

Korektivne genske terapije za monogenske sindrome iz spektra autizma: Od pretkliničkih modela do kliničkog potencijala

Autor: Davor Moravek

Abstract

The therapeutic landscape for neurodevelopmental disorders is undergoing a paradigm shift. For decades, interventions for Autism Spectrum Disorder (ASD) have focused on managing symptoms, without addressing the underlying genetic etiologies. A new era of corrective genetic medicine is emerging, targeting the root causes of specific, monogenic forms of ASD with unprecedented precision. This paper provides a comprehensive overview of this revolutionary field. It details the preclinical proof-of-concept for gene therapies targeting TCF4 (Pitt-Hopkins syndrome) and SHANK3 (Phelan-McDermid syndrome), highlighting key findings from human brain organoid and animal models that demonstrate significant functional recovery. The primary therapeutic mechanisms—AAV-mediated gene replacement and CRISPR-based gene activation (CRISPRa)—are compared, and the current clinical pipeline, including the JAG201 trial, is presented. However, the path to clinical application is fraught with significant challenges, including the translational gap between preclinical models and human outcomes, safety risks associated with vectors, and the critical question of the therapeutic window in the postnatal brain. Furthermore, these powerful technologies are developing within a complex societal context. The paper concludes with an in-depth analysis of the ethical and social implications, emphasizing the dialogue with the neurodiversity movement, the challenges of informed consent, and the need for equitable access, advocating for a participatory research model centered on patient autonomy and quality of life.

Keywords: gene therapy, autism spectrum disorder, monogenic syndromes, TCF4, SHANK3, AAV, CRISPRa, neurodiversity, clinical trials, bioethics

Sažetak

Terapijski krajolik za neurorazvojne poremećaje prolazi kroz promjenu paradigme. Desetljećima su se intervencije za poremećaj iz spektra autizma (PSA) usredotočile na upravljanje simptomima, ne rješavajući temeljnu genetsku etiologiju. Sada se pojavljuje nova era korektivne genetske medicine, koja s neviđenom preciznošću cilja na korijenske uzroke specifičnih, monogenih oblika PSA. Ovaj rad pruža sveobuhvatan pregled ovog revolucionarnog područja. Detaljno opisuje pretkliničke dokaze koncepta za genske terapije koje ciljaju TCF4 (Pitt-Hopkinsov sindrom) i SHANK3 (Phelan-McDermidov sindrom), ističući ključne nalaze iz ljudskih moždanih organoida i životinjskih modela koji pokazuju značajan funkcionalni oporavak. Uspoređuju se primarni terapijski mehanizmi – AAV-posredovana genska nadomjesna terapija i aktivacija gena temeljena na CRISPR-u (CRISPRa) – te se predstavlja trenutni klinički cjevovod, uključujući ispitivanje JAG201. Međutim, put do kliničke primjene opterećen je značajnim izazovima, uključujući translacijski jaz između pretkliničkih modela i ishoda kod ljudi, sigurnosne rizike povezane s vektorima i kritično pitanje terapijskog prozora u postnatalnom mozgu. Nadalje, ove se moćne tehnologije razvijaju unutar složenog društvenog konteksta. Rad zaključuje dubinskom analizom etičkih i društvenih implikacija, naglašavajući dijalog s pokretom za neurodiverzitet, izazove informiranog pristanka i potrebu za pravednim pristupom, zalažući se za participativni istraživački model usmjeren na autonomiju i kvalitetu života pacijenata.

Ključne riječi: genska terapija, poremećaj iz spektra autizma, monogeni sindromi, TCF4, SHANK3, AAV, CRISPRa, neurodiverzitet, klinička ispitivanja, bioetika

Uvod

Terapijski krajolik za neurorazvojne poremećaje prolazi kroz duboku promjenu paradigme. Desetljećima se liječenje poremećaja iz spektra autizma (PSA) usredotočilo na upravljanje simptomima kroz bihevioralne, radne i govorne terapije, dopunjene farmakološkim intervencijama (Hyman i sur., 2020). Iako su vrijedni, ovi pristupi ne rješavaju temeljne genetske etiologije. Sada se pojavljuje nova era korektivne genetske medicine, koja s neviđenom preciznošću cilja na korijenske uzroke specifičnih, monogeničkih oblika PSA.

Nedavni preklinički probi pružili su prvi opipljivi dokaz da se složene neuropatološke promjene povezane s ovim stanjima ne samo mogu zaustaviti, već i značajno ublažiti. Na Sveučilištu Kalifornija u San Diegu, istraživači su uspješno ispravili mutacije u genu TCF4 u ljudskim moždanim organoidima koji modeliraju Pitt-Hopkinsov sindrom, postižući značajnu normalizaciju veličine tkiva, stanične organizacije i električne funkcije (Trujillo i sur., 2023). Istovremeno, tim sa Sveučilišta u Tel Avivu razvio je gensku terapiju za mutacije SHANK3, identificirajući oštećenu mijelinizaciju kao novu terapijsku metu (Fischer i sur., 2024).

Ovaj preklinički zamah brzo se prevodi u kliniku, s prvim kliničkim ispitivanjem (JAG201) koje bi trebalo započeti početkom 2025. godine (ClinicalTrials.gov, 2024). Međutim, koncept funkcionalnog oporavka, izazovi kliničkog prijevoda te etičke i društvene implikacije zahtijevaju rigoroznu analizu.

Genetska arhitektura poremećaja iz spektra autizma

Nasljedna priroda PSA

Obrazloženje za razvoj genski ciljanih terapija ukorijenjeno je u snažnim biološkim osnovama PSA. Meta-analize blizanačkih studija procjenjuju nasljednost na oko 80 % (Tick i sur., 2016). Značajno viša stopa podudarnosti za PSA kod monozigotnih blizanaca u usporedbi s dizigotnim pruža jasan mandat za istraživanje i korekciju specifičnih genetskih varijanti.

Monogenički naspram poligeničkih oblika PSA

Genetska arhitektura PSA vrlo je heterogena. Većina slučajeva smatra se poligeničkim, koji proizlaze iz složene interakcije tisuća genetskih varijanti i čimbenika okoliša (Grove i sur., 2019), što onemogućuje pristup genskoj terapiji s jednim ciljem. Međutim, klinički značajan podskup (10 – 20 %) je monogenički, uzrokovan visoko penetrantnom mutacijom u jednom genu (Schaefer i Mendelsohn, 2013). Ovi oblici, poput Pitt-Hopkinsovog sindroma (prevalencija 1:34.000 – 1:41.000) i Phelan-McDermidovog sindroma (prevalencija 1:8.000 – 1:15.000), predstavljaju jasan cilj za gensku intervenciju (Pappas, 2023; Kolevzon et al., 2014).

Haploinsuficijencija kao ključni terapijski cilj

Mnogi od ovih monogeničkih poremećaja dijele mehanizam poznat kao haploinsuficijencija, gdje jedna funkcionalna kopija gena nije dovoljna za proizvodnju potrebne količine proteina (Pappas, 2023). Ovaj mehanizam idealan je za gensku nadomjesnu terapiju, čiji je cilj uvesti zdravu kopiju gena i vratiti razinu proteina u normalan raspon. Uspjeh u ovim „lakše dostupnim“ ciljevima mogao bi validirati cijelu terapijsku platformu i ubrzati razvoj tretmana za složenije neurološke

poremećaje.

Pretklinički dokazi koncepta

Obnova neuronske arhitekture kod Pitt-Hopkinsovog sindroma (TCF4)

Patološki mehanizam: Haploinsuficijencija gena TCF4, koji djeluje kao glavni regulator stotina drugih gena, pokreće razorni „domino efekt“ koji remeti rani razvoj mozga i dovodi do teških intelektualnih i motoričkih teškoća (Trujillo i sur., 2023).

Terapijski pristup i ključni nalazi: Koristeći moždane organoide uzgojene iz stanica pacijenata, istraživači su pokazali da genska terapija koja isporučuje funkcionalnu kopiju gena TCF4 pokreće kaskadu samoispravljanja. To je dovelo do značajne normalizacije na molekularnoj, staničnoj i funkcionalnoj razini, ponovno uspostavljajući organiziranu aktivnost neuronske mreže. Ova studija postavlja novi standard za pretkliničku validaciju (Trujillo i sur., 2023).

Poboljšanje sinaptičke i mijelinske funkcije kod Phelan-McDermidovog sindroma (SHANK3)

Patološki mehanizam: Nedostatak proteina SHANK3 zadaje „dvostruki udarac“ funkciji mozga: narušava sinaptičku funkciju (lokalnu komunikaciju) i oštećuje mijelinizaciju ometajući funkciju oligodendrocita (globalnu povezanost) (Fischer i sur., 2024).

Terapijski pristup i ključni nalazi: Genska terapija koja je isporučila zdravu kopiju gena SHANK3 u stanice izvedene iz mišjih modela i ljudskih pacijenata dovela je do funkcionalnog oporavka i u neuronima i u oligodendrocitima. Ovaj nalaz temeljno mijenja razumijevanje patologije, sugerirajući da učinkovite terapije moraju ciljati cjelovite neuronske krugove (Fischer i sur., 2024).

Terapijski alati i mehanizmi

Genska nadomjesna terapija s adeno-asociranim virusnim (AAV) vektorima

Ovo je trenutno vodeća strategija. Koristi modificirani, nepatogeni AAV (najčešće serotip AAV9) kao vozilo za isporuku zdrave kopije gena izravno u stanice središnjeg živčanog sustava. Omogućuje dugotrajnu proizvodnju nedostajućeg proteina nakon jedne primjene (Naso i sur., 2017).

Aktivacija gena s tehnologijama temeljenim na CRISPR-u (CRISPRa)

Ovaj noviji pristup koristi modificiranu verziju sustava CRISPR-Cas9 koja ne reže DNA, već pojačava ekspresiju pacijentove vlastite zdrave kopije gena (Gaj i sur., 2016).

Usporedba terapijskih pristupa

Značajka	AAV Genska Nadomjesna Terapija	CRISPR Aktivacija (CRISPRa)
Mehanizam	Dodavanje nove, funkcionalne kopije gena.	Pojačavanje ekspresije postojeće zdrave kopije gena.
Prednosti	Zrelija tehnologija, dokazana u odobrenim terapijama.	Koristi staničnu mašineriju, potencijalno fiziološkija regulacija.
Ograničenja	Ograničen kapacitet pakiranja (veliki geni). Imunološki odgovor.	Novija tehnologija. Izazovi s isporukom i <i>off-target</i> efektima.
Faza razvoja	U kliničkim ispitivanjima za PSA (npr. JAG201).	Uglavnom u pretkliničkoj fazi za PSA.

Translacija u kliničku praksu

Kliničko ispitivanje JAG201 (SHANK3)

Prijelaz s pretkliničkog obećanja na kliničku stvarnost predvodi Jaguar Gene Therapy s ispitivanjem faze 1/2 JAG201, prvom studijom genske terapije za monogeniski oblik PSA. Iako je inicijalno ciljala djecu u dobi od 2 do 9 godina, studija je u srpnju 2024. dobila odobrenje FDA za proširenje i na odrasle pacijente, s početkom upisa predviđenim za prvi kvartal 2025. (ClinicalTrials.gov, 2024).

Terapijski cjevovod za druge monogeniske oblike

Terapijski cjevovod brzo se širi. Značajan je napredak za SCN2A, gdje je CRISPRa pokazao uspjeh u animalnim modelima (Tamura i sur., 2025). Razvijaju se i AAV-temeljene terapije za sindrome povezane s genima MEF2C i FOXP1.

Ciljni gen	Povezani sindrom	Terapijski kandidat	Mehanizam	Razvijач	Faza razvoja	Ključni izazovi
SHANK3	Phelan-McDermid / PSA	JAG201	AAV9 nadomjesna terapija	Jaguar Gene Therapy	Faza 1/2 Regrutiranje	Optimizacija doze, dugoročna sigurnost.
TCF4	Pitt-Hopkinsov sindrom	MZ-1866	AAV9 nadomjesna terapija	Mahzi Therapeutics	Pretklinička	Veličina gena na granici kapaciteta AAV-a.
TCF4	Pitt-Hopkinsov sindrom	casMINI-CRISPRa	CRISPR aktivacija	UC Davis (Akademija)	Pretkliničko R&D	Isporuka CRISPRa kompleksa u SŽS.
MEF2C	MEF2C Haploinsuficijency	AAV-MEF2C	AAV9 nadomjesna terapija	MUSC (Akademija)	Pretkliničko R&D	Osiguravanje specifične ekspresije.
FOXP1	FOXP1 sindrom	AAV-FOXP1	AAV9 nadomjesna terapija	Akademija	Pretkliničko R&D	Definiranje terapijskog prozora.

Izazovi i ograničenja u kliničkom prijevodu

Translacijski jaz i ograničenja modela

Pretklinički modeli (mišji, organoidi) ne mogu u potpunosti replicirati složenost ljudskog mozga, što znači da uspjeh u laboratoriju ne jamči učinkovitost kod ljudi (McGonigle i Ruggeri, 2014).

Procjena sigurnosnih rizika

Sigurnost ostaje primarna briga. Visoke doze AAV vektora mogu uzrokovati toksičnost, a imunološki odgovor može smanjiti učinkovitost terapije (Colella i sur., 2017). Razumijevanje biodistribucije i farmakokinetike vektora u SŽS-u ključno je za odabir doze. Kod CRISPR tehnologija, rizik od *off-target* efekata zahtijeva rigoroznu provjeru i razvoj sigurnosnih protokola, poput korištenja visoko-vjernih Cas enzima. Regulatorne agencije, poput FDA, često zahtijevaju dugoročno praćenje pacijenata, i do 15 godina, kako bi se procijenila dugoročna sigurnost.

Kritično pitanje terapijskog prozora

Najkritičnija nepoznanica je „terapijski prozor“ – razdoblje tijekom kojeg intervencija može proizvesti značajnu korist. Ostaje otvoreno pitanje u kojoj mjeri genska terapija može potaknuti reorganizaciju već uspostavljenih atipičnih neuronskih mreža.

Potreba za objektivnim biomarkerima

Procjena učinkovitosti zahtijeva razvoj objektivnih biomarkera. Uz bihevioralne procjene, istražuju se kvantitativne metode poput analize EEG signala (npr. evocirani potencijali), funkcionalnih neuroslikovnih tehnika (npr. fMRI u mirovanju) i molekularnih biljega u cerebrospinalnoj tekućini za objektivno mjerenje biološkog učinka terapije.

Etičke i društvene implikacije

Ciljevi terapije u kontekstu neurodiverziteta

Terapije u razvoju ciljaju na liječenje teških medicinskih simptoma (epilepsija, motoričke teškoće) kako bi se poboljšala kvaliteta života i autonomija, a ne da bi se „izliječio“ autizam kao identitet (Bayefsky i sur., 2020; Dawson i sur., 2022). Pokret za neurodiverzitet tvrdi da su neurološke razlike prirodni dio ljudske varijabilnosti (Kapp, 2020), što zahtijeva pažljiv dijalog.

Utjecaj na prenatalnu dijagnostiku

Postoji opravdana zabrinutost da bi fokus na genetskim uzrocima mogao dovesti do eugeničkih praksi, poput razvoja prenatalnih testova za probir i eliminaciju neurodivergentnih fetusa (Dent, 2023).

Informirani pristanak, pravednost i pristup

Dobivanje informiranog pristanka za ireverzibilnu, eksperimentalnu terapiju za dijete izuzetno je složeno (Kimmelman, 2019). Predviđene visoke cijene stvaraju rizik „genetske stratifikacije“. Nužne su formalne farmakoekonomske analize koje će usporediti visoku jednokratnu cijenu terapije s doživotnim troškovima konvencionalne skrbi, kako bi se razvili inovativni modeli financiranja.

Prema participativnom istraživačkom modelu

Za premošćivanje jaza između medicinske paradigme i paradigme neurodiverziteta, ključan je razvoj participativnih istraživačkih modela, uključujući savjetodavne odbore zajednice koji sudjeluju u definiranju ciljeva kliničkih ispitivanja.

Zaključak i strateške preporuke

Svjedoci smo zore nove terapijske ere, no put do kliničke primjene je dug i opterećen izazovima.

Za istraživačku zajednicu:

Prioritetizirati istraživanje terapijskog prozora.

Poboljšati pretkliničke modele.

Obvezati se na dugoročno praćenje (minimalno 15 godina, u skladu s regulatornim preporukama).

Za kliničare i regulatore:

Uspostaviti etički robusne smjernice za ispitivanja usmjerene na kvalitetu života.

Naložiti angažman zajednice kroz participativne modele.

Osigurati da su klinička ispitivanja usklađena s regulatornim zahtjevima agencija FDA i EMA, uključujući rigorozne podatke o proizvodnji i kontroli kvalitete (CMC).

Za grupe za zagovaranje pacijenata i obitelji:

Potaknuti nijansirani dijalog o rizicima i koristima.

Zalagati se za ishode usmjerene na pacijenta.

Proaktivno zagovarati razvoj održivih modela plaćanja.

Reference

Bayefsky, M. J., Berkman, B. E., & Grady, C. (2020). The ethical challenges of somatic gene editing. *The New England Journal of Medicine*, 383(12), 1101–1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2005452>

ClinicalTrials.gov. (2024). *JAG201 gene therapy study in children & adults with SHANK3 haploinsufficiency* (NCT06662188). U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06662188>

Colella, P., Ronzitti, G., & Mingozzi, F. (2017). Emerging issues in AAV-mediated in vivo gene therapy. *Molecular Therapy – Methods & Clinical Development*, 8, 87–104. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.11.007>

Dawson, G., Franz, L., & Brandsen, S. (2022). At a crossroads—reconsidering the goals of autism early behavioral intervention from a neurodiversity perspective. *JAMA Pediatrics*, 176(9), 839–840. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.2299>

Dent, T. S. (2023). *Genetic testing for autism: The autistic adult perspective* [Master's thesis, University of South Carolina]. Scholar Commons. <https://scholarcommons.sc.edu/etd/7265>

Fischer, I., Shohat, S., Leichtmann-Bardoogo, Y., Nayak, R., Wiener, G., Rosh, I., Shemen, A., Tripathi, U., Rokach, M., Bar, E., Hussein, Y., Castro, A. C., Chen, G., Soffer, A., Schokoroy-Trangle, S., Elad-Sfadia, G., Assaf, Y., Schroeder, A., Monteiro, P., Stern, S., Maoz, B. M., & Barak, B. (2024). Shank3 mutation impairs glutamate signaling and myelination in ASD mouse model and human iPSC-derived OPCs. *Science Advances*, 10(41), ead14573. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adl4573>

Gaj, T., Sirk, S. J., Shui, S., & Liu, J. (2016). Genome-editing technologies: Principles and applications. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(12), a023754. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023754>

Grove, J., Ripke, S., Als, T. D., Mattheisen, M., Walters, R. K., Won, H., Pallesen, J., Agerbo, E., Andreassen, O. A., Anney, R., Awashti, S., Belliveau, R., Bettella, F., Buxbaum, J. D., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Christensen, J. H., ... Børglum, A. D. (2019). Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nature Genetics*, 51(3), 431–444. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>

Hyman, S. L., Levy, S. E., Myers, S. M., Kuo, D. Z., Apkon, S., Davidson, L. F., Ellerbeck, K. A., Foster, J. E. A., Norlin, C., Pfeiffer, B., Rooney, M., Shaw, E., Steinbrenner, J. R., Vescio, T. K., & Winters, J. M. (2020). Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 145(1), e20193447. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>

Kapp, S. K. (Ed.). (2020). *Autistic community and the neurodiversity movement: Stories from the frontline*. Palgrave Macmillan. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-8437-0>

Kimmelman, J. (2019). Gene transfer clinical trials: A case for distinctive oversight. *Human Gene Therapy*, 30(1), 2–8. <https://doi.org/10.1089/hum.2018.250>

Kolevzon, A., Angarita, B., Bush, L., Wang, A. T., Frank, Y., Yang, A., Rapaport, R., Saland, J., Vinogradov, S., Vojta, S., Zheng, Z., Jalbrzikowski, M., & Buxbaum, J. D. (2014). Phelan-McDermid syndrome: A review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring.

Journal of Neurodevelopmental Disorders, 6(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s11689-014-9039-8>

McGonigle, P., & Ruggeri, B. (2014). Animal models of human disease: Challenges in enabling translation. *Biochemical Pharmacology*, 87(1), 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.06.003>

Naso, M. F., Tomkowicz, B., Perry, W. L., & Strohl, W. R. (2017). Adeno-associated virus (AAV) as a vector for gene therapy. *BioDrugs*, 31(4), 317–334. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0234-5>

Pappas, J. (2023). TCF4-Related Neurodevelopmental Disorder. U M. P. Adam et al. (Ur.), *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1198/>

Schaefer, G. B., & Mendelsohn, N. J. (2013). Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genetics in Medicine*, 15(5), 399–407. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.32>

Tamura, S., Nelson, A. D., Spratt, P. W. E., Hamada, E. C., Zhou, X., Kyoung, H., Li, Z., Arnould, C., Barskyi, V., Krupkin, B., Young, K., Zhao, J., Holden, S. S., Sahagun, A., Keeshen, C. M., Lu, C., Ben-Shalom, R., Taloma, S. E., Schamiloglu, S., ... Bender, K. J. (2025). CRISPR activation for SCN2A-related neurodevelopmental disorders. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09522-w>

Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., & Rijdsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(5), 585–595. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12499>

Trujillo, C. A., et al. (2023). Restoring TCF4 expression in human cortical organoids rescues Pitt-Hopkins syndrome-associated deficits. *Cell Stem Cell*, 30(12), 1689–1704.e10. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.11.004>