

FRIEDREICHOVA ATAksiJA

MELITA ČAČIĆ HRIBLIJAN, MAJA JURIN*

Friedreichova ataksija (FRDA) najčešća je nasljedna ataksija. Nasljeđuje se autosomno-recesivno, a uzrokovana je dinamičkom mutacijom s produljenjem GAA tripleta u prvom intronu u genu za frataksin na kromosomu 9q13. Za ovu neurodegenerativnu bolest postoji jasna korelacija genotipa i fenotipa. Klinički je karakterizirana progresivnom ataksijom koja počinje u ranom djetinjstvu, dizartrijom, gubitkom osjeta vibracije i propriocepcije, arefleksijom, poremećajem pokreta očiju uz pozitivan Babinski. Kardiomiopatija, poremećaj metabolizma glukoze, oštećenje sluha, skolioza i kavus stopala česte su sistemske komplikacije. Frataksin je mitohondrijski protein koji ima vrlo važnu ulogu u homeostazi željeza i njegov nedostatak dovodi do nakupljanja željeza u mitohondriju, specifičnih poremećaja u enzimima koji sadrže FeS komplekse i posljedično oksidativnim oštećenjima. Baš stoga je većina današnjih terapijskih intervencija usmjerena na antioksidanse koji bi prevenirali oštećenje mitohondrija. Prikupljeni su značajni dokazi da bi se idebenon trebao ponuditi bolesnicima, jer može smanjiti hipertrofiju miokarda i u većim dozama usporiti neurološko propadanje, no za definitivnu procjenu njegove uloge potrebna su dodatna klinička istraživanja. Kao alternativa, genska terapija ili uporaba malih molekula koje bi povećale ekspresiju frataksina, dobiva sve više znanstvenih dokaza.

Deskriptori: FRIEDREICHOVA ATAksiJA

UVOD

Friedreichova ataksija (FRDA) najčešća je nasljedna ataksija. Riječ je o neurodegenerativnoj bolesti koja se nasljeđuje autosomno-recesivno, a procjenjuje se da ima prevalenciju 1:30000 u zapadnom svijetu uz značajne regionalne razlike (1-14).

Prije više od dvadeset godina pozicijskim kloniranjem identificiran je gen *FRX* odgovoran za FRDA-u. Lociran je na proksimalnom dijelu dugog kraka kromosoma 9, a njegov genski produkt je nazvan frataksin (15-18). Probirom na mutacije u genu *FRX* kod 98% bolesnika identificirana je dinamička mutacija s produljenjem trinukleotida GAA u prvom intronu ovog gena, te je tako i FRDA postala dio velike i značajne skupine razvojnih i degenerativnih bolesti, kod kojih nestabilne ekspanzije u genima dovode do

bolesti (19). FRDA je uz sindrom fragilnog X-a jedini iz te skupine koja je uzrokovana gubitkom funkcije proteina kao patogenetskim mehanizmom, jedini s ekspanzijom tripleta GAA i najčešći od bolesti koje uzrokuju dinamičke mutacije (u Europi je svaki stoti stanovnik nositelj) (20). Velika većina oboljelih su homozigoti za GAA ekspanziju u intronu 1, dok se procjenjuje da je 2-5% bolesnika (ovisno o regiji) složenih heterozigota s GAA dinamičkom mutacijom na jednom alelu i jednom od niza točkastih mutacija u kodirajućoj regiji gena na drugom alelu (21-23). Nisu opisani bolesnici s točkastim mutacijama na oba alela. Dinamička mutacija ometa transkripciju gena i ograničava stvaranje proteina zbog inhibicije transkripcijske elongacije. Patogeneza preko transkripcijskog utišavanja (*engl. transcriptional silencing*) rezultira gubitkom funkcije proteina (24-26). Što je veći broj ponavljajućih tripleta, to je raniji početak bolesti i teža klinička slika (27-31). Normalni aleli u *FRX-u* imaju manje od 30 tripleta, dok mutirani aleli imaju ekspanziju GAA trinukleotida od 70-90 do više od 1000, obično 600-900. Heterozigoti su klinički zdravi (32, 33).

Frataksin je mitohondrijski protein od 210 aminokiselina, čiji je nedostatak u višestaničnim organizmima letalan za vrijeme ranog embrionalnog razvitka. Mehanizam koji dovodi do smrti u ranom embrionalnom periodu je još uvijek nepoznat. Gen *FXN* je eksprimiran u svim stanicama sa značajnom razlikom u odnosu na vrstu tkiva i razvojni stadij, a te razlike se ne mogu objasniti razlikama u ukupnom udjelu mitohondrijske mase po stanici (34-36). Mozak je u stadiju razvoja vrlo bogat frataksinom, osobito u proliferirajućim stanicama periventrikularne zone, kortikalne ploče i ganglijskog brežuljka, a ekspresija je također značajna u srcu, jetri i smeđem masnom tkivu. U odraslog čovjeka, frataksin je najzastupljeniji u stanicama leđne moždine i srca, manje jetre, skeletnih mišića te gušterače. Ono što je bitno za razumijevanje patofiziologije FRDA-e velika je ekspresija *FXN-a* baš u stanicama koje su zahvaćene bolešću (14, 37-39). Zasad nema objašnjenja za selektivnu vulnerabilnost specifičnih živčanih stanica poput primarnih senzornih neurona. Frataksin je mitohondrijski protein koji je uključen u proteinske interakcije posredovane željezom.

*KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. Melita Čačić Hribljan, dr. med., Klinika za pedijatriju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Iako u razumijevanju biokemijskih reakcija u kojima sudjeluje frataksin nedostaju određeni detalji, opće je suglasje o tome da frataksin može vezati željezo preko svojih negativno nabijenih amino-kiselina na površini molekule te tako pomaže sintezu molekula koje sadrže željezo, prije svega mitohondrijsku sintezu proteina željezo-sumpor (*engl. iron-sulfur clusters*), tj. proteina s nehem željezom i hema (40, 41). Željezo-sumpor kompleksi (FeS) sintetiziraju se kroz niz reakcija na različitim mitohondrijskim strukturama koje uključuju „scaffold“ protein Isu koji objedinjava intermedijare proteinskog FeS kompleksa. Frataksin međusobno povezuje Isu, željezo i cistein desulfurazu Nfs1, koja osigurava sulfide i tako ima središnje mjesto u sintezi FeS kompleksa u mitohondrijima (42-44). FeS su prostetske skupine za čitav niz proteina kojima prenose elektrone i bilo koji poremećaj u sintezi ili funkcioniranju FeS rezultira deficitom brojnih enzima poput onih iz respiratornog lanca (kompleksi I., II. i III.), energetskog metabolizma (akontitaza) ili metabolizma željeza (ferohelataza), te posljedično disfunkcijom mitohondrija i oksidativnim oštećenjima (41, 45-49). Gubitak frataksina dovodi do poremećaja metabolizma željeza u mitohondriju i disregulacije čitavog niza transportnih proteina za željezo, što ima za posljedicu smanjen efluks željeza iz stanice uz povećan unos željeza u mitohondrije, vjerojatno kao kompenzatorni odgovor stanice na deficit u mitohondrijskom metabolizmu željeza zbog smanjene ugradnje u FeS. Upravo to povećano nakupljanje željeza zbog većeg unosa i manjeg iskorištavanja u mitohondrijima dovodi do oštećenja samih mitohondrija (49-55). Nedavne spektroskopske analize (P MRS) pokazale su da je maksimalna brzina stvaranja ATP-a u mitohondrijima snižena u bolesnika s FRDA-om, te takvim shvaćanjem patofiziologije možemo reći da je FRDA nuklearno kodirana mitohondrijska bolest (56). U novije vrijeme postalo je jasno da FeS, osim uloge u citratnom ciklusu, sintezi aminokiselina, metabolizmu purina, respiraciji, redoks reakcijama, regulaciji metabolizma željeza, ima i dodatnu važnu funkciju. Prisutnost FeS-a u specifičnim enzimskim popravcima DNA govori da je frataksin indirektno modulator mehanizama reparacije DNA preko svojeg utjecaja na FeS proteine i poveznica između mitohondrijske disfunkcije i metabolizma nukleinskih kiselina (57).

KLINIČKA SLIKA

Simptomi FRDA-e obično počinju prije dvadesete godine. Harding je u svojoj velikoj kliničkoj i genetičkoj studiji u 90 FRDA obitelji pronašao da je prosječan početak $10,5 \pm 7,4$ godina (33). Jednom započeta, bolest progredira do stadija u kojem bolesnik izgubi sposobnost samostalnog kretanja, obično 5-10 godina nakon prvih simptoma. Životni vijek bolesnika je skraćen, a smrt najčešće nastaje zbog kardioloških komplikacija (6, 9, 58, 59).

Ataksija u hodu je u pravilu prvi simptom, no često nije onaj koji bolesnika dovodi na pregled, jer se pripisuje nespretnosti ili umoru. Nakon više mjeseci obično se uočava i nespretnost u motorici ruku, no ta inkoordinacija nije značajnijeg stupnja. Detaljnije analize ataksije pokazuju da ona ima i senzornu i cerebelarnu komponentu. Ovisno o bolesniku, jedna predominira, češće cerebelarna komponenta. Važno obilježje ataksije je da je ona predominantno statička, jer se najbolje uočava u stajanju ili sjedenju kao njihanje, izvijanje ili ritmičko klimanje glavom. U hodu oboljeli tetura, posrće, rukama potpomaže održavanje ravnoteže, što ne uspijeva uvijek te stoga učestalo pada. Ako dominira senzorna komponenta, tada je Rombergov znak pozitivan. Nalazi se i nestabilnost održavanja ispruženih prstiju i ruku u smislu pseudo-atetozе, kao odraz oštećenja propiocepcije kad su oči zatvorene. Napredovanjem bolesti oštećena je i vibracija, dok su osjet boli, temperature i pritiska prisutni. Pokus prst-nos i peta-koljeno pokazuju asinergiju, dizimetriju i intencijski tremor, a česta je i disidjadhokineza. Arefleksija je prisutna na svim ekstremitetima. Plantarni odgovor je ekstenzorni (pozitivan Babinski). S vremenom se kod nekih bolesnika javlja distalna slabost i atrofija mišića donjih ekstremiteta, dok je amiotrofija šaka česta. Dizatrija je uvijek prisutna i često može biti rani simptom, a zbog inkoordinacije orofaringelanih i respiratornih mišića govor je eksplozivan, stakato, te s vremenom postaje potpuno nerazumljiv. Istraživanja poput elektromagnetske artikulografije pokazuju poremećenu artikulatornu kinematiku, manje uvjetovanu sporijim artikularnim pokretima, a više povećanom artikularnom distancijom (60). Kako su kognitivne funkcije obično dobro očuvane, ovakva oštećenja dodatno frustriraju bolesnike (61). Disfa-

gija, osobito tekućeg sadržaja, javlja se u uznapredovalom stadiju i može znatno ometati hranjenje sve do potrebe uvođenja nazogastrične sonde ili perkutane gastrostome. Svi bolesnici s FRDA-om imaju određeni stupanj oštećenja struktura vidnog puta (62). Dio tog oštećenja daje i klinički vidljiva odstupanja, dok se dio može dokazati elektrofiziološkim pretragama, testiranjem vidnog polja ili posebnim tehnikama slikovnog prikaza. Smanjena oštrina vida i gubitak centralnog vida obično se javljaju u uznapredovalom stadiju bolesti, dok je blaži horizontalni nistagmus prisutan u trećine bolesnika (63, 64). Najčešća okulomotorna abnormalnost je nemogućnost fiksacije s trzajnim pokretima bulbusa i prebačajnom dizmetrijom, prisutna u čak četvrtine oboljelih. Optičku atrofiju uz normalni elektoretinogram ima 20% bolesnika, a poneki pokazuju i poremećaj razlikovanja boja. Novija istraživanja su pokazala da je oštećenje vidnog puta u pravilu značajno te da može obuhvatiti svaki njegov dio, sve do optičke radijacije. U FRDA-i postoji sporo progresivni degenerativni proces koji oštećuje i optički živac i optičku radijaciju, a to zahvaćanje prednjeg i stražnjeg dijela vidnog puta može biti nezavisno i asinkrono (65). Stupanj zahvaćenosti vidnog puta pokazuje jasnu korelaciju s dobi početka bolesti, trajanjem bolesti i brojem GAA tripleta (66). Oštećenja slušnog puta od hipoakuzije do gluhoće prisutna su u petine oboljelih. Kardiomiopatija se nalazi u 2/3-je bolesnika, prvenstveno kao simetrična koncentrična hipertrofična kardiomiopatija, iako rijetki bolesnici pokazuju asimetričnu septalnu hipertrofiju. Sistolički šum zbog subaortne stenoze često je prvi znak kojim započinje obrada bolesnika koji još nema ili ima neznatne neurološke simptome. Oboljeli mogu imati promjene u EKG-u a da nemaju kliničke znakove srčane bolesti. Baš su kardiološke komplikacije najveći rizik za bolesnika i vodeći uzrok letalnog ishoda. Kardiomiopatija katkad progredira prema zatajenju srca ili ozbiljnim aritmijama, koje mogu dovesti do plućne ili cerebralne embolije i tako uzrokovati bolesnikovu smrt (67, 68). Poremećen metabolizam glukoze, bilo kao patološki OGTT test ili šećerna bolest tipa I. ili II., javlja se u 10-20% bolesnika. Zabilježni su i letalni ishodi oboljelih od FRDA-e u dijabetičkoj komi (69).

PRIKAZI BOLESNIKA

Bolesnik 1.

Bolesnica B. B. ima negativnu obiteljsku anamnezu na neurološke bolesti. Rođena je nakon uredne trudnoće i porođaja. Rani psihomotorni razvitak smatran urednim, iako je godinama prije početka obrade hod bio ataktičan, nespontan i djevojčica je učestalo padala. U dobi od 7 godina otkriven šum na srcu kod pregleda za upis u prvi razred, te započeta kardiološka obrada kojom je detektirana hipertrofična koncentrična kardiomiopatija. Za vrijeme bolničke obrade, zbog nespretnosti u hodu, pregledao ju je neuropedijatar i tad je utvrđeno odstupanje u smislu ataksije, arefleksije, početne skolioze. Učinjenom elektromiografijom (EMNG) dobiveni su izrazito reducirani senzorni akcijski potencijali na svim ispitivanim živcima, pa je zbog sumnje na FRDA-u učinjena genska analiza. Metodom PCR na Institutu Ruđer Bošković detektiran je produljeni FRDA alel i tako potvrđena dijagnoza FRDA-e. U dobi od 12 godina uvedena je terapija propranololom, po preporuci kardiologa, te vitaminom E u dozi 2100 IU, dok za preporučeni koenzim Q roditelji nemaju dovoljno sredstava i zasad su odustali od navedene terapije. Kod djevojčice u posljednjih 6 godina bolest postupno progredira i od početnog ICARS zbroja od 52, sad je 59 bodova (International Cooperative Ataxia Rating Scale). Njezina pokretljivost je značajno reducirana, ima nistagmus, prebačajnu dizometriju, arefleksiju, skoliozu uz hipertrofičnu kardiomiopatiju. Nema poremećaj metabolizma šećera, a kognitivne funkcije su uredne. VEP uredan, nema oštećenje sluha.

Bolesnik 2.

Bolesnica E. B. je rođena nakon održavane trudnoće urednim terminskim porođajem. U obitelji očev brat i njegov sin imaju problema s hodaњem, pri čemu bratić ima hipotrofiju mišića nogu, a obojica do prvog pregleda djevojčice nisu imala postavljenu dijagnozu. Djevojčica od trenutka prohodavanja u dobi od 13 mjeseci ima smetnje, hoda na široj osnovi, nesporna je, a od treće godine tuži se na bolove u nogama kod šetanja i penjanja po stubama. Od 4. godine života uočeno je da je jače nestabilna u hodu, a povremena pogoršanja se javljaju nakon infekcija. U drugoj ustanovi započeta je obrada, kojom su dobiveni uredni rutinski

biokemijski nalazi kao i nalaz MR mozga i kralježnice. Obrada je uključila i genske analize na spinalnu mišićnu atrofiju i mišićnu distrofiju tipa Duchenne, kojima su isključene ove dvije bolesti. Jedino je nalaz kardiologa odstupao od normale i pokazao prolaps mitralne valvule uz njenu insuficijenciju. EMNG pretraga opisana je kao teška kronična neurogena lezija uz odsutne neuralne potencijale, produljene latencije, bez jasnog zaključka o prirodi odstupanja (kombinacija demijelinizirajuće s aksonalnom polineuropatijom). Daljnjom obradom djetetu je učinjena i lumbalna punkcija, biopsija mišića i živca, sve bez osobitosti, a dodatnom genskom analizom isključene su i Huntingtonova koreja i mutacije u mitohondrijskoj DNA, a također je isključena i mijastenija gravis. S obzirom na kliničku sliku djevojčice, tada u dobi od 6,5 godina, koja je pokazala ataksiju u hodu, više po senzornom tipu uz pozitivno Babinski, cerebelarne znakove dizometrije, disdijadahokineze, arefleksiju, lijevostranu dugačku skoliozu torakalne kralježnice učinjen je PCR na FRDA-u koji je pokazao povećani broj tripleta GAA 741/934, čime je potvrđena dijagnoza (Laboratorij za molekularnu dijagnostiku KBC-a Zagreb). U terapiju je uveden idebenon 15 mg/kg uz vitamin E 2100 IU/dan oba podijeljena u dvije dnevne doze, uz ciljanu fizikalnu terapiju. Dvije godine nakon uvođenja terapije dijete je stabilno.

Bolesnik 3.

Bolesnik M. B. dolazi u hitnu pedijatrijsku ambulantu u dobi od 7,5 godina na pregled zbog šuma na srcu detektiranog u vanjskoj ustanovi u mjestu gdje je ljetovao i gdje je liječen zbog upale pluća. Dežurni neuropedijatar pri pregledu posumnja da dječak boluje od Friedreichove ataksije, jer je dijete kod pregleda izrazito ataktično u hodu, ima statičku ataksiju, pozitivan Romberg, arefleksiju, dizometriju, disdijadahokinezu, pozitivan Babinski, a uz navedeno otprije dugu lijevostranu skoliozu, zbog čega nosi ortoza. Zbog skolioze (Cobbov kut 28 stupnjeva) i mrlja boje bijele kave prethodno je već obrađivan kod neuropedijatra, te mu je genskim analizama isključena neurofibromatoza tip 1, a MR kralježnice bio je uredan. Anamnestički se saznalo da njegov 5 godina stariji brat ima vrlo slične simptome, zbog kojih je bolnički obrađivan, no bez postavljene dijagnoze. Nakon pregle-

da dječaku je preporučena analiza gena *FXN* koja je pokazala uvećan broj tripleta GAA: 871/871 i time je potvrđena dijagnoza. Naknadnom obradom potvrđena je koncentrična hipertrofična kardiomiopatija uz zadebljani septum i mitralnu insuficijenciju I. stupnja, pa mu je uveden propranolol. VEP je bio uredan, metabolizam šećera također, kao i svi rutinski biokemijski nalazi. Dječaku nije rađena elektromiografija. Uveden mu je idebenon 18 mg/kg/dan uz vitamin E 2100 IU te specifična fizikalna terapija.

Bolesnik 4.

Bolesnik J. B. dolazi na reviziju nalaza i dijagnoze pošto je njegovom mlađem bratu postavljena dijagnoza FRDA-e. Izuzevši mlađeg brata (bolesnik 3), u obitelji nema neuroloških bolesnika. Dječak je rođen iz uredne trudnoće i porođaja, a uredni su bili novorođenačko i dojenačko razdoblje te rani psihomotorni razvoj. U dobi od 8 godina, u sklopu streptokokne upale ždrijela, uočena je tahikardija, pa je započeta obrada kojom je utvrđena hipertrofična kardiomiopatija. Započeta je neurološka obrada, jer je dječak u statusu imao hipotrofiju mišića, arefleksiju, pozitivan Babinski. EMNG je opisan kao miopatija u proksimalnim mišićima, neurogena lezija u stopalu, suspektna miotona izbijanja u stopalu, produljene latencije uz odsutne neuralne potencijale, sa zaključkom da nalaz upućuje na miopatiju pretežno u proksimalnoj muskulaturi i znakove lezije aksona na donjim ekstremitetima. Na temelju tog nalaza preporučena je i biopsija mišića, koja je bila uredna, te biopsija živca sa smanjenim brojem i gustoćom mijeliniziranih aksona. Rađena je genska analiza na DMD koja je bila negativna, te genska analiza na mitohondrijske mutacije i miotoničku distrofiju, također s negativnim rezultatom. Poslan je DNA na analizu za Charcot-Marie-Tooth 2 u inozemstvo, nalaz nije stigao. Učinjena je i lumbalna punkcija urednog nalaza. Kad je mlađem bratu četiri godine poslije postavljena dijagnoza FRDA-e, obavljena je genska analiza i kod starijeg brata i nalaz je došao pozitivan s 667/1020 tripleta GAA. Dječak ima skoliozu sa 22 stupnja po Cobbu te nosi ortoza po Cheneauu. Nakon postavljene dijagnoze u dobi od 13 godina uvedena mu je terapija idebenonom 10 mg/kg/dan uz vitamin E 2100 IU te ciljana kinezioterapija, vježbe za jačanje mišića trupa i vježbe ravnoteže na računal-

noj stabilometrijskoj platformi. Otprije je na terapiji propranololom.

RASPRAVA

FRDA je bolest koja ima tipičnu simptomatologiju i klinički tijek te ne osobito veliku paletu mogućih diferencijalnih dijagnoza. Četvero prikazanih bolesnika imalo je uobičajenu kliničku prezentaciju i pokazuju da bolesnika u pravilu na obradu dovodi kardiološka simptomatologija, a neurološka odstupanja, iako uvijek prisutna, obično se minoriziraju. Smjernice za postavljanje dijagonze FRDA-e, genetičko savjetovanje, liječenje neuroloških i neneuroloških simptoma, te moguće diferencijalne dijagnoze danas su definirane i treba ih implementirati u našu kliničku praksu (70). Radi boljeg praćenja bolesnika, procjene napredovanja bolesti i uspješnosti liječenja potrebno je u našu sredinu uvesti i jednu od ljestvica za procjenu ataksije poput ICARS-a ili SARA-a (*Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*) (71-74).

TERAPIJA

Klinička dijagnoza FRDA-e temelji se većinom na pojavi bolesti u dobi između 3 i 20 godina, sa simptomima ataksije koja ima jasnu i cerebelarnu i senzornu komponentu (tabetocerebelarna ataksija), arefleksiju uz pozitivan Babinski, kardiomiopatiju uz očuvane više živčane funkcije oboljelih. Za razvoj potpune kliničke slike treba određeno vrijeme, a pridruženost skolioze, kifoskolioze, kavusa stopala, smetnji vida i oštećenja sluha te katkad poremećaja metabolizma glukoze uz vjerojatno autosomno-recesivno nasljeđivanje gotovo da isključuje druge dijagnoze, pa bi u takvim slučajevima svakako najprije trebalo isključiti FRDA-u (70). S obzirom na to da danas postoji brz i pouzdan način potvrđivanja dijagnoze, koji je dostupan i u Hrvatskoj, nema potrebe za širokim dijagnostičkim postupcima koji, osim što su većinom invazivni i skupi, nisu nužni ni za potvrđivanje za isključivanje dijagnoze FRDA-e. Njih treba čuvati kao dodatnu dijagnostiku za procjenu pridruženih oštećenja ili za one slučajeve u kojima genska analiza ne daje konačan odgovor. Točnu dijagnozu uvijek treba postaviti što je ranije moguće, a to se osobito odnosi na one bolesti kod kojih su na vidiku određeni terapijski postupci koji, iako u ovom trenutku

ne donose izlječenje, ipak daju bolesniku određeno vrijeme, usporavajući napredovanje bolesti dok se ne pronađu bolje metode liječenja ili čak izlječenja. Što se tiče FRDA-e vrlo su intenzivna istraživanja terapijskih mogućnosti proizašlih iz spoznaja otkrivenih na polju etiologije i patofiziologije ove bolesti. Kako FRDA-u možemo smatrati čestom u skupini rijetkih bolesti, mnogi centri u svijetu ulažu znatne napore u traženju terapije (75, 76). Iako je točna uloga frataksina u mitohondriju u nekim detaljima još skrivena, disfunkcija respiracijskog lanca, oksidativni stres i nakupljanje željeza igraju značajnu ulogu u progresiji bolesti i stoga su moguća mjesta za terapijske intervencije. S obzirom na potencijalnu ulogu oksidativnog stresa u patogenezi, ne iznenađuje da je najveći broj bazičnih i kliničkih rezultata dobiven baš za antioksidanse kao lijekove za FRDA-u (77-80).

Vitamin E i koenzim Q_{10} (CoQ_{10}) važni su mitohondrijski antioksidansi i njihov nedostatak je povezan s pojavom ataksije i izvan entiteta FRDA-e. Poznati su slučajevi u kojima mutacije za alfa tokoferol prijenosni protein dovode do ataksije koja je podložna liječenju vitaminom E, a postoje i bolesnici s nedostatkom CoQ_{10} u mišićima u nekim genetički nefiniranim cerebelarnim ataksijama. Vitamin E je prirodni lipofilni antioksidans koji je rasprošćen po staničnim membranama, osobito u mitohondrijskoj membrani. Izvor mu je hrana, pogotovu biljna ulja i orašasto voće i već godinama se istražuje njegova uloga u liječenju različitih entiteta poput Parkinsonove bolesti, kardiovaskularnih bolesti i tumora. U FRDA-i je njegova terapijska uloga proučavana u kombinaciji s CoQ_{10} . Za CoQ_{10} se vjeruje da je uključen u redukciju oksidiranog vitamina E i stoga bi njihovo zajedničko davanje moglo imati sinergistički učinak. Lijekovi koji pojačavaju mitohondrijsku sintezu ATP-a izvrsni su kandidati za liječenje u FRDA-i, a kako je CoQ_{10} prijenosnik elektrona u respiratornom lancu, primjenjuje se za poboljšanje energetskog statusa. Izvor mu je također hrana, no može se sintetizirati i u svim stanicama metaboličkim putem, koji dijele neke reakcije uključene u biosintezu kolesterola. Dvojna terapija vitaminom E i CoQ_{10} izvrsno se tolerira i u kombinaciji od 2100 IU/dan vitamina E uz 400 mg/dan CoQ_{10} , što je testirano u nekoliko studija koje su pokazale određeni klinički učinak, osobito na srčanu i skeletnu mu-

skulaturu, no nažalost, bez poboljšanja neuroloških simptoma (81-83).

Umjesto CoQ_{10} , izvrsnom alternativom se pokazao idebenon, koji je benzo-kinon kratkog postraničnog lanca vrlo slične strukture CoQ_{10} , no povoljnijeg farmakokinetičkog profila (84-87). Prolazi krvno moždanu barijeru, a liječenje i visokim dozama se izvrsno podnosi. *In vitro* studije su pokazale da je riječ o antioksidansu koji prevenira oštećenja mitohondrijskih membrana, ali i prenositelju elektrona koji stimulira funkciju mitohondrija i stvaranje ATP-a. Idebenon je do sada također iskušan u različitim drugim neurodegenerativnim bolestima poput Alzheimerove bolesti ili Huntingtonove koreje, a obećavajući su rezultati dobiveni baš u FRDA-i. Rani pokusi su pokazali da niske doze idebenona (5 mg/kg/dan) smanjuju srčanu hipertrofiju u većine bolesnika s FRDA-om, no te studije nisu uspjele dokazati usporavanje progresije kliničkih simptoma i znakova neurološkog oštećenja. Novije studije s većim dozama (45 mg/kg/dan) pokazuju određeno poboljšanje u svakodnevnom neurološkom funkcioniranju oboljelih, a stupanj poboljšanja pokazuje korelaciju s dozom. Kako su dosadašnji rezultati po pitanju neurološkog poboljšanja kontradiktorni, konačan odgovor će dati studije koje se trenutačno provode radi utvrđivanja optimalnog antioksidansa ili njihove kombinacije te optimalne doze i duljine terapije (88-99). I CoQ_{10} i idebenon imaju svoju ulogu koja je dokazana kontroliranim dvostruko slijepim pokusima, dok uloga vitamina E ostaje i dalje upitna. Poznata su određena istraživanja koja pokazuju da vitamin E, vitamin A i beta karoten nisu bezazleni spojevi, te da oni mogu dovesti do povećanog mortaliteta ako se ne uzimaju racionalno i da njihovo uzimanje radi poboljšanja zdravlja može imati baš suprotan učinak (100-102). Što se tiče FRDA-e, današnje je mišljenje da bi se bolesniku trebalo ponuditi idebenon, jer je dokazan barem njegov povoljni učinak na smanjivanje hipertrofije srčanog mišića, a visoke doze koje se izvrsno podnose i za koje nema poznatih ozbiljnih nuspojava, mogu poboljšati bolesnikov neurološki status.

Budući da se oksidativno oštećenje koje nastaje u FRDA-i tumači barem djelom povećanim odlaganjem željeza u mitohondrijima, postoje pokušaji liječenja kelirajućim spojevima, bilo izolirano (desferoksamin, deferipron), bilo u kom-

binaciji s idebenonom (103-106). Kombinirano liječenje je testirano u prospektivnoj otvorenoj studiji u dozama od 20 mg/kg/dan idebenona uz 20 mg/kg/dan deferiprona u trajanju od 11 mjeseci. Zaključeno je da takvo liječenje dovodi do stabiliziranja neurološke disfunkcije, prije svega kao odraz napretka kinetičkih funkcija, no uz pogoršanje ukupnog ICARS zbroja prvenstveno zbog pogoršanog hoda i ravnoteže, dok su kardiološka mjerenja i procjena nakupljanja depozita željeza u nukleus dentatusu određivana magnetskom rezonancijom pokazala statistički značajno poboljšanje. Kombinacija ovih dvaju lijekova izvrsno se podnosi uz uvećan rizik za neutropeniju i smanjenje željeza u plazmi (107). Premda liječenje kelirajućim sredstvima ima racionalni temelj, problem je u činjenici da kelirajuće sredstvo mora doći u mitohondrij u dovoljnoj koncentraciji, tamo vezati nagomilano željezo i izlučiti ga difuzijom kroz membranu. Takav spoj, dakle, mora imati sposobnost reverzibilnog vezanja željeza, tj. vezati željezo u mitohondriju i izlučiti ga u citosolu uz izvrsnu difuzijsku sposobnost u slobodnom obliku i u onom vezanom za željezo. Nepoželjno je moguće vezanje citosolnog željeza i njegovo uklanjanje, jer ono posljedično dovodi do teške generalizirane deficijencije željeza prije nego bi se uspjela smanjiti nakupljena količina u mitohondrijima. Baš zato desferoksamin koji ireverzibilno veže željezo nije potencijalno terapijsko sredstvo za FRDA-u (103).

U novije vrijeme značajno mjesto u terapijskim pokušajima kod oboljelih s FRDA-om zauzeo je eritropoetin (EPO), pošto je otkriveno da pokazuje neuroprotektivan učinak još nedovoljno proučenim mehanizmom, koji je odvojen od njegovog dobro poznatog i terapijski primjenjivanog učinka na proliferaciju eritrocita i sintezu hemoglobina. Preliminarna istraživanja pokazuju da EPO ima stimulativni učinak na neurogenezu, neuronalnu diferencijaciju, da aktivira moždane neurofrofličke, antiapoptotične, antioksidacijske i protuupalne signalne mehanizme (108-110). Austrijska skupina istraživača pokazala je u šestomjesečnoj pilot studiji da je EPO siguran i učinkovit te da daje kontinuirani porast razine frataksina uz smanjene parametre oksidativnog stresa. Rezultati su obećavajući, no nedostatak studije je bio mali broj bolesnika i porast hematokrita, koji je zahtijevao flebotomiju, zabilježen u 50% oboljelih. Kao

problem ističe se mogući utjecaj na metabolizam željeza koji navedena terapija nosi i koji bi mogao biti ozbiljno ograničenje za ovu metodu liječenja. Dvostruko slijepe kontrolirane studije svakako su prijeko potrebne za procjenu uspješnosti EPO-a kao terapije u FRDA-i (111-113).

L-karnitin i kreatin su prirodni spojevi koji su također godinama rabljeni kao terapijska sredstva u nizu, prvenstveno u nasljednih metaboličkih, ali i hereditarnih degenerativnih bolesti s različitim rezultatima. Placebo kontrolirana *crossover* studija u tri faze na 16-ero bolesnika s FRDA-om nije pokazala učinkovitost ni u pitanju kardioloških niti neuroloških simptoma (114).

FRDA je bolest u kojoj je smanjena ekspresija frataksina s posljedičnim gubitkom funkcije, pa bi stoga molekularni terapijski pristup koji bi imao cilj povećanje razine frataksina u perspektivi trebao biti idelano liječenje (115). Zbog današnjih tehnoloških ograničenja takve metode nisu dostupne. Zamjena mutirajućeg FRDA gena normalnom kopijom genskom terapijom ili transplantacijama matičnih stanica koje normalno produciraju frataksin, bio bi najizvravniji način popravka frataksinskog nedostatka, no u ovom slučaju te metode su daleko od kliničke prakse (116). Virusni vektori koji ekspimiraju frataksin pokazali su djelomično poboljšanje osjetljivosti na oksidativni stres u fibroblastima oboljelih od FRDA-e (117, 118). Funkcijsko poboljšanje oštećenja zbog lokalnog smanjenja frataksina u moždanom deblu miševa može biti provedeno HSV-1 vektorom koji ekspimiraju frataksin cDNA. Nekoliko studija je pokazalo da spojevi usmjereni na GAA triplete, poput poliamida ili pentamidina specifičnih za određene DNA sekvencije, mogu povećati transkripciju frataksina, no navedeni postupci su tek u razvojnem stadiju (120, 121). Alternativa ovakvim terapijama na razini gena mogu biti lijekovi koji olakšavaju otvaranje kromatina poput inhibitora histonskih deacetilaza (122-125), jer se smatra da povećani broj GAA tripleta može utišati ekspresiju frataksina inducirajući stvaranje heterokromatina i/ili stvarajući ljepljivu ili tripleks DNA (butirična kiselina, spoj BML-210, RG2833, spoj 106 i neki drugi). Osim navedenih, ispituju se flavin adenin dinukleotid i hemin na staničnim i životinjskim modelima, ali sva ova istraživanja traže vrijeme za ev. dobivanje svojeg mjesta u terapijskim algoritimima.

Da bi bolesnici dobili to vrijeme, smatra se da je ono što im danas možemo ponuditi svakako idebenon, za koji ima najviše dokaza učinkovitosti barem na razini kardioloških oštećenja, dok za neurološke simptome postoje samo naznake o učinkovitosti (84-99). Uz navedeno, treba se ponuditi bolesniku sva simptomatska terapija i ona uključuje ortopedsku pomagala, liječenje dijabetesa u onih koji ga razviju, liječenje srčanih komplikacija, uklanjanje spasticiteta. Nije moguće naglasiti važnost ciljane fizikalne terapije koju trebaju provoditi stručnjaci za neuromišićne bolesti, jer je ispravno doziranje opterećenja vrlo važno u što duljem održavanju motiliteta uz primjerenu psihoterapijsku potporu (126-135).

ZAKLJUČAK

FRDA je rijetka bolest, no ona je najčešća od svih nasljednih ataksija. To je bolest u kojoj je postavljanje dijagnoze moguće jednostavnim određivanjem mutacije u FRDA genu i bolesniku koji pokazuje simptome ataksije (cerebelarne i senzorne), ima arefleksiju, ekstenzorni plantarni odgovor, dizartriju, skoliozu, oštećenje vida ili sluha te ev. poremećaj metabolizma glukoze, tu pretragu svakako treba ponuditi kao prvu, a često i jedinu, dovoljnu za razjašnjenje etiologije. FRDA je bolest za koju se lijek traži u mnogim svjetskim centrima gdje, zahvaljujući spoznajama iz bazičnih znanosti koje uključuju razumijevanje dinamičke mutacije u FRDA genu, preko uloge frataksina u biokemijskim procesima u mitohondriju, patofiziologije njegovog nedostatka do mogućih terapijskih intervencija iz dana u dan dolaze nove spoznaje. Današnji bolesnici imaju perspektivu da u doglednoj budućnosti mogu liječiti svoju bolest, a do tog trenutka valja im ponuditi idebenon, za koji postoje određeni dokazi da barem djelomično usporava napredovanje bolesti.

LITERATURA

1. Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol* 1993;61:1-14.
2. Durr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996;335:1169-75.
3. Delatycki MB, Paris DBBP, Gardner RJM, Nicholson GA, Nassif N, Storey E et al. Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet* 1999;87:168-74.
4. Pandolfo M. Molecular pathogenesis of Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 1999;56:1201-8.

5. Evidente VGH, Gwinn-Hardy KA, Caviness JN, Gilman S. Hereditary ataxias. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:475-90.
6. Delatycki MB, Williamson MB, Forrest SM. Friedreich ataxia: An overview. *J Med Genet* 2000; 37:1-8.
7. Puccio H, Koenig M. Recent advances in the molecular pathogenesis of Friedreich ataxia. *Hum Mol Gen* 2000;9:887-92.
8. Pandolfo M. Molecular basis of Friedreich ataxia. *Mov Disord* 2001;16:815-21.
9. Alper G, Narayanan V. Friedreich's ataxia. *Pediatr Neurol* 2003;28:335-41.
10. Juvonen V, Kulmala SM, Ignatius J, Penttinen M, Savontaus ML. Dissecting the epidemiology of a trinucleotide repeat disease – example of FRDA in Finland. *Hum Genet* 2002;110:36-40.
11. Zortea M, Armani M, Pastorello E, Nunez GF, Lombardi S, Tonello S et al. Prevalence of inherited ataxias in the province of Padua, Italy. *Neuroepidemiology* 2004;23:275-80.
12. Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A, Abdelnoor M, Tallaksen CME. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain* 2009;132:1577-88.
13. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007;6:245-57.
14. Pandolfo M. Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2008;65:1296-303.
15. Chamberlain S, Shaw J, Rowland A, Wallis J, South S, Nakamura Y et al. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature* 1988;334:248-50.
16. Fujita R, Agid Y, Trouillas P, Seck A, Tommasi-Davenas C, Driesel AJ et al. Confirmation of linkage of Friedreich ataxia to chromosome 9 and identification of a new closely linked marker. *Genomics* 1989;4:110-11.
17. Chamberlain S, Farrall M, Shaw J, Wilkes D, Carvajal J, Hillerman R et al. Genetic recombination events which position the Friedreich ataxia locus proximal to the D9S15/D9S5 linkage group on chromosome 9q. *Am J Hum Genet* 1993;52:99-109.
18. Pandolfo M, Montermini L. Molecular genetics of the hereditary ataxias. *Adv Genet* 1998;38:31-68.
19. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F et al. Friedreich's ataxia: Autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996;271:1423-7.
20. Gatchel JR, Zoghbi HY. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. *Nat Rev Genet* 2005;6:744-55.
21. Cossée M, Dürr A, Schmitt M, Dahl N, Trouillas P, Allinson P et al. Friedreich's ataxia: Point mutations and clinical presentations of compound heterozygotes. *Ann Neurol* 1999;45:200-6.
22. De Castro M, García-Planells J, Monrós E, Cañizares J, Vázquez-Manrique R, Vilchez JJ et al. Genotype and phenotype analysis of Friedreich's ataxia compound heterozygous patients. *Hum Genet* 2000;106:86-92.
23. Forrest SM, Knight M, Delatycki MB, Paris D, Williamson R, King J et al. The correlation of clinical phenotype with the site of point mutations in FRDA gene. *Neurogenetics* 1998;1:253-7.
24. Bidichandani SI, Ashizawa T, Patel PI. The GAA triplet-repeat expansion in Friedreich ataxia interferes with transcription and may be associated with an unusual DNA structure. *Am J Hum Genet* 1998;62:111-21.
25. Sakamoto N, Chastain PD, Parniewski P, Ohshima K, Pandolfo M, Griffith JD, Wells RD et al. Sticky DNA: Self-association properties of long GAA TTC repeats in RR Y triplex structures from Friedreich's ataxia. *Mol Cell* 1999;3:465-75.
26. Sakamoto N, Larson JE, Iyer RR, Montermini L, Pandolfo M, Wells RD. GGA*TCC-interrupted triplets in long GAA*TTC repeats inhibit the formation of triplex and sticky DNA structures, alleviate transcription inhibition, and reduce genetic instabilities. *J Biol Chem* 2001;276:27178-87.
27. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G, Coccozza S. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet* 1996;59:554-60.
28. Epplen C, Epplen JT, Frank G, Mitterski B, Santos EJM, Schols L. Differential stability of the (GAA)_n tract in Friedreich ataxia (STM7) gene. *Hum Genet* 1997;99:834-6.
29. Montermini L, Richter A, Morgan K, Justice CM, Julien D, Castellotti B et al. Phenotypic variability in Friedreich ataxia: Role of the associated GAA triplet repeat expansion. *Ann Neurol* 1997; 41:675-82.
30. Schols L, Amoiridis G, Przuntek H, Frank G, Epplen JT, Epplen C. Friedreich's ataxia: Revision of phenotype according to molecular genetics. *Brain* 1997;120:2131-40.
31. Berciano J, Mateo I, De Pablos C, Polo JM, Combarros O. Friedreich ataxia with minimal GAA expansion presenting as adult-onset spastic ataxia. *J Neurol Sci* 2002;194:75-82.
32. Ragno M, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A et al. Broadened Friedreich's ataxia phenotype after gene cloning. *Neurology* 1997;49: 1617-20.
33. Harding AE. Friedreich's ataxia: A clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981;104:589-620.
34. Koutnikova H, Campuzano V, Foury F, Dolle P, Cazzalini O, Koenig M. Studies of human, mouse and yeast homologues indicate a mitochondrial function for frataxin. *Nat Genet* 1997;16:345-51.
35. Campuzano V, Montermini L, Lutz Y, Cova L, Hindelang C et al. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. *Hum Mol Genet* 1997;6:1771-80.
36. Priller J, Scherzer CR, Faber PW, MacDonald ME, Young AB. Frataxin gene of Friedreich's ataxia is targeted to mitochondria. *Ann Neurol* 1997;42: 265-69.
37. Bradley JL, Blake JC, Chamberlain S, Thomas PK, Cooper JM, Schapira AH. Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in Friedreich's ataxia. *Hum Mol Gen* 2000;9:275-82.
38. Kaplan J. Spinocerebellar ataxias due to mitochondrial defects. *Neurochem Int* 2002;40:553-7.
39. Wilson RB. Frataxin and frataxin deficiency in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci* 2003;207:103-5.
40. Babcock M, de Silva D, Oaks R, Davis-Kaplan S, Jiralerspong S, Montermini L, Pandolfo M, Kaplan J. Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin. *Science* 1997;276:1709-12.
41. Ye H, Rouault TA. Human iron-sulfur cluster assembly, cellular iron homeostasis, and disease. *Biochemistry* 2010;49:4945-56.
42. Stemmler TL, Lesuisse E, Pain D, Dancis A. Frataxin and mitochondrial FeS cluster biogenesis. *J Biol Chem* 2010;285:26737-43.
43. Prisci F, Konarev PV, Iannuzzi C, Pastore C, Adinolfi S, Martin SR et al. Structural bases for the interaction of frataxin with the central components of iron-sulphur cluster assembly. *Nat Commun* 2010; Oct 19;1:95. doi: 10.1038/ncomms1097
44. Correia AR, Wang T, Craig EA, Gomes CM. Iron-binding activity in yeast frataxin entails a trade off with stability in the alpha1/beta1 acidic ridge region. *Biochem J* 2010;426:197-203.
45. Rotig A, de Lonlay P, Chretien D i sur. Aconitase and mitochondrial iron-sulfur protein deficiency in Friedreich ataxia. *Nat Genet* 1997;17:215-7.
46. Rötig A, de Lonlay P, Chretien D, Foury F, Koenig M, Sidi D et al. Oxidative stress in patients with Friedreich ataxia. *Neurology* 2000;55:1719-21.
47. Seznec H, Simon D, Bouton C, Reutenauer L, Hertzog A, Golik P et al. Friedreich ataxia: the oxidative stress paradox. *Hum Mol Genet* 2005;14: 463-74.
48. Sparaco M, Gaeta LM, Santorelli FM, Passarelli C, Tozzi G, Bertini E et al. Friedreich's ataxia: oxidative stress and cytoskeletal abnormalities. *J Neurol Sci* 2009;287:111-8.
49. Levi S, Rovida E. The role of iron in mitochondrial function. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790: 629-36.
50. Wilson RB, Lynch DR, Fischbeck KH. Normal serum iron and ferritin concentrations in patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol* 1998;44: 132-4.
51. Delatycki MB, Camakaris J, Brooks H, Evans-Whipp T, Thorburn DR, Williamson R, Forrest SM. Direct evidence that mitochondrial iron accumulation occurs in Friedreich ataxia. *Ann Neurol* 1999; 45:673-5.
52. Puccio H, Simon D, Cossée M, Criqui-Filipe P, Tiziano F, Melki J et al. Mouse models for Friedreich ataxia exhibit cardiomyopathy, sensory nerve defect and Fe-S enzyme deficiency followed by intramitochondrial iron deposits. *Nat Genet* 2001;27: 181-6.
53. Gakh O, Park S, Liu G, Macomber L, Imlay JA, Ferreira GC, Isaya G. Mitochondrial iron detoxification is a primary function of frataxin that limits oxidative damage and preserves cell longevity. *Hum Mol Genet* 2006;15:467-479.
54. Huang ML, Becker EM, Whitnall M, Rahmanto YS, Ponka P, Richardson DR. Elucidation of the mechanism of mitochondrial iron loading in Friedreich's ataxia by analysis of a mouse mutant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:16381-6.
55. Richardson DR, Huang ML, Whitnall M, Becker EM, Ponka P, Rahmanto YS. The ins and outs of mitochondrial iron-loading: the metabolic defect in Friedreich's ataxia. *J Mol Med* 2010;88:323-9.
56. Lodi R, Cooper JM, Bradley JL, Manners D, Styles P, Taylor DJ, Schapira AH. Deficit of in vivo mitochondrial ATP production in patients with Friedreich's ataxia. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96: 11492-5.
57. Thierbach R, Drewes G, Fusser M, Voigt A. The Friedreich's ataxia protein frataxin modulates DNA base excision repair in prokaryotes and mammals. *Biochem J* 2010;432:165-72.
58. Friedreich N. Über Ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen. *Virchows Arch Pathol Anat* 1863;26:391-419, 433-59.
59. Ribai P, Pousset F, Tanguy ML, Rivaud-Pechoux S, Le Ber I, Gasparini F et al. Neurological, cardiological and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia during long-term follow-up. *Arch Neurol* 2007;64:558-64.
60. Folker JE, Murdoch BE, Cahill LM, Delatycki MB, Corben LA, Vogel AP. Kinematic analysis of ligular movements during consonant productions in dysarthric speakers with Friedreich's ataxia: A case-by-case analysis. *Clin Linguist Phon* 2011;25: 66-79.
61. Ciancarelli I, Cofini V, Carolei A. Evaluation of neuropsychological functions in patients with Friedreich ataxia before and after cognitive therapy. *Funct Neurol* 2010;25:81-5.
62. Carroll WM, Kriss A, Baraitser M, Barrett G, Halliday AM. The incidence and nature of visual pathway involvement in Friedreich's ataxia. A clinical

- cal and visual evoked potential study of 22 patients. *Brain* 1980;103:413-34.
63. Givre SJ, Wall M, Kardon RH. Visual loss and recovery in a patient with Friedreich ataxia. *J Neuroophthalmol* 2000;20:229-33.
64. Moschner C, Perlman S, Baloh RW. Comparison of oculomotor findings in the progressive ataxia syndromes. *Brain* 1994;117:15-25.
65. Fortuna F, Barboni P, Liguori R, Valentino ML, Savini G, Gellera C et al. Visual system involvement in patients with Friedreich's ataxia. *Brain* 2009;132:116-23.
66. La Pean A, Jeffries N, Grow C, Ravina B, Di Prospero NA. Predictors of progression in patients with Friedreich ataxia. *Mov Disord* 2008;23:2026-32.
67. Hsu DT. Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:35-8.
68. Kipps A, Alexander M, Colan SD, Gauvreau K, Smoot L, Crawford L et al. The longitudinal course of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia during childhood. *Pediatr Cardiol* 2009;30:306-10.
69. Finocchiaro G, Baio G, Micossi P, Pozza G, di Donato S. Glucose metabolism alterations in Friedreich's ataxia. *Neurology* 1988;38:1292-6.
70. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, Dürr A, Giunti P, Mariotti C et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol* 2009;5:222-34.
71. Subramony SH, May W, Lynch D, Gomez C, Fischbeck K, Hallett M et al. Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology* 2005;64:1261-2.
72. Lynch DR, Farmer JM, Tsou AY, Perlman S, Subramony SH, Gomez CM et al. Measuring Friedreich ataxia. Complementary features of examination and performance measures. *Neurology* 2006;66:1711-6.
73. Friedman LS, Farmer JM, Perlman S, Wilmot G, Gomez CM, Bushara KO et al. Measuring the rate of progression in Friedreich ataxia: implications for clinical trial design. *Mov Disord* 2010;25:426-32.
74. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C et al. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). Development and validation of a new ataxia scale. *Neurology* 2006;66:1717-20.
75. Voncken M, Ioannou P, Delatycki MB. Friedreich ataxia – update on pathogenesis and possible therapies. *Neurogenetics* 2004;5:1-8.
76. Mancuso M, Orsucci D, Choub A, Siciliano G. Current and emerging treatment options in the management of Friedreich ataxia. *Neuropsych Dis Treatm* 2010;6:491-9.
77. Lodi R, Hart PE, Rajagopalan B, Taylor DJ, Crilley JG, Bradley JL et al. Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol* 2001;49:590-6.
78. Jauslin ML, Meier T, Smith RA, Murphy MP. Mitochondria-targeted antioxidants protect Friedreich ataxia fibroblasts from endogenous oxidative stress more effectively than untargeted antioxidants. *FASEB J* 2003;17:1972-4.
79. Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Pandolfo M. Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD007791.
80. Pandolfo M. Drug insight: antioxidant therapy in inherited ataxias. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:86-96.
81. Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, Bradley JL, Crilley JG, Turner C et al. Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia. Four-year follow-up. *Arch Neurol* 2005;62:621-6.
82. Cooper JM, Schapira AH. Friedreich's ataxia: coenzyme Q10 and vitamin E therapy. *Mitochondrion* 2007;7 Suppl:S127-S135.
83. Cooper JM, Korlipara LV, Hart PE, Bradley JL, Schapira AH. Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy. *Eur J Neurol* 2008;15:1371-9.
84. Meier T, Buyse G. Idebenone: an emerging therapy for Friedreich ataxia. *J Neurol* 2009;256 (Suppl 1):25-30.
85. Bodmer M, Vankan P, Dreier M, Kutz KW, Drewe J. Pharmacokinetics and metabolism of idebenone in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:493-501.
86. Becker C, Bray-French K, Drewe J. Pharmacokinetic evaluation of idebenone. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6:1437-44.
87. Artuch R, Colome C, Vilaseca MA, Aracil A, Pineda M. Monitoring of idebenone treatment in patients with Friedreich's ataxia by high-pressure liquid chromatography with electrochemical detection. *J Neurosci Method* 2002;115:63-6.
88. Rustin P, von Kleist-Retzow JC, Chantrel-Groussard K, Sidi D, Munnich A, Rotig A. Effect on idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: A preliminary study. *Lancet* 1999;354:477-9.
89. Rustin P, Rotig A, Munnich A, Sidi D. Heart hypertrophy and function are improved by idebenone in Friedreich's ataxia. *Free Radic Res* 2002;36:467-9.
90. Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Munnich A, Rötig A, Rustin P. Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart* 2002;87:346-9.
91. Artuch R, Aracil A, Mas A, Colomé C, Rissech M, Monrós E, Pineda M. Friedreich's ataxia: idebenone treatment in early stage patients. *Neuropediatrics* 2002;33:190-3.
92. Buyse G, Mertens L, Di Salvo G, Matthijs I, Weidemann F, Eyskens B et al. Idebenone treatment in Friedreich's ataxia: neurological, cardiac, and biochemical monitoring. *Neurology* 2003;60:1679-81.
93. Mariotti C, Solari A, Torta D, Marano L, Fiorentini C, Di Donato S. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1676-9.
94. Seznec H, Simon D, Monassier L, Criqui-Filipe P, Gansmuller A, Rustin P et al. Idebenone delays the onset of cardiac functional alteration without correction of Fe-S enzymes deficit in a mouse model for Friedreich ataxia. *Hum Mol Genet* 2004;13:1017-24.
95. Cochemé HM, Kelso GF, James AM, Ross MF, Trnka J, Mahendiran T et al. Mitochondrial targeting of quinones: therapeutic implications. *Mitochondrion* 2007;7 Suppl:S94-S102.
96. Di Prospero NA, Sumner CJ, Penzak SR, Ravina B, Fischbeck KH, Taylor JP. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose idebenone in patients with Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2007;64:803-8.
97. Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:878-86.
98. Pineda M, Arpa J, Montero R, Aracil A, Domínguez F, Galván M et al. Idebenone treatment in paediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:470-5.
99. Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2010;67:941-7.
100. Packer L, Weber SU, Rimbach G. Molecular aspects of alpha-tocotrienol antioxidant action and cell signalling. *J Nutr* 2001;131:S396-73.
101. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med* 2007;43:4-15.
102. Brigelius-Flohe R. Vitamin E: the shrew waiting to be tamed. *Free Radic Biol Med* 2009;46:543-54.
103. Richardson DR. Friedreich's ataxia: iron chelators that target the mitochondrion as a therapeutic strategy? *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:235-45.
104. Goncalves S, Paupe V, Dassa EP, Rustin P. Deferiprone targets aconitase: implication for Friedreich's ataxia treatment. *BMC Neurol* 2008;8:20.
105. Kakhlon O, Manning H, Breuer W, Melamed-Book N, Lu C, Cortopassi G et al. Cell functions impaired by frataxin deficiency are restored by drug-mediated iron relocation. *Blood* 2008;112:5219-27.
106. Kontoghiorghes GJ, Efstathiou A, Kleanthous M, Michaelides Y, Kolnagou A. Risk/benefit assessment, advantages over other drugs and targeting methods in the use of deferiprone as a pharmaceutical antioxidant in iron loading and non iron loading conditions. *Hemoglobin* 2009;33:386-97.
107. Velasco-Sánchez D, Aracil A, Montero R, Mas A, Jiménez L, O'Callaghan M et al. Combined therapy with idebenone and deferiprone in patients with Friedreich ataxia. *Cerebellum* 2011;10:1-8.
108. Acquaviva F, Castaldo I, Filla A, Giacchetti M, Marmolino D, Monticelli A et al. Recombinant human erythropoietin increases frataxin protein expression without increasing mRNA expression. *Cerebellum* 2008;7:360-5.
109. Sturm B, Stupphann D, Kaun C, Boesch S, Schranzhofer M, Wojta J et al. Recombinant human erythropoietin: effects on frataxin expression in vitro. *Eur J Clin Invest* 2005;35:711-7.
110. Siren AL, Fasshauer T, Bartels C, Ehrenreich H. Therapeutic potential of erythropoietin and its structural or functional variants in the nervous system. *Neurotherapeutics* 2009;6:108-27.
111. Boesch S, Sturm B, Hering S, Goldenberg H, Poewe W, Scheiber-Mojdehkar B. Friedreich's ataxia: clinical pilot trial with recombinant human erythropoietin. *Ann Neurol* 2007;62:521-4.
112. Boesch S, Sturm B, Hering S, Scheiber-Mojdehkar B, Steinkellner H, Goldenberg H, Poewe W. Neurological effects of recombinant human erythropoietin in Friedreich's ataxia: a clinical pilot trial. *Mov Disord* 2008;23:1940-4.
113. Boesch S, Sturm B, Nachbauer W. Review: Friedreich ataxia and erythropoietin. *Open Drug Disc J* 2010;2:18-24.
114. Schöls L, Zange J, Abele M, Schillings M, Skipka G, Kuntz-Hehner S et al. L-carnitine and creatine in Friedreich's ataxia. A randomized, placebo-controlled crossover trial. *J Neural Transm* 2005;112:789-96.
115. Marmolino D, Acquaviva F. Friedreich's ataxia: from the (GAA)_n repeat mediated silencing to new promising molecules for therapy. *Cerebellum* 2009;8:245-59.
116. Hebert MD. Targeting the gene in Friedreich ataxia. *Biochimie* 2008;90:1131-9.
117. Fleming J, Spinoulas A, Zheng M, Cunningham SC, Ginn SL, McQuilty RC et al. Partial correction of sensitivity to oxidant stress in Friedreich ataxia patient fibroblasts by frataxinencoding adeno-associated virus and lentivirus vectors. *Hum Gene Ther* 2005;16:947-56.
118. Gomez-Sebastian S, Gimenez-Cassina A, Diaz-Nido J, Lim F, Wade-Martins R. Infectious delivery and expression of a 135 kb human FRDA genomic DNA locus complements Friedreich's ataxia deficiency in human cells. *Mol Ther* 2007;15:248-54.
119. Lim F, Palomo GM, Mauritz C, Gimenez-Cassina A, Illana B, Wandosell F et al. Functional recovery

ery in a Friedreich's ataxia mouse model by frataxin gene transfer using an HSV-1 amplicon vector. Mol Ther 2007;15:1072-8.

120. Burnett R, Melander C, Puckett JW, Son LS, Wells RD, Dervan PB, Gottesfeld JM. DNA sequence-specific polyamides alleviate transcription inhibition associated with long GAA. TTC repeats in Friedreich's ataxia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:11497-502.

121. Grant L, Sun J, Xu H, Subramony SH, Chaires JB, Hebert MD. Rational selection of small molecules that increase transcription through the GAA repeats found in Friedreich's ataxia. FEBS Lett. 2006;580:399-405.

122. Herman D, Jenssen K, Burnett R, Soragni E, Perlman SL, Gottesfeld JM. Histone deacetylase inhibitors reverse gene silencing in Friedreich's ataxia. Nat Chem Biol 2006;2:551-8.

123. Sarsero JP, Li L, Warden H, Sitte K, Williamson R, Ioannou PA. Upregulation of expression from the FRDA genomic locus for the therapy of Friedreich ataxia. J Gene Med 2003;5:72-81.

124. Xu C, Soragni E, Chou CJ, Herman D, Plasaterer HL, Rusche JR, Gottesfeld JM. Chemical probes identify a role for histone deacetylase 3 in Friedreich's ataxia gene silencing. Chem Biol 2009;16:980-9.

125. Rai M, Soragni E, Jenssen K, Burnett R, Herman D, Coppola G et al. HDAC inhibitors correct frataxin deficiency in a Friedreich ataxia mouse model. PLoS One. 2008;3:e1958.

126. Gonzalez-Cabo P, Ros S, Palau F. Flavin adenine dinucleotide rescues the phenotype of frataxin deficiency. PLoS One. 2010;5:e8872.

127. Trouillas P, Serratrice G, Laplane D, Rascol A, Augustin P, Barroche G et al. Levorotatory form of 5-hydroxytryptophan in Friedreich's ataxia. Results of a double-blind drug-placebo cooperative study. Arch Neurol 1995;52:456-60.

128. Ristori G, Romano S, Visconti A, Cannoni S, Spadaro M, Frontali M et al. Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Neurology 2010;74:839-45.

129. Ilg W, Synofzik M, Brotz D, Burkard S, Giese MA, Schols L. Intensive coordinative training im-

proves motor performance in degenerative cerebellar disease. Neurology 2009;73:1823-30.

130. Maring JR, Croarkin E. Presentation and progression of Friedreich ataxia and implications for physical therapist examination. Phys Ther 2007;87:1687-96.

131. Fillyaw MJ, Ades PA. Endurance exercise training in Friedreich ataxia. Arch Phys Med Rehabil 1989;70:786-8.

132. Goulipian C, Bensoussan L, Viton JM, Milhe-De Bovis V, Ramon J, Delarque A. Orthopedic shoes improve gait in Friedreich's ataxia: a clinical and quantified case study. Eur J Phys Rehabil Med 2008;44:93-8.

133. Delatycki MB, Holian A, Corben L, Rawicki HB, Blackburn C, Hoare B et al. Surgery for equinovarus deformity in Friedreich's ataxia improves mobility and independence. Clin Orthop Relat Res 2005;430:138-41.

135. White VB, Leib JR, Farmer JM, Biesecker BB. Exploration of transitional life events in individuals with Friedreich ataxia. Implications for genetic counseling. Behav Brain Funct 2010;6:65.

Summary

FRIEDREICH'S ATAXIA

M. Čačić Hribljan, M. Jurin

Friedreich's ataxia (FRDA) is the most common autosomal recessive ataxia. This neurodegenerative disease is caused by expansion of a GAA triplet repeat located within the first intron of the frataxin gene on chromosome 9q13. There is clear correlation between the size of expanded repeat and severity of the phenotype. Clinically, FRDA is characterized by early-onset progressive gait and limb ataxia, dysarthria, loss of vibration and proprioceptive sense, areflexia, abnormal eye movements and extensor plantar response. Cardiomyopathy, diabetes, scoliosis and pes cavus are other common systemic complications. Frataxin is a mitochondrial protein that plays a role in iron homeostasis and deficiency of frataxin results in mitochondrial iron accumulation, defects in specific mitochondrial enzymes and oxidative damage. Therefore, FRDA treatment options have been mostly directed at antioxidant protection against mitochondrial damage. Available evidence seem to suggest that patients with FRDA should be treated with idebenone because it may reduce cardiac hypertrophy and at higher doses also improves neurologic function, although large controlled clinical trials are still needed. Alternatively, gene-based strategies for the treatment of FRDA may involve development of small molecules increasing frataxin gene transcription.

Descriptors: FRIEDREICH ATAXIA

Primljeno/Received: 5. 11. 2010.

Prihvaćeno/Accepted: 9. 12. 2010.