

Friedreichova ataxie – co jsme se naučili za 160 let

prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN¹, MUDr. Simona Halúsková^{2,3}, MUDr. David Matyáš⁴,
MUDr. Pavlína Hemerková⁴

¹Research Institute for Biomedical Science – Výzkumný ústav biomedicínských věd, z. ú., Hradec Králové

²Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a Nemocnice Pardubického kraje, Pardubice

³Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

⁴Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové

Friedreichova ataxie (FA) představuje nejčastější autozomálně recesivní dědičnou ataxii. Její patogenetickou podstatou je mitochondriální dysfunkce v důsledku snížené exprese genu FXN pro protein frataxin. První příznaky FA se objevují charakteristicky ve druhé dekádě života ve věku mezi 10 a 15 lety. I přes kontinuální intenzivní výzkum zůstává zatím FA nevyléčitelnou nemocí. Omaveloxolon patří do specifické třídy léčiv nazývaných modulátory Nrf2 (nukleární transkripční faktor) a je prvním lékem schváleným pro pacienty s FA, jenž zasahuje přímo do patofyziologie nemoci. Omaveloxolon přináší pacientům naději na zpomalení progresu onemocnění a významné zlepšení kvality života.

Klíčová slova: Friedreichova ataxie, frataxin, genetika, terapie, omaveloxolon.

Friedreich ataxia – what we have learned in 160 years

Friedreich ataxia (FA) is the most common form of hereditary ataxia with an autosomal recessive inheritance pattern. Mitochondrial dysfunction is a central contributor to pathology in FA, resulting from decreased levels of functional frataxin protein, coded by the FXN gene. Initial symptoms of FA usually appear around the beginning of the second decade of life between 10 and 15 years. There is currently no cure for FA, despite ongoing intensive research efforts. Omaveloxolone belongs to a specific class of medications known as Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) modulators and it is the first drug approved for FA, directly applicable to the disease pathophysiology. Omaveloxolone offers a big hope to patients for slowing the progression of the disease and significant improvement in quality of life.

Key words: Friedreich ataxia, frataxin, genetics, treatment, omaveloxolone.

Úvod

Slovo *ataxie* pochází etymologicky z řečtiny a značí *nepravidelnost, neuspořádanost*. Dle literatury tento pojem jako první použil nejslavnější starověký lékař, Hippokratés, avšak ne ve významu, v jakém ataxii chápeme dnes. Hippokratés ve své době označoval výrazem ataxie atypický průběh jakékoli choroby (Paulasová Schwabová et Danková, 2018). Podle současné interpretace je ataxie neurologický symptom spočívající v poruše koordinace pohybů, který může být součástí

rozličných syndromů. Problematika pestré a nesmírně heterogenní skupiny nemocí, jež se mohou projevovat mj. ataxií, je složitá, komplexní a správná diferenciální diagnostika je značně obtížná – ne však nerealizovatelná.

Markantní pokrok na poli molekulární biologie umožnil v posledních desetiletích spolehlivě diagnostikovat řadu hereditárních ataxií, které zatím nelze verifikovat na jiné úrovni. Věda a inovace mění budoucnost medicíny, na spoustu otázek pacientů už umíme (alespoň) odpovědět. Nicméně obsáhlý soubor dědičné

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):296-302

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.046>

Článek přijat redakcí: 31. 5. 2024

Článek přijat k publikaci: 30. 6. 2024

prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN

valismar@seznam.cz

podmíněných ataxií pro nás zůstává trvalou, nejen terapeutickou výzvou.

Friedreichova ataxie

Friedreichova ataxie (FA) je genetická, progresivní a invalidizující neurodegenerativní porucha hybnosti doprovázená četnými non-neurologickými příznaky, s typickou manifestací před 20. rokem věku. Představuje nejčastější autozomálně recesivní (AR) dědičnou ataxii, a zároveň vůbec nejčastější typ hereditární ataxie v rámci kavkazské populace. I přesto ale spadá do kategorie vzácných onemocnění, v České republice (ČR) jí trpí asi 50 pacientů (je otázkou, nakolik je toto onemocnění poddiagnostikováno). FA byla poprvé popsána Nicolausem Friedreichem, německým patologem a profesorem medicíny (Delatycki et al., 2000; Schulz et Pandolfo, 2013). Friedreich ve svých pracích popsal onemocnění u devíti členů ze tří rodin a v roce 1876 vyslovil předpoklad dědičné povahy poruchy (Koeppen, 2013; Schulz et Pandolfo, 2013). Objevit genetický defekt, který je podkladem FA, však trvalo celých 120 let (Campuzano et al., 1996; Schulz et Pandolfo, 2013). Identifikace mutace v genu kódujícím frataxin (FXN) akcelerovala rychlý vývoj v oboru a FA se záhy stala modelovou poruchou.

Funkce frataxinu zatím není plně objasněna, postupně však bylo zjištěno, že jde o esenciální mitochondriální protein, zajišťující homeostázu železa v mitochondriích a v případě jeho nedostatku se zvyšuje náchylnost těchto organel k oxidativnímu stresu. Podstatou FA je tedy mitochondriální dysfunkce v důsledku snížené exprese genu FXN pro protein frataxin. Nepříznivě ovlivněny jsou energeticky náročné buňky jako neurony, kardiomyocyty nebo pankreatické beta buňky závislé na produkci adenosintrifosfátu (ATP). Na molekulární úrovni se jedná o poruchu způsobenou abnormální expanzí trinukleotidového repeatu GAA (nukleotidy guanin-adenin-adenin) v prvním intronu genu pro mitochondriální FXN, lokalizovaný na dlouhém raménku 9. chromozomu (Schulz et Pandolfo, 2013; Synofzik et Németh, 2018). V normální populaci bývá počet GAA tripletů < 30. Zhruba u 96–98 % pacientů s FA je detekována amplifikace repetice GAA až na 66–1 700 kopií na obou alelách genu FXN (u 2–4 % nemocných byly popsány jiné

mutace v daném genu, resp. na jedné alele dochází k expanzi GAA tripletů, na druhé k bodové mutaci) (Campuzano et al., 1996; De Castro et al., 2000; Galea et al., 2016; Koeppen, 2011; Montermini et al., 1997; Pandolfo et Pastore, 2009; Synofzik et Németh, 2018).

I přes kontinuální intenzivní výzkum zůstává zatím FA nevyléčitelnou nemocí. Podobně jako v případě mnoha jiných neurodegenerativních chorob byla i u pacientů s FA až dosud hlavním těžištěm terapie pouze symptomatická léčba. Situace v zemích Evropské unie se změnila letos příchodem nového léku, prvního svého druhu – first-in-class, jenž zasahuje přímo do patofyziologie nemoci a přináší pacientům naději na zpomalení progresu onemocnění a významné zlepšení kvality života.

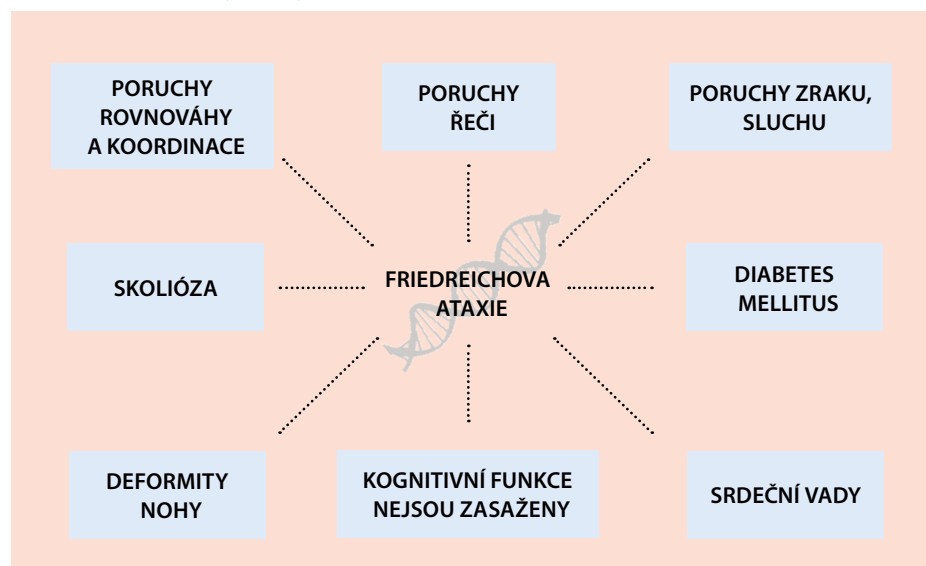
Klinický obraz

I když se první příznaky FA objevují charakteristicky ve druhé dekádě života ve věku mezi 10 a 15 lety, jsou známé i formy s časným nástupem do 10. roku věku, a také formy pozdní – tzv. late-onset FA (LOFA) s prvními symptomy po 25. roku nebo very late-onset FA (VLOFA) se začátkem rozvoje příznaků až po 40. roku. V literatuře jsou zdokumentované případy stanovení diagnózy FA ve druhém roce, ale i v 80 letech. Obecně platí, že čím dříve nemoc propukne, tím rychlejší a horší je její vývoj (Bhidayasiri et al., 2005; Bidichandani et al., 2000; Parkinson et al., 2013). Příznačný klinický obraz (Obr. 1) je důsledkem především kombinované ataxie jak zadněprovazcové, tak mozečkové, avšak svůj podíl zde mají též

projevy postižení horního i dolního motoneuronu, vytvářející obraz smíšené parézy s akcentem na dolních končetinách. Kromě degenerace a abnormálního vývoje mozečku a míchy se tak uvádí i poškození ve smyslu progresivního úbytku buněk v gangliích zadních míšních kořenů, jader hlavových nervů, poškození mozkového kmene, kortikálních, vestibulárních drah včetně periferní vestibulopatie (Fahey et al., 2008; Koeppen, 2011; Pandolfo et Pastore, 2009). Příznaky FA bývají zpočátku nespecifické ve smyslu zakopávání, často rodiči interpretovaného jako neobratnost, přičemž obtíže se typicky zhoršují ve tmě / po zavření očí. Po pár letech se začíná zhoršovat chůze a rovnováha, dochází k častým pádům, relativně časně se objevují poruchy artikulace a polykání. S progresí stavu je velká část nemocných odkázána na invalidní vozík. Většina pacientů ztratí schopnost chodit, stát nebo dokonce sedět bez opory do 10–15 let od začátku nemoci (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009). Kognice zůstává obecně dobře zachována, nicméně byly zjištěny určité diskrétní abnormality především v exekutivních funkcích (Corben et al., 2006). Zcela dominantní je závažné fyzické postižení, které má rozsáhlý dopad na osobní i profesní rozvoj osobnosti.

V objektivním neurologickém nálezu bývá patrná progredující ataktická chůze, neoce-rebelární symptomatika s intenčním tremorem, nystagmus, různě závažné poškození zraku asociované s atrofií zrakového nervu, nezhledka je onemocnění spojeno s poruchami až ztrátou sluchu. Na dolních končetinách

Obr. 1. Charakteristický klinický obraz pacientů s FA



může být zřetelně vyjádřena spasticita, typická je hypo- až areflexie a v kontrastu s ní dobře výbavné extenční pyramidové jevy (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009). Otázka přítomnosti či absence šlachosvalových reflexů na dolních končetinách vyvolávala mezi odborníky v 90. letech 19. století rozporuplné názory. Někteří tvrdili, že FA nelze oficiálně diagnostikovat, pokud je možné tyto reflexy vyvolat, zatímco jiní konstatovali, že reflexy u FA mohou být zachovány (Hodge, 1897; Ladame, 1890). Dnes víme, že zachovaná výbavnost šlachosvalových reflexů je obvykle popisována přibližně u 25 % geneticky verifikovaných FA pacientů s adultním nástupem prvních příznaků a atypickým průběhem nemoci (pyramidové iritační jevy mohou v tomto případě naopak chybět) (Diehl et al., 2010). Postupně dochází k poruše vibračního citu a polohocitu následkem zasažení periferních nervů a senzitivních míšních drah. S progresí nemoci klesá schopnost vnímání jemného doteku, bolesti a tepelných podnětů (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009). Řeč je typicky dysartrická, sakadovaná, tempo řeči je pomalé. Může se též vyskytovat nepřírozené kolísání síly hlasu, hypernazalita či nepravdělné artikulační kolapsy dodávající řeči ráz „opilstosti“ (Brendel et al., 2013; Schirinz et al., 2020; Vogel et al., 2017).

FA je onemocnění multisystémové a vedle neurologických příznaků může být přítomno postižení kardiovaskulárního, endokrinního nebo muskuloskeletálního systému a součástí klinického obrazu bývají i autonomní obtíže. Sekundární kardiovaskulární komplikace se objevují až u dvou třetin pacientů a zahrnují zejména kardiomyopatii připomínající kardiomyopatii hypertrofickou (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009). V pozdějších fázích onemocnění jsou nemocní s větší pravděpodobností ohroženi výskytem poruch srdečního rytmu a městnavého srdečního selhání, které představují nejčastější příčinu smrti u pacientů s FA. Průměrný věk dožití se pohybuje kolem 37,5 let (Tsou et al., 2011). Přibližně u 30 % pacientů se vyvine diabetes mellitus, který nelze jednoznačně a jednoduše klasifikovat jako typ I nebo II a může být navíc parciálně refrakterní na konvenční léčbu (Cnop et al., 2013). Klinický obraz FA dále v různé míře zahrnuje skoliózu, jež může

předcházet ostatním příznakům, a charakteristické deformity nohou jako pes cavus či pes equinovarus. Právě závažnost poškození jednotlivých orgánů může značně ovlivnit vlastní průběh nemoci a výrazně limitovat délku života pacientů (Abrahão et al., 2015; Pandolfo, 2009).

Racionálně-ekonomický diagnostický proces

Ačkoli dnes stojíme na prahu éry telemedicíny a umělé inteligence pomalu, ale jistě proniká do našeho běžného života, nenahraditelnou roli má nadále osobní kontakt s pacientem, jeho pravidelné, pečlivé sledování a zkušenosti lékaře. Proto se diagnostika FA klasicky opírá o důkladnou anamnézu a fyzikální vyšetření. Nález symptomu ataxie spouští poměrně složitý diferenciálně-diagnostický proces. Podrobný algoritmus diferenciální diagnostiky ataxií přesahuje rámec tohoto textu, esenciálně důležité však je rozpoznat příznaky, které doprovázejí onemocnění získaná – léčitelná, resp. dostupnou léčbou více či méně ovlivnitelná – nikoli dědičně podmíněná (v dětském věku jde např. o důsledky kongenitálního postižení centrálního nervového systému, expanzivní procesy zadní jámy lební, záněty či chronické vitaminové deficiencie; u dospělých se jedná obzvláště o cévní onemocnění, roztroušenou sklerózu, systémové choroby, endokrinní poruchy nebo některé paraneoplastické syndromy). Jednoznačné vyloučení všech získaných onemocnění představuje hlavní klíč k úspěchu. Už v této fázi diagnostiky je nezbytná multioborová spolupráce. Kromě základního hematologického vyšetření krve včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů, biochemické analýzy spolu s iontogramem, vyšetřením hladin hormonů štítné žlázy a vitaminů (zejména vitaminu E a vitaminů skupiny B), glykovaného hemoglobinu, sedimentace, vyšetření moči je vhodné doplnit imunologický, revmatologický screening a také základní onkoscreening. Z neurologického hlediska doplňujeme především magnetickou rezonanci (MR) mozku a krční míchy, případně vyšetření elektrofyziologická a lumbální punkci. Výběr dalších diagnostických metod a specializovaných testů se samo-

zřejmě odvíjí od výsledků vyšetření předchozích. Po vyloučení získaných příčin přítomného syndromu spinocerebelární ataxie se nám okruh pro určení správné diagnózy zužuje jen zdánlivě. V dalším kroku máme totiž na výběr z více než dvou stovek dědičných chorob, jejichž prolínající se symptomy diagnostický proces nijak neulehčují (Paulasová Schwabová, 2018; Zumrová, Kopečková et al., 2007; Zumrová, Mušová et al., 2007).

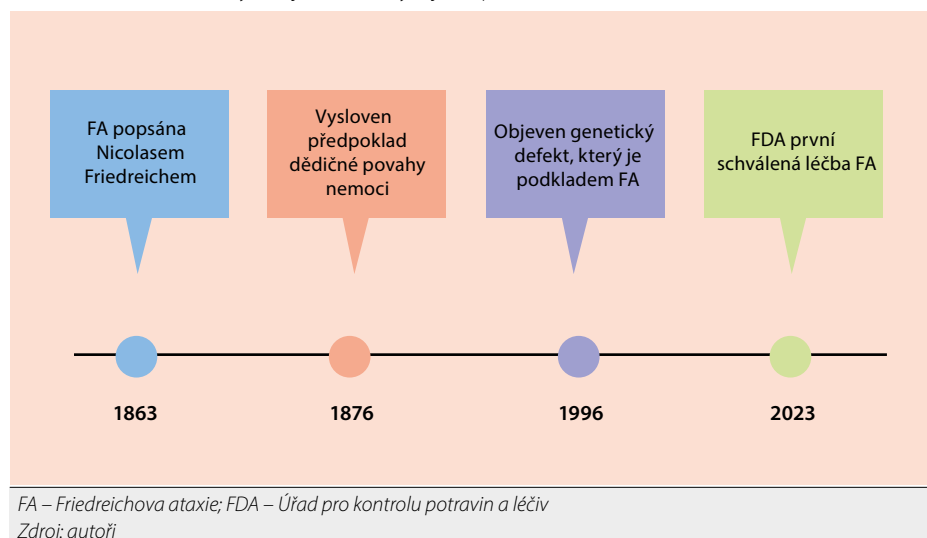
Abychom mohli nemoc diagnostikovat, je potřeba na ni v první řadě myslet. Ani při současných sofistikovaných možnostech a pokročilých bioanalytických laboratorních metodách nelze plošně vyšetřovat genom/exom či naslepo indikovat celou řadu specifických enzymologických a molekulárně-genetických vyšetření. Je doporučeno provést vyšetření genetickým panelem ataxií, jehož součástí je i FA. Toto vyšetření se v rámci ČR provádí na Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol. Diagnózu FA při důvodném podezření na tuto klinickou jednotku tedy potvrdí, příp. vyloučí molekulárně-genetické vyšetření genu FXN. Je potřeba zdůraznit, že FA, jakožto onemocnění způsobené expanzí tripletů v nekódující oblasti, není detekovatelné celoxomovým sekvenováním. Mezi další indikační kritéria cíleného genetického testování patří vyšetření přenašečství FA u rodinných příslušníků diagnostikovaných pacientů, u partnerů přenašečů a vyšetření prenatalní.

Omaveloxolon – nová naděje pro pacienty s FA. Svítá na lepší časy?

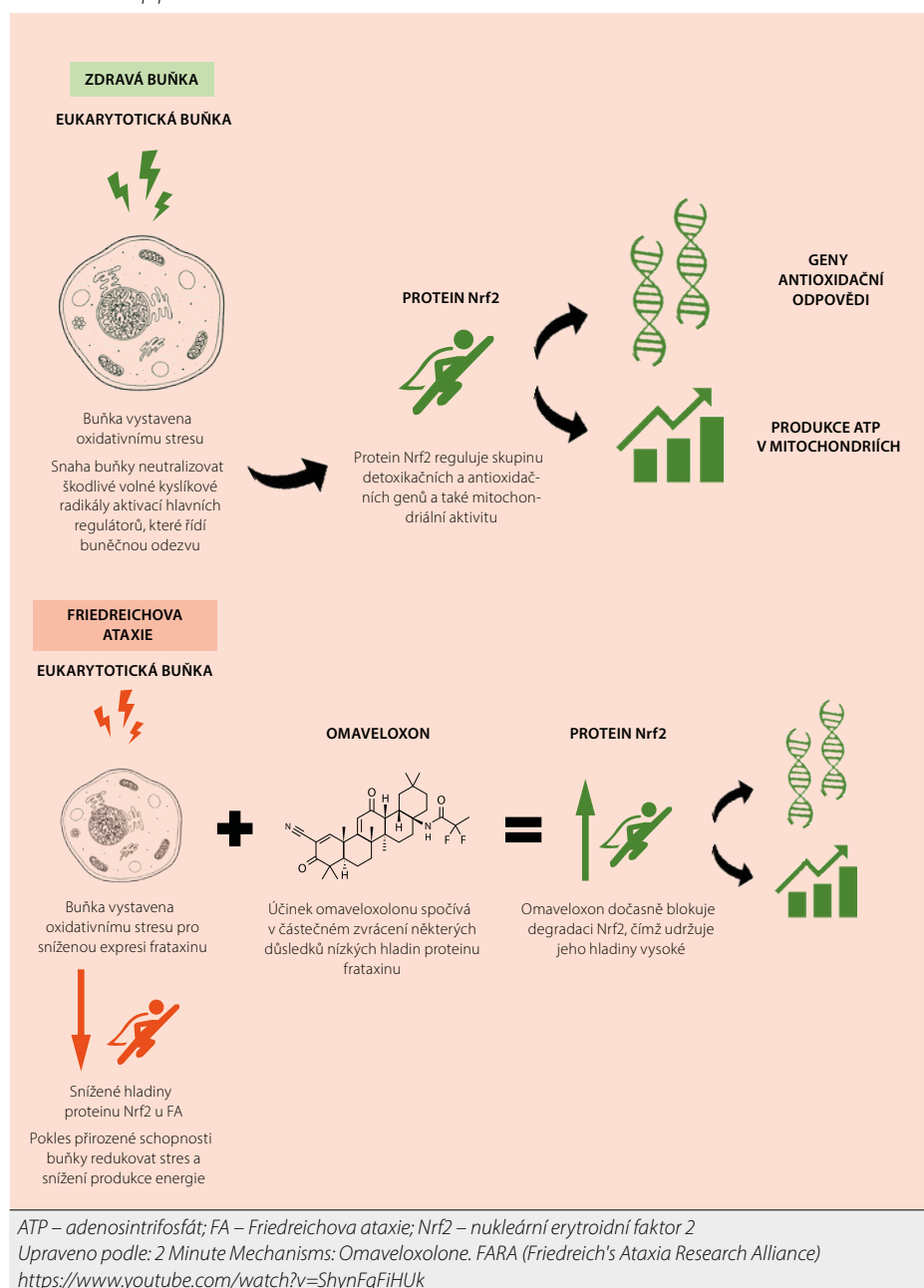
Obecně lze terapeutické intervence u FA rozdělit do dvou kategorií. První skupina terapeutik včetně genové terapie se zaměřuje na zvýšení, resp. obnovu hladin frataxinu. Druhá skupina zahrnuje přístupy orientované na zvrácení následků ztráty frataxinu na tkáňové úrovni, jakým je například mitochondriální dysfunkce (Boesch et Indelicato, 2023; Gunther et Lynch, 2024; Indelicato et Bösch, 2018). V terapii FA bylo dosud v klinických hodnoceních testováno mnoho molekul rozličné povahy (látky snižující oxidativní stres a zlepšující funkci mitochondrií cheláty železa, stabilizátory/aktivátory/substituenty frataxinu neurotrofické faktory léčiva zvyšující expresi genu pro frataxin a další molekuly, avšak

INZERCE

Obr. 2. Historické milníky v objevování a vývoji terapie FA



Obr. 3. Princip působení omaveloxolonu



zatím bez přesvědčivých úspěchů či jasných závěrů. Naopak velká část studií přinesla rozporuplné výsledky (Aranca et al., 2016). I přes stále rostoucí náklady vynaložené do výzkumu, nekonečné úsilí a slibné výsledky v preklinických fázích testování potenciálně nových léků je dosažení klinické fáze hodnocení v této indikaci nadále velkou výzvou. O finálním schválení bezpečného a účinného preparátu nemluvě. Přesto se téměř 30 let od objevení genetické podstaty nemoci jednomu přípravku podařilo dostat na americký (2023) i evropský (2024) trh (Obr. 2).

Omaveloxolon po chemické stránce představuje triterpenoid oleananového typu. Jde o semisyntetickou sloučeninu a malou molekulu, která aktivuje dráhu nukleárního erytroidního faktoru 2 (Nrf2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2) prostřednictvím blokování ubikvitinace a následné degradace Nrf2 (Obr. 3). Na základě analýzy fibroblastů získaných od pacientů s FA bylo taktéž zjištěno, že omaveloxon v reakci na oxidační stres pomáhá udržet mitochondriální membránový potenciál a zabraňuje peroxidem vodíku indukované buněčné smrti (Abeti et al., 2018; Lee, 2023; Pilotto et al., 2024). Lék byl testován také v jiných indikacích včetně metastazujícího maligního melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic, poškození kůže vyvolané radioterapií či mitochondriálních myopatií, kde byl jeho vývoj přerušen. V současnosti je omaveloxolon jako historicky první cílená léčba FA schválený k terapii dospělých a dospívajících pacientů ve věku ≥ 16 let v doporučené dávce 150 mg 1x denně perorálně (Abeti et al., 2018; Lee, 2023).

Bezpečnost a účinnost omaveloxolonu u pacientů s FA byla hodnocena v multicentrické (11 klinických centrech v USA, Evropě a Austrálii), randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze II – MOXIe. V první části trvající 12 týdnů byla identifikována optimální dávka léčiva, druhá část si kladla za cíl vyhodnotit efekt omaveloxolonu na neurologické funkce po 48 týdnech léčby (Lynch et al., 2018; Lynch et al., 2021). Zařazení pacientů (randomizováno 103, úplný analyzovaný soubor 82) byli ve věku 16–40 let, měli geneticky potvrzenou FA a výchozí skóre

mFARS (modified Friedreich's Ataxia Rating Scale) v rozmezí 20–80. Primárním cílovým ukazatelem byla změna ve skóre mFARS po 48 týdnech terapie oproti vstupní hodnotě u pacientů léčených omaveloxolonem vs. placebem. V kontrastu s pacienty užívajícími placebo, jejichž skóre mFARS se v průběhu sledovaného období zhoršilo (vyšší skóre je asociováno s výraznějším postižením), u pacientů léčených omaveloxolonem došlo po 48 týdnech ke zlepšení neurologických funkcí. Rozdíl v meziskupinovém srovnání změny skóre mFARS ve skupině s omaveloxolonem (snížení o $1,55 \pm 0,69$) a placebem (zvýšení o $0,85 \pm 0,64$) se ukázal jako statisticky signifikantní ($-2,40 \pm 0,96$; $p = 0,014$).

V souladu s předchozími studiemi byl omaveloxolon obecně dobře snášen a větší nežádoucích účinků byla mírně až střední závažnosti. Celkový výskyt nežádoucích účinků byl podobný v obou analyzovaných skupinách. Pacienti léčení omaveloxolonem ve srovnání s placebovou větví častěji reportovali bolesti hlavy, nevolnost, únavu, průjem a bolesti břicha, laboratorně u nich byla rovněž zaznamenána elevace alanin- a aspartátaminotransferázy (ALT, AST). Zvýšení hladin jaterních enzymů však bylo

u těchto pacientů asymptomatické a pouze dočasné, s dosažením maxima během prvních 12 týdnů terapie s následným klesajícím trendem k výchozím hodnotám při pokračování léčby (Lynch et al., 2021). Aktuálně probíhá open label extenze registrační studie a dostupná data naznačují konzistentní, příznivý účinek omaveloxolonu u pacientů, kteří jej začali užívat dříve v komparaci s těmi, kteří iniciálně užívali placebo a až v prodloužené fázi studie byli převedeni na omaveloxolon (Lynch et al., 2023).

Závěr

Předpokladem úspěšného dlouhodobého managementu FA a doprovodných komplikací je multidisciplinární tým složený z neurologů, rehabilitačních lékařů, fyzioterapeutů, kardiologů, diabetologů, ortopedů, spondylochirurgů, logopedů, psychologů, psychiatrů aj. Navzdory tomu, že v současnosti nemáme k dispozici prostředky, které by FA dokázaly vyléčit, vždy existuje něco, co lze udělat pro zkvalitnění života pacientů – poskytovat relevantní informace a zdroje, naslouchat, radit, vytrvale odpovídat na mnoho dotazů, které budou mít, a především, mírnit přidružené

symptomy. Adekvátní symptomatická léčba má i nadále zásadní význam.

Schválení omaveloxolonu regulatorními orgány jako vůbec prvního preparátu v terapii hereditární ataxie je netrpělivě očekávanou a mimořádně pozitivní zprávou zvláště pro pacienty a jejich rodiny, kteří se tváří v tvář potýkají s tímto závažným onemocněním. Byť se nejedná o kauzální léčbu, představuje omaveloxolon významný pokrok v dosavadním terapeutickém přístupu u pacientů s FA a přináší s sebou naději, že přesně cílená léčba zlepší osud nemocných. Hlavními otázkami zůstává jak vyselektování ideální podskupiny pacientů, které lze označit za dobré respondery, a tedy budou z léčby profitovat nejvíce, tak ohraničení časového úseku, během něhož zůstanou příznivé účinky přípravku u populace pacientů s FA signifikantní (Lynch et al., 2024). Hodnocení odpovědi na léčbu u konkrétního pacienta či možnost časně detekce progresu onemocnění se však neobejde bez vývoje citlivých klinických škál a validovaných biomarkerů. Na poli terapie hereditárních ataxií proto panuje velmi křehký optimismus a blízká budoucnost ukáže, jestli se dál posílí, anebo rozplyne.

LITERATURA

- 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.
- Abrahão A, Pedrosa JL, Braga-Neto P, et al. Milestones in Friedreich ataxia: more than a century and still learning. *Neurogenetics.* 2015;16(3):151-160.
- Aranca TV, Jones TM, Shaw JD, et al. Emerging therapies in Friedreich's ataxia. *Neurodegener Dis Manag.* 2016;6(1):49-65.
- Bhidayasiri R, Perlman SL, Pulst SM, et al. Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature. *Arch Neurol.* 2005;62(12):1865-1869.
- Bidichandani SI, Garcia CA, Patel PI, et al. Very late-onset Friedreich ataxia despite large GAA triplet repeat expansions. *Arch Neurol.* 2000;57(2):246-251.
- Boesch S, Indelicato E. Experimental drugs for Friedreich's ataxia: progress and setbacks in clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs.* 2023;32(11):967-969.
- Brendel B, Ackermann H, Berg D, et al. Friedreich ataxia: dysarthria profile and clinical data. *Cerebellum.* 2013;12(4):475-484.
- 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.
- Cnop M, Mulder H, Igoillo-Esteve M. Diabetes in Friedreich ataxia. *J Neurochem.* 2013;126(Suppl. 1):94-102.
- Corben LA, Georgiou-Karistianis N, Fahey MC, et al. Towards an understanding of cognitive function in Friedreich ataxia. *Brain Res Bull.* 2006;70(3):197-202.
- De Castro M, García-Planells J, Monrós E, et al. Genotype and phenotype analysis of Friedreich's ataxia compound heterozygous patients. *Hum Genet.* 2000;106(1):86-92.
- Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet.* 2000;37(1):1-8.
- Diehl B, Lee MS, Reid JR, et al. Atypical, perhaps unrecognized? An unusual phenotype of Friedreich ataxia. *Neurogenetics.* 2010;11(2):261-265.
- 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.
- Galea Huq A, Lockhart PJ, et al. Compound heterozygous FXN mutations and clinical outcome Friedreich ataxia. *Ann Neurol.* 2016;79(3):485-495.
- Günther K, Lynch DR. Pharmacotherapeutic strategies for Friedreich ataxia: a review of the available data. *Expert Opin Pharmacother.* 2024;1-11.
- Hodge G. Three cases of Friedreich's disease all presenting marked increase of the knee-jerk. *Br Med J.* 1897;1(1901):1405-1406.
- Indelicato E, Bösch S. Emerging therapeutics for the treatment of Friedreich's ataxia. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2018;6(1):57-67.
- Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci.* 2011;303(1-2):1-12.
- Koeppen AH. Nikolaus Friedreich and degenerative atrophy of the dorsal columns of the spinal cord. *J Neurochem.* 2013;126(Suppl. 1)(0 1):4-10.
- Ladame P. Friedreich's disease. *Brain.* 1890;13(4):467-537.
- Lee A. Omaveloxolone: first approval. *Drugs.* 2023;83(8):725-729.
- Lynch DR, Chin MP, Boesch S, et al. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's ataxia: delayed-start analysis of the MOXle extension. *Mov Disord.* 2023;38(2):313-320.
- Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, et al. Safety and efficacy of omaveloxolone in Friedreich ataxia (MOXle Study). *Ann Neurol.* 2021;89(2):212-225.
- Lynch DR, Farmer J, Hauser L, et al. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;6(1):15-26.
- Lynch DR, Perlman S, Schadt K. Omaveloxolone for the treatment of Friedreich ataxia: clinical trial results and practical considerations. *Expert Rev Neurother.* 2024;24(3):251-258.
- Montermini L, Andermann E, Labuda M, et al. The Friedreich ataxia GAA triplet repeat: premutation and normal alleles. *Hum Mol Genet.* 1997;6(8):1261-1266.
- Pandolfo M. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol.* 2009;256(Suppl. 1):3-8.
- Pandolfo M, Pastore A. The pathogenesis of Friedreich ataxia and the structure and function of frataxin. *J Neurol.* 2009;256(Suppl. 1):9-17.
- 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.
- Paulasová Schwabová J, Danková M. Ataxie. *Cesk Slov Neurol N.* 2018;81/114(2):131-149.
- Pilotto F, Chellapandi DM, Puccio H. Omaveloxolone: a groundbreaking milestone as the first FDA-approved drug for Friedreich ataxia. *Trends Mol Med.* 2024;30(2):117-125.
- Schirinzi T, Sancesario A, Bertini E, et al. Speech and language disorders in Friedreich ataxia: highlights on phenomeno-

» PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

FRIEDREICHOVA ATAXIE – CO JSME SE NAUČILI ZA 160 LET

logy, assessment, and therapy. *Cerebellum*. 2020;19(1):126-130.

34. Schulz JB, Pandolfo M. 150 years of Friedrich ataxia: from its discovery to therapy. *J Neurochem*. 2013;126 Suppl 1:1-3.

35. Synofzik M, Németh AH. Recessive ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:73-89.

36. Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ, et al. Mortality in Friedrich ataxia. *J Neurol Sci*. 2011;307(1-2):46-49.

37. Vogel AP, Wardrop MI, Folker JE, et al. Voice in Friedrich ataxia. *J Voice*. 2017;31(2):243.e9-243.e19.

38. Zumrová A, Kopečková M, Mušová Z, et al. Autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie. *Neurol. praxi*. 2007;8(5):277-282.

39. Zumrová A, Mušová Z, Košťálová E, et al. Autosomálně recesivní a X-vázané ataxie. *Neurol. praxi*. 2007;8(5):272-276.