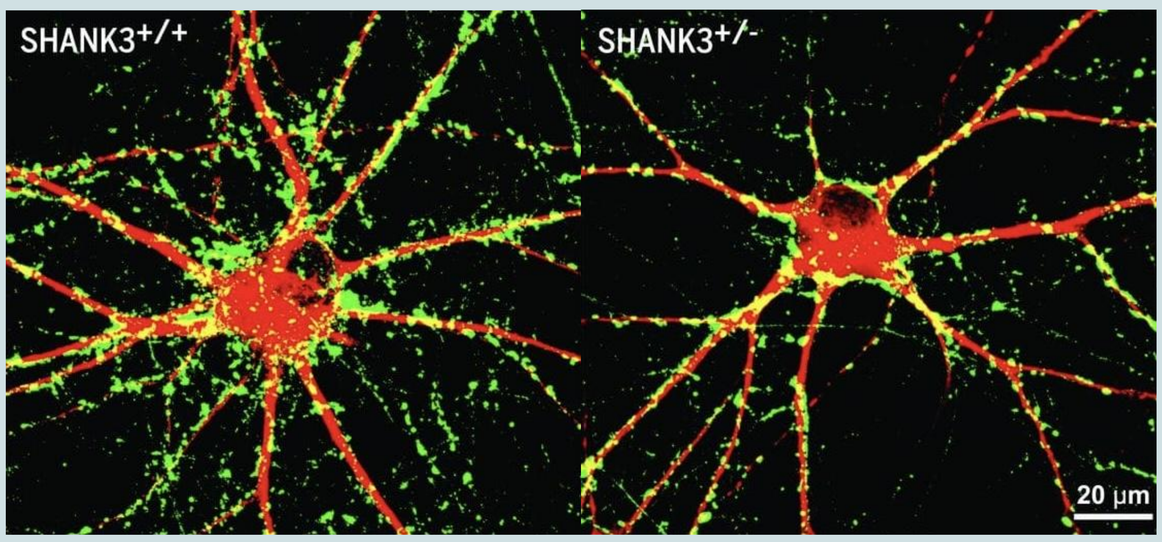


Figura 1. Alteraciones sinápticas asociadas a SHANK3. .
Comparación de la morfología neuronal y la transmisión sináptica en condiciones normales y con alteraciones en SHANK3. Autismo Diario. Un nuevo estudio puede explicar los problemas sensoriales en el autismo [Internet]. 2020 abr 11 [citado 2026 oct 17].

Metodología

Se incluyeron términos relacionados con variantes genéticas y deleciones en el gen *SHANK3* y TEA, cruzados con variables de factores genéticos modificadores y expresividad fenotípica. Se incluyeron estudios en humanos con confirmación molecular que evaluaran la relación entre factores modificadores y variabilidad fenotípica. Se excluyeron variantes de significado incierto o benignas, pacientes sin TEA, análisis exclusivos de *SHANK1/SHANK2*, modelos animales, revisiones, editoriales y publicaciones centradas en el síndrome de Phelan-McDermid.

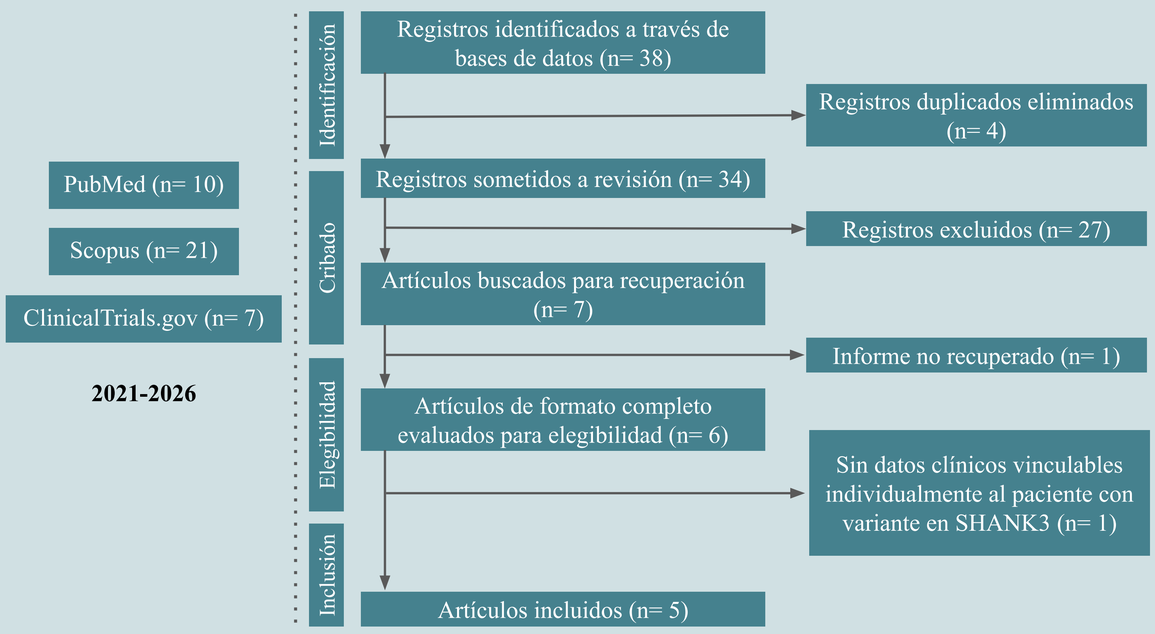


Figura 2. Diagrama de flujo de selección de estudios.

Discusión y conclusión

Los resultados de esta revisión muestran una clara predominancia de los eventos mutacionales de novo en comparación con los demás patrones de herencia, así como un marcado predominio de las alteraciones de tipo frameshift. Si bien investigaciones centradas en cohortes genómicas como la de Loureiro et al. [1] reportan proporciones cuantitativas de penetrancia y variabilidad, y trabajos en poblaciones como el de Trakadis et al. [3] demuestran la utilidad diagnóstica de los paneles multigénicos, la mayoría de los estudios disponibles en la literatura carecen de una caracterización clínica individualizada de los pacientes. Por ello, no ha sido posible consolidar una asociación directa entre el origen genético, las alteraciones moleculares y su expresión fenotípica particular.

El tamaño reducido de las muestras, la heterogeneidad en las herramientas de evaluación clínica y la limitada información longitudinal dificultan el establecimiento de comparaciones y asociaciones consistentes. Se deben realizar más investigaciones focalizadas en un fenotipo individualizado para abordar con precisión la variabilidad de los pacientes, conseguir una caracterización clínica certera y contribuir con ello al desarrollo de un abordaje médico personalizado.

Objetivo

Identificar los factores genéticos modificadores asociados con la variabilidad fenotípica en pacientes con trastorno del espectro autista y variantes patogénicas en *SHANK3*.

Resultados

Parámetro	Autismo no asociado a SHANK3	Autismo asociado a *SHANK3*
Base genética	Arquitectura genética heterogénea [2].	Variantes patogénicas en SHANK3, frecuentemente de novo.
Función afectada	Diversos mecanismos del neurodesarrollo [2].	Alteración de la densidad postsináptica y la comunicación sináptica.
Manifestaciones principales	Dificultades sociales, comunicativas y comportamientos repetitivos [2].	Manifestaciones del TEA con posibles alteraciones cognitivas, motoras y neurológicas.
Desarrollo cognitivo	Desde capacidades conservadas hasta discapacidad intelectual [2].	Discapacidad intelectual de gravedad variable, incluso severa.
Lenguaje	Dificultades comunicativas de intensidad variable [2].	Desde mutismo y regresión hasta alteraciones leves.
Manifestaciones neurológicas y motoras	Pueden presentarse epilepsia y otras alteraciones neurológicas [2].	Hipotonía, retraso motor, alteraciones de la marcha y epilepsia.
Manifestaciones psiquiátricas	Pueden coexistir TDAH, ansiedad y depresión [2].	TDAH, autolesiones y, en algunos casos, psicosis o catatonia.
Manifestaciones somáticas y del sueño	Pueden presentarse problemas gastrointestinales y del sueño [2].	Rasgos dismórficos, problemas gastrointestinales y del sueño.
Factores modificadores	Interacción de variantes genéticas comunes y raras [2].	Mosaicismo parental, variantes secundarias y carga poligénica; evidencia limitada.
Expresividad variable	Amplia heterogeneidad en las manifestaciones clínicas [2].	Diferencias en gravedad y tipo de manifestaciones; modificadores aún no concluyentes.

Tabla 1. Comparación clínica y genética del TEA asociado y no asociado a *SHANK3*.

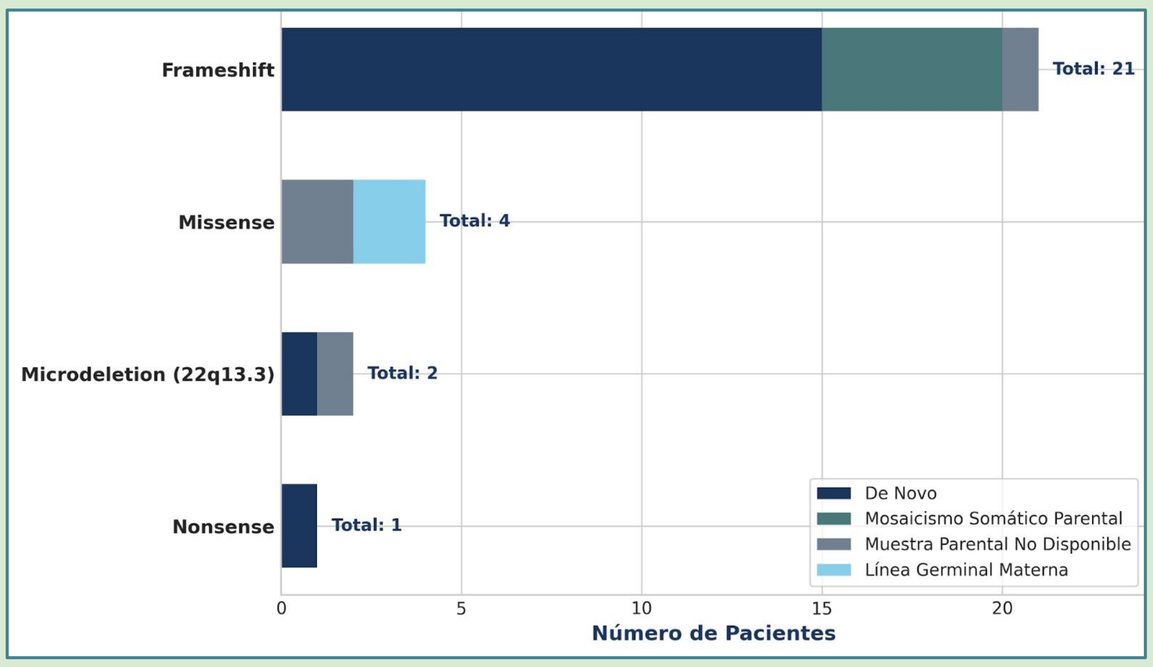


Figura 3. Relación entre origen genético y tipo de alteración.

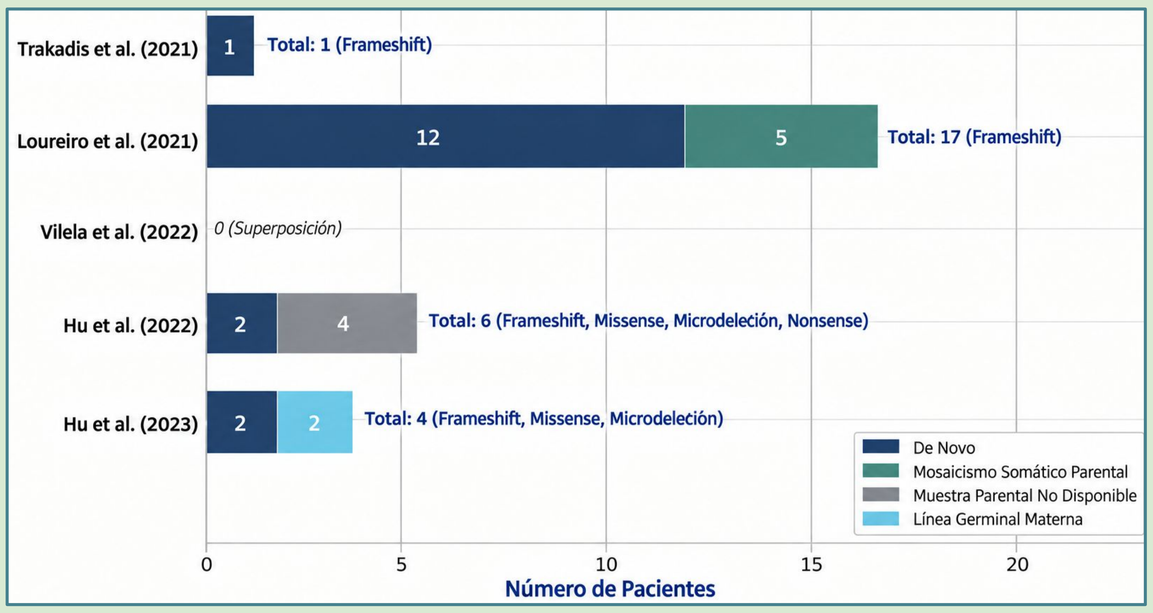


Figura 4. Distribución de tipos de origen genético y alteraciones por artículo.

Referencias

1. Loureiro LO, Howe JL, Reuter MS, Iaboni A, Calli K, Roshandel D, et al. A recurrent SHANK3 frameshift variant in Autism Spectrum Disorder. NPJ Genom Med. 2021;6(1):91.

2. Havdahl A, Niarchou M, Starnawska A, Uddin M, van der Merwe C, Warrier V. Genetic contributions to autism spectrum disorder. Psychol Med. 2021;51(13):2260-2273.

3. Trakadis Y, Accogli A, Qi B, Bloom D, Joober R, Levy E, Tabbane K. Next-generation gene panel testing in adolescents and adults in a medical neuropsychiatric genetics clinic. Neurogenetics. 2021 Oct;22(4):313-322. doi: 10.1007/s10048-021-00664-3. Epub 2021 Aug 7. PMID: 34363551.