

ATAXIA DE FRIEDREICH: PERSPECTIVAS CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8651325150214>

Data de aceite: 07/03/2025

Matheus Barros Mazare

Universidad María Auxiliadora (UMAX)
Asunción-PY
<https://orcid.org/0009-0003-4430-7522>

Geovana Rodrigues Madureira Miranda

Universidad María Auxiliadora (UMAX)
Asunción-PY
<https://orcid.org/0009-0007-0851-8305>

Paula Lonardon Ramos

Centro Universitário Cesumar-
UniCesumar, Maringá-PR
<https://orcid.org/0009-0004-7932-3706>

Luis Felipe Segalla

Centro Universitário Integrado
Campo Mourão-PR
<https://orcid.org/0009-0005-0052-8715>

Heloísa Zagabria Ferrari

Centro Universitário Cesumar-
UniCesumar, Maringá-PR
<https://orcid.org/0009-0005-6826-0356>

Stephanie Vieira de Sousa

Universidad María Auxiliadora (UMAX)
Asunción-PY
<https://orcid.org/0009-0001-0794-9265>

Grazielle Lavor da Silva

Universidade do Oeste Paulista
(UNOESTE), Guarujá-SP
<https://orcid.org/0009-0006-4794-5222>

Maria Thereza Corrêa Gondim Bezerra Rodrigues

Centro Universitário Maurício de Nassau
Recife-PE

Rafael Leite de Medeiros

Centro Universitário Cesumar
Maringá-PR
<https://orcid.org/0009-0003-8532-2235>

Norma Rafaella Uchôa Espíndola

Centro Universitário Maurício de Nassau
Recife-PE
<https://orcid.org/0009-0006-8875-0819>

RESUMO: Objetivo: O estudo tem como objetivo consolidar os conhecimentos atuais sobre os aspectos etiológicos, clínicos e terapêuticos da Ataxia de Friedreich e apresentar perspectivas futuras para seu diagnóstico e tratamento. **Metodologia:** Por meio de uma revisão bibliográfica narrativa baseada na estratégia PVO (População, Variáveis e Desfecho) foram analisados 21 artigos selecionados na base PubMed,

considerando publicações em inglês ou espanhol de 5 a 10 anos. **Resultados:** O tratamento não medicamentoso da Ataxia de Friedreich inclui fisioterapia e terapia ocupacional, enquanto antioxidantes, como coenzima Q10, Idebenona e EPI-743, visam melhorar a função mitocondrial. A Omaveloxolona demonstrou benefícios em testes neurológicos e na qualidade de vida. Terapias genéticas se mostram promissoras, com foco na remoção da repetição de GAA ou na substituição da frataxina. Já a Deferiprona é utilizada para reduzir o acúmulo de ferro e retardar a neurodegeneração. Novas abordagens incluem o medicamento Nomlabofusp, que busca corrigir a deficiência mitocondrial, e estudos que investigam o uso de vetores virais para terapia genética. O calcitriol aumenta os níveis de frataxina, mas não apresenta melhorias significativas nos sintomas neurológicos, evidenciando a necessidade de mais pesquisas. **Conclusão:** Apesar dos desafios no diagnóstico e manejo da Ataxia de Friedreich, houve avanços com tratamentos de suporte multidisciplinares e terapias medicamentosas eficazes. As terapias genéticas e epigenéticas emergem como alternativas promissoras com o trato corticoespinal se destacando como um alvo terapêutico em estágios avançados da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Ataxia de Friedreich, Doenças Neurodegenerativas, Transtornos Hereditários, Frataxina, Abordagem Terapêutica.

FRIEDREICH'S ATAXIA: CLINICAL AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

ABSTRACT: Objective: The study consolidates current knowledge on the etiological, clinical, and therapeutic aspects of Friedreich's Ataxia and presents future perspectives for its diagnosis and treatment. **Methodology:** A narrative literature review based on the PVO strategy (Population, Variables, and Outcome) was conducted, analyzing 21 articles selected from the PubMed database, considering publications in English or Spanish from the last 5 to 10 years. **Results:** Non-pharmacological treatment of Friedreich's Ataxia includes physiotherapy and occupational therapy, while antioxidants such as coenzyme Q10, Idebenone, and EPI-743 aim to improve mitochondrial function. Omaveloxolone showed benefits in neurological tests and quality of life. Genetic therapies appear promising, focusing on the removal of the GAA repeat or the replacement of frataxin. Deferiprone is used to reduce iron accumulation and slow neurodegeneration. New approaches include the drug Nomlabofusp, which aims to correct mitochondrial deficiency, and studies investigating the use of viral vectors for gene therapy. Calcitriol increases frataxin levels but does not show significant improvements in neurological symptoms, highlighting the need for further research. **Conclusion:** Despite challenges in the diagnosis and management of Friedreich's Ataxia, there have been advances with multidisciplinary supportive treatments and effective pharmacological therapies. Genetic and epigenetic therapies emerge as promising alternatives, with the corticospinal tract standing out as a therapeutic target in advanced stages of the disease.

KEYWORDS: Friedreich's Ataxia, Neurodegenerative Diseases, Hereditary Disorders, Frataxin, Therapeutic Approach.

INTRODUÇÃO

As ataxias cerebelares hereditárias (ICAs) formam um conjunto heterogêneo de doenças neurodegenerativas raras que afetam predominantemente o cerebelo, com comprometimento frequente da medula espinhal e dos nervos periféricos. Essas condições são caracterizadas por uma síndrome cerebelar progressiva, que frequentemente resulta em incapacidades significativas. Estima-se que a prevalência combinada das ICAs seja de aproximadamente 1:10.000, tornando essas doenças um motivo comum para consultas em centros de neurogenética. Nas últimas décadas, os avanços tecnológicos, em especial o sequenciamento de próxima geração (NGS), permitiram identificar mais de 100 novas entidades genéticas relacionadas às ICAs e até 500 genes associados a quadros clínicos que incluem ataxia cerebelar. Essa expansão no conhecimento exige revisões bibliográficas periódicas para consolidar dados e guiar práticas clínicas, especialmente no diagnóstico e tratamento dessas condições(1).

Entre as ICAs, destaca-se a Ataxia de Friedreich (FRDA), a forma hereditária mais comum de ataxia autossômica recessiva, com uma incidência estimada de 1 para 50.000 indivíduos em populações caucasianas. A FRDA é causada, em sua maioria, por expansões bialélicas do trinucleotídeo GAA no intron 1 do gene FXN, localizado no cromossomo 9. Essa mutação resulta em uma deficiência da proteína mitocondrial frataxina, essencial para a homeostase do ferro, biossíntese de aglomerados ferro-enxofre (Fe-S) e manutenção da função mitocondrial. A redução nos níveis de frataxina leva a disfunções metabólicas graves, aumento do estresse oxidativo e comprometimento do sistema nervoso central e periférico. Os primeiros sinais clínicos incluem ataxia progressiva, disartria e escoliose, frequentemente acompanhados por manifestações cardíacas, como cardiomiopatia hipertrófica, que representa a principal causa de mortalidade em pacientes com FRDA (2,3).

A FRDA é uma condição complexa que também pode apresentar complicações endócrinas, ortopédicas e cardíacas, ampliando o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes. Embora as manifestações cardíacas sejam amplamente reconhecidas como uma complicação crítica da doença, estudos apontam que avaliações cardíacas recomendadas não são realizadas regularmente em uma proporção significativa de pacientes, particularmente em regiões com recursos limitados, evidenciando lacunas no manejo clínico (4).

Os avanços recentes no estudo da FRDA têm focado em intervenções terapêuticas inovadoras, como a ativação da via NRF2, estratégias para restauração dos níveis de frataxina e técnicas de edição genética. Além disso, novas compreensões sobre a regulação transcricional e pós-transcricional da frataxina têm trazido implicações promissoras para o desenvolvimento de terapias direcionadas. Essas abordagens oferecem esperança para uma melhor modificação do curso da doença e uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes (5,3).

Diante do avanço significativo no entendimento da FRDA e do crescente reconhecimento de sua complexidade clínica e genética, esta revisão bibliográfica busca consolidar os conhecimentos atuais sobre os aspectos etiológicos, clínicos e terapêuticos da doença. Ao integrar essas descobertas, pretende-se não apenas destacar as lacunas existentes na literatura, mas também propor direções futuras para o diagnóstico e manejo dessa ataxia hereditária debilitante.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia **PVO**, sigla que representa: População ou problema de pesquisa, variáveis e desfecho. Utilizada para a elaboração do trabalho através de sua pergunta norteadora: **Quais as perspectivas clínicas e terapêuticas abordadas na ataxia de Friederich?**

As buscas foram realizadas através de pesquisas na base de dados PubMed utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Foram utilizados os descritores em diferentes combinações com o termo Booleano “AND”: Friedreich’s ataxia/Ataxia de Friederich, Neurodegenerative diseases/Doenças Neurodegenerativas, Hereditary disorders/Transtornos Hereditários, Frataxin/Frataxina, Therapeutic approach/Abordagens terapêuticas. Desta busca, foram encontrados um total de 33 artigos que, posteriormente, foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no idioma inglês e espanhol, publicados em um período de 5 a, no máximo, 10 anos e que abordavam os objetivos propostos para este trabalho. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, em forma de resumo ou que não abordavam os objetivos e os demais critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 21 estudos para compor este trabalho.

RESULTADOS

A ataxia de Friedreich tem como principal base patológica a deficiência da proteína frataxina, a qual causa diminuição de ATP e danos oxidativos nas células do sistema nervoso central e periférico. Essa doença tem caráter autossômico recessivo, causando neurodegeneração progressiva que varia com fatores genéticos e epigenéticos dos indivíduos. O quadro clínico baseia-se em ataxia progressiva da marcha, com comprometimento sensorial proprioceptivo, além de apresentar outros sintomas, como: atrofia dos membros, perda do tônus muscular, espasticidade, disartria cerebelar e sintomas não neurológicos, dentre eles distúrbios oculomotores complexos, distúrbios cardiovasculares e desenvolvimento de diabetes, causando prejuízos sociais e ocupacionais significativos. Sendo mais comum em caucasianos, a FRDA tem incidência de 1 a cada 30-50.000 pessoas ao redor do mundo(5).

A descoberta de novos alvos terapêuticos tem sido essencial para um avanço promissor na evolução da doença. A terapia não medicamentosa proposta aos pacientes com ataxia de Friedreich, são: fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional, com suporte amplo para disartrias, disfagias, suporte psicológico, melhora da marcha, entre outros. Com ênfase na melhora da função mitocondrial, antioxidantes têm sido estudados, como os análogos da coenzima Q10, os quais estudos estimam que 50% dos pacientes de FRDA utilizam a coenzima, ainda que faltem estudos sobre eficácia terapêutica. Além de outros como Idebenona e EPI-743(2).

Uma meta-análise avaliou o efeito de intervenções direcionadas à função mitocondrial, frataxina e sintomas clínicos em 1409 pacientes com ataxia de Friedreich. Entre os 43 estudos analisados, observou-se uma melhora estatisticamente significativa nas pontuações da Escala de Classificação de Ataxia de Friedreich (FARS e mFARS) em 205 pacientes após 15 meses de tratamento com medicamentos que aumentam a função mitocondrial, especialmente a omaveloxolona. No entanto, essa evidência foi de qualidade muito baixa. Além disso, dez estudos, majoritariamente observacionais, com 261 pacientes sugeriram benefícios na medida da massa ventricular esquerda (IMVE) após 28,5 meses de tratamento, sendo os medicamentos idebenona e deferiprona os mais destacados. Contudo, não houve alterações significativas em outros biomarcadores, como clínicos ou neurofisiológicos, nem mesmo ao longo do curso natural da doença(6).

A FRDA pode ser tratada de duas formas: reversão do quadro causado pela deficiência da proteína frataxina (terapias genéticas e epigenéticas, reposição de proteínas, reversão da FXN e silenciamento) e também na melhora de eventos patogênicos coexistentes. Dentre os tratamentos, a Omaveloxolona e o Fumarato de dimetila ativam genes protetores de células de danos oxidativos, aumentando os níveis de NRF2 e prevenindo sua degradação. Foram vistos benefícios em testes neurológicos de pacientes em uso de Omaveloxolona, além de correção de metabolismo lipídico anormal e reversão de biomarcadores intrínsecos de FRDA, causando melhora na qualidade de vida dos pacientes(5).

Terapias genéticas envolvendo silenciamento de genes também têm demonstrado avanços terapêuticos. A restauração sustentada da frataxina, se feita em tempo e condições ideais, é um tratamento promissor em nível científico. A remoção da sequência repetida de GAA ou transfecção do cDNA da frataxina, causam restauração das propriedades celulares. Essa restauração também pode ser feita diretamente com proteína ou com substituição genética. Ademais, vantagens como melhorias em todos os tecidos do corpo, deixam a terapia gênica altamente eficaz, mas ainda sim com restrições de dosagem, de tempo de início, duração e eficácia. A regulação do gene em diferentes estágios, como transcricional, pós-transcricional e pós traducional abrem diferentes possibilidades de alvos terapêuticos(8,5).

Tendo em vista o acúmulo de ferro nos tecidos, causados pelos níveis reduzidos de frataxina e a consequente interrupção na montagem de cluster Fe-S (ferro e enxofre), terapias com Deferiprona, que é um quelante do ferro, tem sido utilizada para reduzir esse acúmulo no cérebro e nos músculos, com intuito de que a diminuição do ferro retarde a neurodegeneração. O uso do DFO melhora também a distribuição de ferro entre o citosol e as mitocôndrias, porém deve ser usada com cautela, pois doses baixas melhoram parâmetros cardíacos, mas doses altas diminuem os níveis de frataxina e atividade da enzima Fe-S(9,3).

Ainda, a maioria dos alvos terapêuticos se encontram em regiões específicas do SNC. Os fármacos podem ser utilizados diretamente no parênquima cerebral por aplicação no líquido, bem como outros que possuem mecanismos de ação capazes de atravessar a barreira hematoencefálica. A escolha dos alvos terapêuticos depende da idade do paciente, tempo de evolução e do objetivo desejado de acordo com a clínica, porém o sistema proprioceptivo é considerado alvo principal para restauração da frataxina(10,11).

Uma outra terapêutica inovadora é o fármaco Nomlabofusp, que é uma proteína de fusão recombinante, projetada para superar a deficiência de frataxina nas células. Possui estrutura que combina com um peptídeo catiônico e possibilita a entrada da frataxina nas células. Ademais, a sequência de direcionamento mitocondrial faz com que ela seja transportada corretamente até o interior das mitocôndrias. Essa terapia tem o potencial de corrigir a deficiência mitocondrial central da doença, abordando sua causa subjacente. Estudos clínicos iniciais investigam a segurança, farmacocinética e farmacodinâmica do nomlabofusp, ainda assim, pode representar um avanço significativo no tratamento da ataxia de Friedreich, oferecendo abordagem específica e direcionada à causa subjacente da doença(12,2).

Outros estudos, investigam a eficácia e tolerabilidade de inibidores de histona metiltransferase (HMTase), BIX0194 (inibidor de G9a) e GSK126 (inibidor de EZH2), para atingir e reduzir especificamente os níveis de modificações nas histonas em fibroblastos. Os resultados mostraram que a combinação de BIX0194 e GSK126 aumentou significativamente a expressão do gene FXN e reduziu as marcas de histonas repressivas. No entanto, não foi observado um aumento nos níveis de proteína frataxina. Ademais, encorajam a investigação inibidores de HMTase com outras terapias epigenética(13).

Em adição a isso, outro trabalho revisa o uso de vetores virais, especialmente os vírus adeno-associados (AAVs), na terapia genética para doenças neurodegenerativas como a Ataxia de Friedreich. Os AAVs, em particular os sorotipos 9 e rh10, são promissores devido à sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, baixa resposta imune inicial e eficiência em células neuronais. A administração de frataxina (FXN) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, na sigla em inglês) por esses vetores têm se mostrado eficaz em modelos de FA, mas a imunotoxicidade e a fenotoxicidade associadas à superexpressão dessas proteínas ressaltam a necessidade de otimizar a dose, o design do vetor e a via de entrega. A via intravenosa sistêmica, embora menos eficiente no sistema nervoso central (SNC), é amplamente utilizada por sua baixa invasividade. Além disso, o modelo de camundongo YG8JR, que carrega uma versão humana da frataxina com 800 repetições GAA, surge como um modelo animal relevante para avaliar novas terapias para FA(14).

Adicionalmente, o calcitriol, quando administrado a uma dose mínima de 0,25 mcg/24h, demonstrou aumentar os níveis de frataxina em pacientes com (FRDA), apresentando efeitos colaterais mínimos. Contudo, a ausência de melhora significativa nos sintomas neurológicos destaca a complexidade da progressão da doença. Estudos prévios com modelos celulares sugerem que o calcitriol pode ter um efeito benéfico na função mitocondrial e nos parâmetros de estresse oxidativo. Ensaios clínicos utilizando doses mais altas de calcitriol, como 0,50 mcg diários, além de uma maior coorte de pacientes e/ou tratamentos prolongados, podem ser essenciais para futuras intervenções. Esses estudos ajudariam a confirmar se o aumento nos níveis de frataxina é sustentado ao longo do tempo e se pode retardar a progressão da doença após um ano de tratamento(15).

DISCUSSÃO

A Ataxia de Friedreich (FRDA) é uma doença neurodegenerativa progressiva com origem genética autossômica recessiva, caracterizada pela deficiência da frataxina, uma proteína essencial para a função mitocondrial. A falta dessa proteína resulta em danos oxidativos e prejuízos no metabolismo energético das células, com efeitos particularmente severos no sistema nervoso central (SNC) e periférico. O quadro clínico é caracterizado por ataxia progressiva, comprometimento proprioceptivo, distúrbios musculares, espasticidade e uma série de manifestações extracerebrais, como distúrbios cardiovasculares e diabetes (15).

Dado o impacto significativo da FRDA na qualidade de vida dos pacientes, tem havido uma busca intensa por terapias que possam interromper ou retardar a progressão da doença. A abordagem terapêutica pode ser dividida em dois grandes grupos: tratamentos que buscam reverter a deficiência de frataxina e tratamentos que visam melhorar os eventos patológicos coexistentes, como o acúmulo de ferro. A terapêutica não medicamentosa, incluindo fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional, continua a ser fundamental para melhorar a qualidade de vida, especialmente no controle da disartria e na manutenção da mobilidade (16).

Os esforços mais recentes têm se concentrado na modulação da função mitocondrial, dada a sua importância para a fisiopatologia da doença. A omaveloxolona, um fármaco que aumenta a função mitocondrial, tem mostrado resultados promissores em ensaios clínicos, com melhora nas pontuações da Escala de Classificação de Ataxia de Friedreich (FARS e mFARS) (artigo 5 do original). Entretanto, a evidência ainda é de baixa qualidade, com mais estudos necessários para validar os efeitos terapêuticos a longo prazo (17).

Além disso, a utilização de quelantes de ferro, como a deferiprona, tem sido explorada para reduzir o acúmulo de ferro nas mitocôndrias e no cérebro, retardando assim a neurodegeneração (artigo 21 do original). No entanto, é importante notar que o uso desses medicamentos deve ser cuidadosamente monitorado, pois doses altas podem resultar em efeitos adversos, como diminuição da atividade da enzima Fe-S e de frataxina (18).

Tratamentos inovadores, como as terapias gênicas, também têm mostrado potencial significativo. A restauração sustentada da frataxina, seja por silenciamento de genes ou por técnicas de substituição genética, tem sido considerada uma abordagem promissora (19). Estudos recentes têm demonstrado que a utilização de vetores virais para entregar o gene FXN diretamente nas células neuronais é uma estratégia que pode superar as limitações atuais da terapia gênica, embora os desafios em termos de imunotoxicidade e eficiência ainda precisem ser resolvidos (20).

Além disso, tratamentos mais específicos, como o uso do calcitriol, mostraram um aumento nos níveis de frataxina, mas a melhoria clínica foi limitada. Isso reflete a complexidade da doença e a necessidade de intervenções mais eficazes. Os inibidores de histona metiltransferase também têm sido explorados, com alguns estudos mostrando que eles podem aumentar a expressão do gene FXN, embora ainda não tenha sido observada uma melhoria na produção de proteína frataxina (21).

Por fim, o desenvolvimento de terapias específicas como o Nomlabofusp, uma proteína de fusão recombinante para superar a deficiência de frataxina, e as intervenções para otimizar a entrega de frataxina por vetores virais são promissores. Essas abordagens visam corrigir a deficiência mitocondrial de forma mais eficaz e direcionada, com o potencial de representar um avanço significativo no tratamento da doença (15).

CONCLUSÃO

A patogênese da Ataxia de Friedreich é complexa, enquanto a perda precoce de aferentes proprioceptivos continua sendo um aspecto característico da patologia, outras áreas como consequências metabólicas, o sistema corticoespinal e o sistema cardíaco são afetados pelo distúrbio neurológico. Apesar dos desafios no diagnóstico precoce e no manejo da doença, os avanços significativos na compreensão da fisiopatologia e no tratamento vem ganhando espaço, como o tratamento de suporte com fonoaudiologia, fisioterapia, terapia medicamentosa como o uso de Omaveloxolona, a Deferiprona, Nomlabofusp e o próprio Calcitriol, demonstram benefícios em ensaios clínicos, enquanto terapias genéticas e epigenéticas surgem como promissoras alternativas para modificar o curso da doença.

O sistema proprioceptivo, geralmente considerado um alvo principal para o tratamento da restauração da função mitocondrial e a regulação da expressão da frataxina, mostra evidências substanciais de hipoplasia e ou perda precoce do desenvolvimento, com evidências mínimas de progressão ao longo do tempo. Em uma análise crítica, parece provável que este sistema não seja um alvo ideal para terapias administradas após a primeira infância, portanto, visar o DN do cerebelo provavelmente será mais eficaz no início do curso da doença, quando ele é funcionalmente afetado, mas ainda mostra atrofia limitada. Já o trato corticoespinal degenera ao longo do tempo, contribuindo para a progressão da doença ao longo de seus estágios finais e pode ser considerado um alvo.

Este estudo analisou detalhadamente as implicações clínicas, epidemiológicas e terapêuticas da FRDA, ficando evidente diante da análise dos dados apresentados, a importância de uma abordagem multidisciplinar e da implementação de estratégias preventivas, embora não exista uma cura definitiva para a doença, o progresso contínuo nas pesquisas translacional e clínica reforça a possibilidade de terapias mais eficazes no futuro, aliada a estratégias multidisciplinares e combinação de tratamentos personalizados, no qual oferecerá uma melhor qualidade de vida aos pacientes e alcançar o objetivo de retardar a progressão da doença. Diante disso, a necessidade de novos estudos clínicos e a ampliação do acesso a tratamentos experimentais são fundamentais para o avanço na terapêutica da Ataxia de Friedreich.

REFERÊNCIAS

1. Coarelli G, Wirth T, Tranchant C, Koenig M, Durr A, Anheim M. The inherited cerebellar ataxias: an update. *Journal of Neurology* [Internet]. 2022 Sep 24;1–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9510384/>.
2. Welcome To Zscaler Directory Authentication [Internet]. Doi.org. 2024. Available from: <https://doi.org/10.3390/>.
3. Dong Y, Mercado-Ayón E, Coulman J, Flatley L, Ngaba LV, Adeshina MW, et al. The Regulation of the Disease-Causing Gene FXN. *Cells* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Jun 18];13(12):1040. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/12/1040#:~:text=Transcriptional%20Regulation%20of%20the%20FXN%20Gene>.
4. Rossi M, Wainsztein N, Merello M. Cardiac Involvement in Movement Disorders. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2021 Apr 7;8(5):651–68.
5. Keita M, McIntyre K, Rodden LN, Schadt K, Lynch DR. Friedreich ataxia: clinical features and new developments. *Neurodegenerative Disease Management*. 2022 Jun 29;12(5).
6. Gavriilaki M, Evangelia Chatzikyriakou, Moschou M, Marianthi Arnaoutoglou, Ioanna Sakellari, Kimiskidis VK. Therapeutic Biomarkers in Friedreich's Ataxia: a Systematic Review and Meta-analysis. *The Cerebellum*. 2023 Oct 27;
7. Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, Farmer J, Boesch S, Delatycki MB, et al. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. *Annals of Clinical and Translational Neurology* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 May 30];11(1):4–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37691319/>.
8. Coarelli G, Wirth T, Tranchant C, Koenig M, Durr A, Anheim M. The inherited cerebellar ataxias: an update. *Journal of Neurology* [Internet]. 2022 Sep 24;1–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9510384/>.
9. Zesiewicz TA, Hancock J, Ghanekar SD, Kuo SH, Dohse CA, Vega J. Emerging therapies in Friedreich's Ataxia. *Expert review of neurotherapeutics* [Internet]. 2020 Dec 1;20(12):1215–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8018609/#R18>.

10. Harding IH, Lynch DR, Koeppe AH, Pandolfo M. Central Nervous System Therapeutic Targets in Friedreich Ataxia. *Human Gene Therapy*. 2020 Dec 1;31(23-24):1226–36.
11. Clayton R, Galas T, Scherer N, Farmer J, Ruiz N, Hamdani M, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nomlabofusp (CTI-1601) in Friedreich's ataxia. *Annals of clinical and translational neurology*. 2024 Feb 4;11(3):540–53.
12. Sherzai M, Valle A, Perry N, Kalef-Ezra E, Al-Mahdawi S, Pook M, et al. HMTase Inhibitors as a Potential Epigenetic-Based Therapeutic Approach for Friedreich's Ataxia. *Frontiers in Genetics* [Internet]. 2020 Jun 5 [cited 2021 Feb 23];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7291394/>.
13. Ocana-Santero G, Díaz-Nido J, Herranz-Martín S. Future Prospects of Gene Therapy for Friedreich's Ataxia. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 Jan 1;22(4):1815. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1815/htm>.
14. Indelicato E, Reetz K, Maier S, Wolfgang Nachbauer, Matthias Amprosi, Giunti P, et al. Predictors of Survival in Friedreich's Ataxia: A Prospective Cohort Study. *Movement Disorders*. 2023 Dec 23;
15. Kemp KC, Cerminara N, Hares K, Redondo J, Cook AJ, Haynes HR, et al. Cytokine therapy-mediated neuroprotection in a Friedreich's ataxia mouse model. *Annals of Neurology*. 2017 Feb;81(2):212–26.
16. Jordi Tamarit, Britti E, Fabien Delaspre, Medina-Carbonero M, Arabela Sanz-Alcázar, Cabiscol E, et al. Mitochondrial iron and calcium homeostasis in Friedreich ataxia. *IUBMB Life*. 2021 Mar 1;73(3):543–53.
17. Indelicato E, Nachbauer W, Eigentler A, Amprosi M, Matteucci Gothe R, Giunti P, et al. Onset features and time to diagnosis in Friedreich's Ataxia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020 Aug 3;15(1).
18. Alfaro-Olivera M, Calle-Nuñez A, Uribe-León A, Araujo-Aliaga I, Aguirre-Quispe W, Sarapura-Castro E, et al. Ataxia de Friedreich, revisión y actualización de la literatura con búsqueda sistemática de casos en Latinoamérica. *Revista de Neuro-Psiquiatría* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Aug 8];86(1):45–61. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972023000100045.
19. Braga Neto P, Pedroso JL, Kuo SH, Marcondes Junior CF, Teive HAG, Barsottini OGP. Current concepts in the treatment of hereditary ataxias. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2016 Mar;74(3):244–52.
20. Teive HA, Iliadou VM, Manto M. Friedreich's Ataxia and Auditory Processing Disorder. *The Cerebellum*. 2021 Feb 18;
21. Alemany-Perna B, Jordi Tamarit, Cabiscol E, Fabien Delaspre, Miguela A, Huertas-Pons JM, et al. Calcitriol Treatment Is Safe and Increases Frataxin Levels in Friedreich Ataxia Patients. *Movement Disorders*. 2024 May 2;39(7):1099–108.