

Ataksja Friedreicha — aktualne spojrzenie na chorobę

Friedreich's ataxia — current perspective on the disease

Zuzanna Niwińska^{ID}

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Ataksja Friedreicha (FA) spowodowana jest deficytami w produkcji frataksyny, co skutkuje akumulacją żelaza w mitochondriach. Choroba ta prowadzi do postępującego zwyrodnienia niektórych części układu nerwowego, a także mięśnia sercowego. Na jej obraz kliniczny składa się szerokie spektrum objawów, jednak konsekwentnie obejmuje ataksję chodu i kończyn, dyzartrię i utratę odruchów głębokich w kończynach dolnych. Postępowanie w tej jednostce od lat koncentruje się na multidyscyplinarnym leczeniu objawowym. W lutym 2023 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła pierwszy i obecnie jedyny lek zarejestrowany w leczeniu FA. Omaveloksolon jest aktywatorem czynnika transkrypcyjnego Nrf2, który indukuje szlaki molekularne odpowiedzialne za przywrócenie funkcji mitochondriów, zmniejszenie stresu oksydacyjnego i hamowanie reakcji prozapalnej.

Słowa kluczowe: ataksja Friedreicha, frataksyna, omaveloksolon

ABSTRACT

Friedreich's ataxia (FA) is caused by deficits in frataxin production, which results in the accumulation of iron in the mitochondria. This disease leads to progressive degeneration of some parts of the nervous system and the heart muscle. Its clinical picture consists of a wide spectrum of symptoms, but consistently includes ataxia of gait and limbs, dysarthria and loss of deep reflexes in the lower limbs. For years management in this unit has focused on multidisciplinary symptomatic treatment. In February 2023, the Food and Drug Administration (FDA) approved the first and currently only drug approved for the treatment of FA. Omaveloxolone is an activator of the Nrf2 transcription factor, which induces molecular pathways responsible for restoring mitochondrial function, reducing oxidative stress and inhibiting the pro-inflammatory reaction.

Keywords: Friedreich's ataxia, frataxin, omaveloxolone

Neurol Dziec. 2023; 33; 61: 54–58

WPROWADZENIE

Ataksja Friedreicha jest zaburzeniem wieloukładowym dziedzicznym w sposób autosomalnie recesywny. Stanowi najczęstszą dziedziczną ataksję w Europie, o zmiennym udziale występowania pod względem geograficznym — od 1 na 20 000 osób w południowo-zachodniej Europie do 1 na 250 000 osób w północnej i wschodniej Europie [1]. W Stanach Zjednoczonych dotyka 1 na 50 000–100 000 osób [2].

Od czasu pierwszego opisu choroby dokonanego przez Nicholause Friedreicha w 1863 roku rozumienie genetycznej etiologii, patofizjologii i manifestacji klinicznej znacznie się rozwinęło. Odkrycie mutacji sprawczej w 1996 roku po-

zwoliło neurologom na dalsze poszerzenie i udoskonalenie wiedzy na temat fenotypu FA [1, 3].

U niemal wszystkich pacjentów z FA (96–98%) występują ekspansje powtórzeń guanina-adenina-adenina (GAA) w pierwszym intronie obu alleli genu *FXN* ramienia długiego chromosomu 9, podczas gdy u pozostałych w jednym z alleli obserwuje się ekspansję powtórzeń GAA, w drugim mutację punktową lub delecję [2]. Prawidłowe allele posiadają 35 lub mniej powtórzeń GAA, podczas gdy allele chorobotwórcze mają, w zależności od źródła, od 66 do 1700 [1] lub od 600 do 900 powtórzeń [4]. Heterozygotyczni nosiciele są zdrowi, a wskaźnik nosicielstwa wśród Europejczyków

Adres do korespondencji:

Zuzanna Niwińska

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań

e-mail: zuzanna.niwinska@usk.poznan.pl

Opublikowano: 28.03.2024

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

wynosi w przybliżeniu 1 na 85 [1]. Chociaż wiek, w którym obserwuje się pierwsze objawy, skorelowany jest z długością powtórzeń GAA. Korelacja ta nie jest na tyle wysoka, aby można ją było wykorzystać do prognozowania wieku wystąpienia pierwszych objawów u pacjenta [2].

Intronowa ekspansja GAA wycisza gen *FXN*, co skutkuje patologicznie obniżonymi poziomami frataksyny — białka mitochondrialnego, występującego w całym organizmie, które odgrywa istotną rolę w homeostazie żelaza i łagodzeniu skutków stresu oksydacyjnego [5, 6]. W FA niedobór frataksyny prowadzi do zmniejszenia produkcji ATP poprzez związki żelazowo-siarkowe, odkładanie żelaza w mitochondriach, zwiększoną produkcję reaktywnych form tlenu, co skutkuje większym obciążeniem stresem oksydacyjnym [1, 5].

Rola wewnątrzkomórkowej akumulacji żelaza w populacjach mikrogleju może skutkować upośledzonym wsparciem troficznym neuronów [1, 2]. W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) najbardziej dotkniętymi obszarami stają się mózdzek i rdzeń kręgowy. Zanik rogu grzbietowego rdzenia kręgowego występuje jako pierwszy, mając miejsce we wczesnym dzieciństwie, dlatego uważa się, że FA jest zaburzeniem neurorozwojowym. W późniejszych stadiach postępująca neurodegeneracja obejmuje mózdzek, zwłaszcza jądro zębate [4].

OBJAWY I SKALE KLINICZNE

Ataksja Friedreicha jest zaburzeniem wieloukładowym z objawami z zakresu ośrodkowego jak i obwodowego układu nerwowego, układu mięśniowo-szkieletowego, mięśnia sercowego i wydzielania wewnętrznego trzustki. Podczas gdy „klasyczny” fenotyp FA znacznie się różni, ataksja chodu i kończyn, dyzartria i utrata odruchów z kończyn dolnych z głęboką utratą czucia są niemal zawsze wykrywalne. Objawy zwykle pojawiają się między 10. a 16. rokiem życia [4, 6]. Należy jednak zwrócić uwagę, że wiek, w którym rozpoczynają się objawy, jest zawsze badany retrospektywnie i jako taki może charakteryzować się znaczną zmiennością w zakresie przypominania sobie symptomów [6]. U niewielkiej liczby pacjentów objawy występują przed ukończeniem 5. roku życia i takie przypadki klasyfikowane są jako FA o wczesnym początku. Przypadki te związane są z większą liczbą powtórzeń GAA, cięższym fenotypem, szybszym postępem choroby i częstszym występowaniem powikłań sercowych. FA o późnym początku (LOFA, *late-onset FA*) oraz FA o bardzo późnym początku (VLOFA, *very late-onset FA*) rozwijają się odpowiednio po 25. i 40. roku życia. Przypadki o opóźnionym początku charakteryzują się łagodniejszym fenotypem oraz wolniejszym postępem choroby. Najczęstszymi objawami pozostają ataksja chodu i kończyn, dyzartria pojawia się późno, a spastyeczność i arefleksja obserwowane są częściej niż w klasycznym fenotypie FA [1].

Ataksja jest spowodowana obwodową neuropatią czuciową, zwyrodnieniem dróg rdzeniowo-mózdkowych i patologią w obrębie samego mózdzku. Ataksja chodu rozwija się wcześniej, chód jest charakterystycznie niestabilny, ale nie jest jawnie szeroki. Zaburzenia równowagi i ataksja tułowia występują we wszystkich przypadkach choroby, wymagają stopniowego wspomaganie, a większość pacjentów zmuszona jest do korzystania z wózka siedzącego, w zależności od źródła, przed trzecią dekadą życia [1] lub po 15–20 latach trwania choroby [4, 6]. Ataksja kończyn (obserwowana w 94–100%) wpływa na osłabienie zręczności i koordynacji w taki sposób, że podstawowe codzienne czynności stają się coraz trudniejsze. Nieprawidłowe próby palec–nos oraz pięta–kolano, dysdiadochokineza kończyn górnych są powszechnymi wczesnymi objawami.

Dyzartria (75–100% pacjentów) polega na powolnej, niewyraźnej mowie, która postępuje od wczesnych etapów choroby do niezrozumiałości w zaawansowanych jej stadiach. Obserwuje się również brak odruchów z kończyn dolnych (84–100%) oraz wczesną utratę czucia wibracji (67–91%) w dystalnych partiach ciała [1, 4, 6]. Późniejsze stadia choroby wiążą się z występowaniem objawów ze strony układu piramidowego. Manifestują się one zwłaszcza w obrębie kończyn dolnych w postaci osłabienia siły mięśniowej (67–100%) oraz nieprawidłowego napięcia mięśniowego.

Spastyeczność zwykle opisywano w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, najwcześniej po 10 latach jej trwania. [1, 6].

Dysfagia (27–76%) postępuje wraz z chorobą, a w zaawansowanych przypadkach pacjenci wymagają zmodyfikowanej diety i ewentualnie karmienia nosowo-żołądkowego lub gastrostomii [1, 6, 7]. Niestabilność fiksacji przerywana mimowolnymi ruchami sakkadowymi (12–30%) jest prawdopodobnie najczęściej występującym objawem okulistycznym u pacjentów z FA [6]. U około dwóch trzecich pacjentów występuje kliniczna lub subkliniczna **neuropatia nerwu wzrokowego**, a ostrość wzroku ma tendencję do powolnego zmniejszania się wraz z chorobą, aż u niewielkiej liczby osób dochodzi do ślepoty (6–18%) [1, 6, 8]. Typowe nieprawidłowości układu mięśniowo-szkieletowego obejmują **skoliozę** (60–94%), **stopę wydrążoną** (*pes cavus*, 55–89%) i stopę końsko-szpotawą [1, 6, 9]. Skolioza pojawia się wcześniej, rozwija wraz ze wzrostem w okresie dojrzewania i zwykle nie postępuje po tym czasie. Ciężka skolioza występuje najczęściej we wczesnym początku choroby u pacjentów z dużą liczbą powtórzeń GAA, ale u niektórych osób skolioza objawia się w wieku młodzieńczym, a ataksja pojawia się znacznie później, co kontrastuje z większością innych schorzeń nerwowo-mięśniowych, w których skolioza zwykle występuje w efekcie upośledzenia motorycznego [2]. W hiszpańskim badaniu A. Nieto i R. Cerreia opisały subtelne

deficyty poznawcze obejmujące różne dziedziny, w tym funkcje wykonawcze, szybkość i uwagę, pamięć roboczą i rozumowanie wzrokowo-przestrzenne [10]. W FA występują też objawy związane z **kardiomiopatią przerostową** (60–70%). Uważa się, że u większości pacjentów występują nieprawidłowości ściany serca, chociaż często przebiegają one bezobjawowo. U około 20% chorych badanie echokardiograficzne wykazuje obniżoną frakcję wyrzutową, która ma tendencję do zmniejszania się wraz z wiekiem. Oprócz jawnej niewydolności serca u pacjentów z FA może występować kilka innych objawów kardiologicznych. Część pacjentów zgłasza ból w klatce piersiowej, przypominający klasyczną dławicę piersiową, choć nie zawsze związany jest on z wysiłkiem fizycznym [1, 6]. **Cukrzyca** występuje częściej u pacjentów z FA w porównaniu z populacjami kontrolnymi dobranymi pod względem wieku. Młodszy wiek wystąpienia pierwszych objawów i dłuższy czas trwania choroby zwiększają ryzyko wystąpienia cukrzycy, która nieleczona może objawić się ostrą kwasicyą ketonową [1]. Szacunkowe dane dotyczące częstości występowania cukrzycy oraz nieprawidłowej tolerancji glukozy wahają się od 10% do 65%. Cukrzyca w FA jest cechą wysoce zmienną i zależną od wieku [2].

Ataksja Friedreicha jest chorobą postępującą. Dowody sugerują, że osoby z wcześniejszym początkiem choroby mają cięższy i dynamiczniej postępujący przebieg choroby. Najczęstszą przyczyną **zgonu** w FA są dysfunkcje kardiologiczne, takie jak zastoinowa niewydolność serca lub arytmia. Średni wiek zgonu wynosi 37 lat (zakres wiekowy 12–87; około 25 lat lub więcej od wystąpienia choroby nawet u najmłodszych pacjentów) [1, 2]. Inne odnotowywane przyczyny zgonu to udar niedokrwienny, choroby serca i zapalenie płuc [1].

Istnieje wiele mierników oceny stanu klinicznego pacjenta z FA. Do oceny stanu neurologicznego można wykorzystać Międzynarodową Skalę Oceny Ataksji (ICARS, *International Cooperative Ataxia Rating Scale*), Skalę Oceny Ataksji Friedreicha (FARS, *Friedreich's ataxia rating scale*) oraz Skalę Oceny Ataksji (*Scale for assessment and rating of ataxia*, SARA). Każda z nich jest ilościowym badaniem neurologicznym, koncentrującym się na elementach dotyczących równowagi, koordynacji i chodu, z niewielką liczbą elementów dotyczących innych aspektów neurologicznych. Chociaż różnią się nieznacznie, ich mocne i słabe strony są podobne. Funkcję neurologiczną można również określić za pomocą pomiarów wydajności, prostych, wymiernych testów (np. spacer z pomiarem czasu), które wychwytyują pojedyncze elementy fenotypu choroby. Takie miary wyników są z natury bardziej obiektywne niż skale ocen, ale są bardziej ograniczone pod względem mierzonych wymiarów. Wszystkie mają jednak istotne znaczenie dla badań klinicznych w FA [1, 5, 6].

DIAGNOSTYKA I LECZENIE

Szybka identyfikacja pacjentów za pomocą testów genetycznych jest kluczową częścią diagnostyki i planowania opieki. Ponieważ jest to choroba recesywna, większość pacjentów nie ma w rodzinie przypadków FA i do czasu opracowania terapii nie ma więc palącej potrzeby przeprowadzania powszechnych badań przesiewowych. Zamiast tego diagnozę stawia się zwykle po wystąpieniu objawów, zwykle przez neurologów dziecięcych, kardiologów lub ortopedów, a nie lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej czy genetyków. Rozpoznanie FA potwierdza dodatni wynik testu genetycznego w kierunku mutacji biallelicznych w odpowiednim kontekście klinicznym (ataksja, kardiomiopatia, skolioza). Ukierunkowane testy bezpośrednio oceniają długość powtórzeń GAA w FXN. Sam ten test będzie diagnostyczny u 96% pacjentów z FA, a 4% pacjentów będzie wymagało sekwencjonowania FXN, identyfikującego jeden allel ekspandowany i jeden allel prawidłowy na podstawie wielkości powtórzeń GAA. Planując badania genetyczne, należy pamiętać, że sekwencjonowanie całego eksonu (WES, *whole exome sequencing*) lub sekwencjonowanie nowej generacji nie pozwala na identyfikację ekspansji; dlatego większość testów WES jest prawidłowa u pacjentów z FA. W związku z tym powtórzenie testu GAA jest zawsze właściwym punktem wyjścia u każdego pacjenta, u którego FA jest podejrzewane [2]. Istotne jest także, aby nowo zdiagnozowane osoby były kierowane do poradni genetycznej w celu omówienia kwestii dziedziczenia, implikacji dla członków rodziny oraz możliwości badań diagnostycznych.

Postępowanie w FA od lat koncentruje się na leczeniu objawowym, realizowanym przez multidyscyplinarne zespoły fizjoterapeutów, logopedów i lekarzy specjalizacji dziecięcych oraz dorosłych [2]. Fizjoterapia może pomóc pacjentom z FA, przeciwdziałając skutkom ataksji, osłabienia i spastyczności, opóźniając, podtrzymując, a nawet wzmacniając osłabione funkcje [1]. Spastyczność i przykurcze mogą wymagać interwencji farmakologicznej takiej jak baklofen, tyzanadyna, małe dawki gabapentyny i benzodiazepin, lub bardziej zaawansowanych technik, w tym zastrzyków z botuliny, dooportunowych pomp baklofenowych [1]. Postępowanie w skoliozie u pacjentów z FA jest podobne jak w populacji ogólnej: fizjoterapia w celu wzmocnienia siły tułowia, usztywnienia stabilizujące kręgosłup podczas wzrostu, a w przypadku niepowodzenia w leczeniu progresji, interwencja chirurgiczna, gdy kąty Cobba osiągną dużą wartość (w przybliżeniu większą niż 45 stopni). Bez takiej interwencji mogą wystąpić wtórne powikłania neurologiczne (ból, utrata stabilności), a w ostateczności zaburzenia krążeniowo-oddechowe i restrykcyjna choroba płuc [2]. Problemy z **mową** i **połykaniem** są powszechne w FA i wymagają specjalistycznej pomocy w ocenie, monitorowaniu i leczeniu [1]. Strategie behawioralne, terapia

logopedyczna, działania fizjoterapeutyczne nad aparatem mowy, trening postawy ciała podczas jedzenia to kolejne z elementów terapii. Modyfikacja **diety** może być również korzystna, a w ciężkich przypadkach do utrzymania masy ciała może być konieczne żywienie przez nosowo-żołądkowy lub przez gastrostomię. **Serce** wymaga szczególnej uwagi w FA, ponieważ jak wspomniano powikłania sercowe są częstą przyczyną śmierci. W momencie rozpoznania zaleca się wykonanie elektrokardiogramu i echokardiografii, a jeśli wyniki są nieprawidłowe lub jeśli występują objawy sercowe, nie należy zwlekać z zasięgnięciem specjalistycznej pomocy kardiologicznej [1]. Nie ma specyficznych leków wskazanych w kardiomiopatii przerostowej, jeśli nie występuje objawowa niedrożność drogi odpływu. Jeśli jednak występuje dysfunkcja skurczowa, wskazane mogą być leki takie jak inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, beta-adrenolityki i antagoniści aldosteronu. Można również rozważyć nowsze leki, takie jak inhibitory SGLT2 i skojarzoną terapię blokerem receptora angiotensyny i inhibitorem neprylizyny [2]. Ponadto wszyscy pacjenci z FA powinni zostać poddani kompleksowemu badaniu **okulistycznemu** oraz **audiologicznemu**, a w przypadku braku nieprawidłowości zaleca się systematyczne badania przesiewowe. Dodatkowo zaleca się coroczne doustne badanie tolerancji glukozy, które można uzupełnić o stężenie HBA1c w surowicy [1].

PRZEŁOM W LECZENIU

W lutym 2023 roku omaweloksolon w postaci leku Skyclarys został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych przez FDA i jest wskazany w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i starszych [11]. Omaweloksolon jest aktywnym po podaniu doustnym, małowcząsteczkowym, półsyntetycznym lekiem triterpenoidowym opracowywanym przez Reata Pharmaceuticals, Inc.

Dokładny mechanizm działania terapeutycznego omaweloksolonu u pacjentów z FA jest nieznan. Wykazano, że omaweloksolon jest aktywatorem czynnika transkrypcyjnego Nrf2, który indukuje szlaki molekularne odpowiedzialne za przywrócenie funkcji mitochondriów, zmniejszenie stresu oksydacyjnego i hamowanie reakcji prozapalnej [12, 13, 17].

Skuteczność omaweloksolonu oceniano w 48-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo. Do badania MOXle zakwalifikowano pacjentów w wieku od 16 do 40 lat z genetycznie potwierdzoną FA, ukończonym maksymalnym testem wysiłkowym oraz frakcją wyrzutową lewej komory na poziomie co najmniej 40%. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej placebo lub 150 mg omaweloksolonu na dobę. W badaniu 53% pacjentów stanowili mężczyźni, 97% osób stanowili przedstawiciele rasy białej, a średni wiek w momencie włączenia do badania wynosił 24 lata. Do badania włączono pacjentów z *pes cavus* (20%) oraz bez tej

cechy. Kryteriami wykluczającymi z udziału w badaniu były m.in. niekontrolowana cukrzyca, klinicznie istotna choroba serca, aktywne infekcje lub znaczące nieprawidłowości laboratoryjne. W badaniu wykorzystano zmodyfikowaną skalę oceny ataksji Friedreicha (mFARS, *modified FARS*), która służyła do oceny funkcji opuszkowej, koordynacji kończyn górnych, koordynacji kończyn dolnych i stabilności pionowej przed, w trakcie i po zakończeniu badania. Maksymalny do osiągnięcia wynik w skali mFARS wynosi 99, przy czym niższy wynik w tej skali oznacza mniejszą niepełnosprawność fizyczną. Zakwalifikowani pacjenci w skali mFARS mieścili się w przedziale między 20 a 80. Te wyniki mFARS odpowiadają osobom począwszy od najłagodniejszego stadium choroby, skończywszy na stanie występującym kilka lat po utracie umiejętności chodzenia w najcięższym przypadku. W badaniu MOXle omaweloksolon znacząco poprawiał funkcje neurologiczne w porównaniu z placebo i był ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany. W porównaniu do placebo Omaweloksolon poprawiał funkcjonowanie pacjentów w każdym z ocenianych w mFARS składników, najkorzystniejszy wpływ miał na stabilność pionową. Największa poprawa obserwowana była u pacjentów w wieku poniżej 18 lat [12, 13].

Podczas stosowania omaweloksolonu obserwowano przejściowe, odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz bez zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej lub innych cech uszkodzenia wątroby. Ponadto w pierwszych 12 miesiącach leczenia najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane występujące częściej u pacjentów otrzymujących omaweloksolon niż u pacjentów otrzymujących placebo obejmowały ból głowy, nudności, zmęczenie, biegunkę i ból brzucha. Między 12. a 48. tygodniem badania pacjenci zgłaszali zdarzenia niepożądane z podobną częstością w grupach otrzymujących omaweloksolon i placebo [12].

Zalecana dawka omaweloksolonu wynosi 150 mg raz dziennie. Kapsułki należy połykać w całości i przyjmować na czczo przynajmniej 1 godzinę przed posiłkiem. Zaleca się ocenę parametrów lipidowych oraz stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), bilirubiny całkowitej i peptydu natriuretycznego typu B (BNP) przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia omaweloksolonem [15, 16].

Zatwierdzenie przez FDA omaweloksolonu stanowi niewątpliwie przełomowe wydarzenie, jednakże obecnie lek nie jest zaaprobowany poza Stanami Zjednoczonymi [14].

PERSPEKTYWY

Wiele leków znajduje się obecnie na różnych etapach rozwoju i testowania, przy czym dwie główne kategorie to leki wpływające na funkcję mitochondriów i leki zwiększające ekspresję frataksyny [5]. Uważa się, że metody mitochondrialne nie zapewniają wyleczenia, ponieważ pierwot-

ny deficyt frataksyny będzie się utrzymywał. Mogą jednak powodować poprawę jakości życia i spowolnienie postępu choroby. Terapie mające na celu przywrócenie frataksyny z większym prawdopodobieństwem będą w stanie modyfikować przebieg choroby [5, 9]. Terapia genowa, alternatywa dla klasycznych terapii, jest w dalszym ciągu udoskonalana, aby stać się realną opcją terapeutyczną [5].

PODSUMOWANIE

Rozpoznanie FA stanowi wyzwanie, szczególnie u młodych pacjentów. Powszechnie dostępne możliwości terapeutyczne w sposób niewystarczający zabezpieczają chorych przed rozwinięciem pełnego obrazu klinicznego choroby. Mamy nadzieję na wczesne rozpowszechnienie dostępności omaveloxolonu, również dla pacjentów spoza Stanów Zjednoczonych. Z niecierpliwością wyczekujemy kolejnych doniesień nt. sukcesów w badaniach klinicznych nad leczeniem FA — również tych obejmujących terapię genową.

PIŚMIENNICTWO

- Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull.* 2017; 124(1): 19–30, doi: [10.1093/bmb/ldx034](https://doi.org/10.1093/bmb/ldx034), indexed in Pubmed: [29053830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29053830/).
- Lynch DR, Schadt K, Kichula E, et al. Friedreich ataxia: multidisciplinary clinical care. *J Multidiscip Healthc.* 2021; 14: 1645–1658, doi: [10.2147/JMDH.S292945](https://doi.org/10.2147/JMDH.S292945), indexed in Pubmed: [34234452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34234452/).
- Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science.* 1996; 271(5254): 1423–1427, doi: [10.1126/science.271.5254.1423](https://doi.org/10.1126/science.271.5254.1423), indexed in Pubmed: [8596916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8596916/).
- Ocana-Santero G, Díaz-Nido J, Herranz-Martín S. Future prospects of gene therapy for Friedreich's ataxia. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4), doi: [10.3390/ijms22041815](https://doi.org/10.3390/ijms22041815), indexed in Pubmed: [33670433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33670433/).
- Strawser C, Schadt K, Hauser L, et al. Pharmacological therapeutics in Friedreich ataxia: the present state. *Expert Rev Neurother.* 2017; 17(9): 895–907, doi: [10.1080/14737175.2017.1356721](https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1356721), indexed in Pubmed: [28724340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28724340/).
- Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, et al. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem.* 2013; 126 Suppl 1: 103–117, doi: [10.1111/jnc.12317](https://doi.org/10.1111/jnc.12317), indexed in Pubmed: [23859346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23859346/).
- Dürr A, Cossee M, Agid Y, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med.* 1996; 335(16): 1169–1175, doi: [10.1056/NEJM199610173351601](https://doi.org/10.1056/NEJM199610173351601), indexed in Pubmed: [8815938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8815938/).
- Fahey MC, Cremer PD, Aw ST, et al. Vestibular, saccadic and fixation abnormalities in genetically confirmed Friedreich ataxia. *Brain.* 2008; 131(Pt 4): 1035–1045, doi: [10.1093/brain/awm323](https://doi.org/10.1093/brain/awm323), indexed in Pubmed: [18238798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18238798/).
- Tsirikos Al, Smith G. Scoliosis in patients with Friedreich's ataxia. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94(5): 684–689, doi: [10.1302/0301-620X.94B5.28391](https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B5.28391), indexed in Pubmed: [22529092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22529092/).
- Nieto A, Correia R, de Nóbrega E, et al. Cognition in Friedreich ataxia. *Cerebellum.* 2012; 11(4): 834–844, doi: [10.1007/s12311-012-0363-9](https://doi.org/10.1007/s12311-012-0363-9), indexed in Pubmed: [22351352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22351352/).
- Brak referencji.
- Reata Pharmaceuticals Announces FDA Approval of SKYCLARYS™ (Omaveloxolone) for Friedreich's Ataxia. <https://www.reatapharma.com/investors/news/news-details/2023/Reata-Pharmaceuticals-Announces-FDA-Approval-of-SKYCLARYS-Omaveloxolone-the-First-and-Only-Drug-Indicated-for-Patients-with-Friedreichs-Ataxia/> (22.09.2023).
- Lynch D, Lynch DR, Chin MP, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXle Study). *Ann Neurol.* 2021; 89(2): 212–225, doi: [10.1002/ana.25934](https://doi.org/10.1002/ana.25934), indexed in Pubmed: [33068037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068037/).
- Lynch DR, Chin MP, Boesch S, et al. Efficacy of omaveloxolone in Friedreich's ataxia: delayed-start analysis of the moxie extension. *Mov Disord.* 2023; 38(2): 313–320, doi: [10.1002/mds.29286](https://doi.org/10.1002/mds.29286), indexed in Pubmed: [36444905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36444905/).
- Dayalan Naidu S, Dinkova-Kostova AT. Omaveloxolone (Skyclarys) for patients with Friedreich's ataxia. *Trends Pharmacol Sci.* 2023; 44(6): 394–395, doi: [10.1016/j.tips.2023.03.005](https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.03.005), indexed in Pubmed: [37142519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37142519/).
- Strawser C, Schadt K, Hauser L, et al. Pharmacological therapeutics in Friedreich ataxia: the present state. *Expert Rev Neurother.* 2017; 17(9): 895–907, doi: [10.1080/14737175.2017.1356721](https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1356721), indexed in Pubmed: [28724340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28724340/).
- Abeti R, Baccaro A, Esteras N, et al. Novel Nrf2-inducer prevents mitochondrial defects and oxidative stress in Friedreich's ataxia models. *Front Cell Neurosci.* 2018; 12: 188, doi: [10.3389/fncel.2018.00188](https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00188), indexed in Pubmed: [30065630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30065630/).