



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació

Treball Final de Grau

Grau de Farmàcia

**ASSAIGS CLÍNICS I REVISIÓ FARMACOLÒGICA
DE L'ATÀXIA DE FRIEDREICH**

NÚRIA BAIGES BEGUER

Àmbit principal: Farmacologia i Terapèutica

Àmbits secundaris: Fisiologia i Fisiopatologia, Bioquímica i Biologia Molecular

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

Universitat de Barcelona

Barcelona, juny 2024





Aquesta obra està subjecta a una llicència [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ABREVIATURES

AAV: Adeno-associated virus

ADN: Àcid desoxiribonucleic

AF: Atàxia de Friedreich

ARN: Àcid ribonucleic

DMF: Dimethyl fumarate

EMA: European Medical Agency

FDA: Food and Drug Administration

mFARS: modified Friedreich Ataxia Rating Scale

Nrf2: Nuclear receptor factor 2

ODS: Objectius de Desenvolupament Sostenible

PPAR γ : Peroxisome Proliferator-Activator Receptor γ

SARA: Scale for the assessment and rating of ataxia

RESUM

L'Atàxia de Friedreich és una malaltia neurodegenerativa minoritària, causada per una mutació d'expansió de triplets en el gen que codifica la frataxina. Tot i que encara no es coneix la funció exacta de la frataxina, se sap que està relacionada amb l'homeòstasi del ferro, l'estrès oxidatiu, i el funcionament mitocondrial. El dèficit d'aquesta proteïna degut a l'expansió de triplets provoca atàxia, neurodegeneració, mal funcionament mitocondrial, problemes cardíacs, debilitat muscular i altres símptomes que la severitat depèn de cada malalt, com la diabetis, escoliosi, disàrtria, etc. Els últims 20 anys ha anat creixent la recerca en aquesta malaltia i el nombre d'assaigs clínics, fins a l'autorització del primer tractament l'any 2023, el Skyclarys®. Aquest treball fa una anàlisi dels assaigs clínics actius en l'actualitat, relacionant-los amb les dianes terapèutiques definides pels mecanismes d'acció dels diferents fàrmacs. En el treball s'analitzen tretze fàrmacs, incloent-hi el fàrmac recentment aprovat, i es fa una breu referència a la recerca preclínica que encara no ha estat provada en persones, fixant-me especialment en aquelles recerques en teràpies avançades, ja que són prometedores per les malalties d'origen genètic.

Paraules clau: Atàxia de Friedreich, frataxina, neurodegeneració, estrès oxidatiu, assaig clínic, recerca preclínica

ABSTRACT

Friedreich's Ataxia is a rare neurodegenerative disease caused by a triplet expansion mutation in the gene encoding frataxin. Although the exact function of frataxin is not yet known, it is known to be involved in iron homeostasis, oxidative stress, and mitochondrial function. Deficiency of this protein due to triplet expansion causes ataxia, neurodegeneration, mitochondrial malfunction, heart problems, muscle weakness and other symptoms, the severity of which depends on the individual patient, such as diabetes, scoliosis, dysarthria, etc. Over the last 20 years, research into this disease has been growing and the number of clinical trials has increased, until the first treatment is authorised in 2023, Skyclarys®. This paper analyses the clinical trials currently active, relating them to the therapeutic targets defined by the mechanisms of action of the different drugs. Thirteen drugs are analysed, including the recently approved drug, and a brief reference is made to preclinical research that has not yet been tested in humans, focusing especially on research into advanced therapies, as these are promising for diseases of genetic origin.

Key words: Friedreich Ataxia, frataxin, neurodegeneration, oxidative stress, clinical trial, preclinical research

INTEGRACIÓ D'ÀMBITS

L'àmbit principal d'aquest treball és Farmacologia i Terapèutica, ja que tracta de l'Atàxia de Friedreich, una malaltia neurodegenerativa minoritària, i es basa especialment en el seu tractament farmacològic i en el desenvolupament de nous fàrmacs que estan encara en un estadi de recerca clínica, explicant els assaigs clínics existents actualment per la malaltia.

Pel que fa als àmbits secundaris, aquest treball està integrat en l'àmbit de la Fisiologia i Fisiopatologia, perquè s'explica com afecta la malaltia al funcionament del cos i quina simptomatologia causa. Per últim, també s'integra en l'àmbit de Bioquímica i Biologia Molecular atès que hi ha un dèficit d'una proteïna, la frataxina, degut a problemes transcripcionals, i és el que causa la patologia i s'identifiquen les dianes terapèutiques com els punts clau per al desenvolupament de teràpies.

OBJECTIUS DE DESENVOLUPAMENT SOSTENIBLE (ODS)

Els Objectius de Desenvolupament Sostenible (ODS) es van adoptar l'any 2015 per les Nacions Unides, per tal aconseguir un futur sostenible per tothom.

En aquest treball es mostra una revisió farmacològica de les teràpies existents actualment, així com dels assaigs clínics i la recerca preclínica que s'està portant a terme en l'actualitat per a l'Atàxia de Friedreich. Per aquesta raó, es veu representat el tercer ODS, "Salut i benestar". Aquest ODS vetlla per la qualitat de vida de les persones i pretén assegurar la salut a tota la població, reduir la mortalitat, aconseguir la cobertura sanitària universal i, en especial, promoure la recerca i desenvolupament de medicaments i facilitar l'accés d'aquests.

També el podem incloure dins l'ODS número 9, "Indústria, innovació i infraestructures", i en concret pel que fa a la importància d'augmentar la investigació científica, fomentant la innovació.

Finalment, aquest treball també està relacionat amb l'ODS número 10, relatiu a "Reducció de les desigualtats". La recerca i desenvolupament de fàrmacs en malalties minoritàries i degeneratives és un factor clau per tal d'aconseguir reduir les desigualtats que es troben les persones amb discapacitat.

ÍNDEX

1.	INTRODUCCIÓ	1
1.1.	Història.....	1
1.2.	Etiologia	3
1.3.	Patogènia i fisiopatologia.....	4
1.4.	Manifestacions clíniques	5
1.5.	Tractaments farmacològics actuals.....	7
a.	Medicaments aprovats	7
b.	Ús compassiu	8
2.	OBJECTIUS.....	9
3.	MATERIALS I MÈTODES	10
4.	RESULTATS.....	12
4.1.	Desenvolupament dels tractaments.....	12
4.2.	Definició de les dianes terapèutiques	13
4.3.	Assaigs clínics per l'AF	16
a.	Omaveloxolona, Skylarys® (Reata Pharmaceuticals)	17
b.	Leriglitazona, MIN-102 (Minoryx Therapeutics).....	18
c.	DT-216 (Design Therapeutics).....	19
d.	Etravirina (IRCCS Eugenio Medea)	19
e.	Fumarat de dimetil (Federico II University)	20
f.	LX2006 (Lexeo Therapeutics)	21
g.	AAVrh10hFXN (Weill Medical College of Cornell University)	21
h.	Nomlabofusp, CTI-1601 (Larimar Therapeutics)	22
i.	NAD+ and exercise (Children's Hospital of Philadelphia)	23
j.	Artesunate (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale)	23
k.	Elamipretide (Stealth BioTherapeutics)	24
l.	MIB-626 (Metro Biotech International).....	24
m.	Vatiquinone (PTC Therapeutics)	24
4.4.	Recerca preclínica	25
5.	DISCUSSIÓ	27
6.	CONCLUSIONS.....	29
7.	BIBLIOGRAFIA	30

ÍNDEX DE FIGURES

Figura 1: Medul·la espinal i cos cerebral en l'AF.....	2
Figura 2: Herència autosòmica recessiva.....	3
Figura 3: Electrocardiograma i ecografia en una persona diagnosticada d'AF.....	6
Figura 4: Progressió de l'escoliosi en una persona diagnosticada d'AF.....	6
Figura 5: Peus cavus en una persona diagnosticada d'AF	6
Figura 6: Diagrama de flux	11
Figura 7: Articles científics i assaigs clínics de l'AF	12
Figura 8: Estratègies terapèutiques per l'AF als diferents nivells	13
Figura 9: Representació gràfica dels resultats sobre l'objectiu primari al MOXIe	17
Figura 10: Augment de l'expressió de FXN en pacients tractats amb DMF.....	20
Figura 11: Resultats assaig clínic fase 2	22

ÍNDEX DE TAULES

Taula 1: Relació de fàrmacs que han participat en assaigs clínics en l'AF	16
---	----

1. INTRODUCCIÓ

L'Atàxia de Friedreich (AF) és una malaltia genètica neurodegenerativa que causa atàxia espinocerebel·lar. Les persones amb aquesta malaltia desenvolupen problemes en la coordinació muscular (atàxia) que, al ser progressiva, van empitjorant amb el temps.

Altres símptomes inclouen debilitat i descoordinació muscular, pèrdua d'equilibri, pèrdua de la sensibilitat a cames i braços, espasticitat muscular, problemes de parla (disàrtria), pèrdua d'audició i problemes visuals (nistagme). També causa problemes cardíacs anomenats miocardiopatia hipertròfica, que poden comprometre la vida de la persona. Altres afectacions comunes són la diabetis o una curvatura de la columna vertebral (escoliosi).

En la presentació més freqüent els símptomes comencen a aparèixer entre els 5 i els 15 anys, sent els primers la pèrdua de coordinació i d'equilibri. En un 25% dels individus amb AF, la malaltia apareix a partir dels 25 anys i es pot presentar amb els reflexes tendinosos conservats. (1)(2)

S'estima una prevalença en la població caucàsica de 1/20000 a 1/50000.(3) Es tracta d'una patologia hereditària autosòmica recessiva, la qual cosa significa que els afectats han de tenir les dues còpies del gen defectuós, i que els progenitors n'han de ser portadors. (4)

L'AF està causada per un gen defectuós, que provoca el dèficit d'una proteïna cel·lular bàsica, la frataxina. Aquesta proteïna és essencial pel bon funcionament mitocondrial i la producció d'energia. El dèficit de frataxina provoca tot un ventall d'alteracions com poden ser l'estrès oxidatiu, la desregulació de l'homeòstasi del ferro, la mort neuronal, etc., cosa que condueix a què alguns músculs perdin la seva funcionalitat. (5,6)

1.1. Història

Aquesta malaltia va ser descoberta pel doctor alemany Nikolaus Friedreich, qui en va parlar per primer cop en uns articles publicats entre 1863 i 1877. (7) En aquests articles estava definint una nova malaltia hereditària de la columna vertebral, associada a una degeneració grassa del cor.

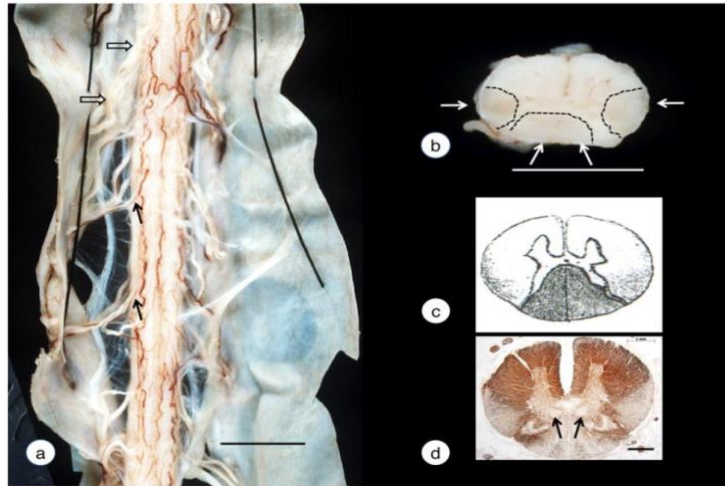


Figura 1: Medul·la espinal i cos cerebral en l'AF. (8)

Friedreich (8) va observar lesions a la medul·la espinal, al fascicle anterolateral i als tractes corticoespinal i espinocerebel·lar dorsal. Va descriure aquesta troballa com aprimament axonal. Va definir també l'anomalia cardíaca, la qual es coneix actualment com cardiomiopatia hipertròfica.

Al 1976, Geoffroy (9) va establir set símptomes obligatoris pel diagnòstic: atàxia en la marxa, atàxia progressiva, disàrtria, deteriorament de la propiocepció i la sensibilitat als membres inferiors, debilitat muscular, manca de reflexos als tendons dels membres inferiors. També va estimar quatre signes clínics que, encara que es consideren secundaris pel diagnòstic, són molt probables. Aquests són el reflex plantar extensor (reflex de Babinski), els peus cavus (deformació dels peus), escoliosi i cardiomiopatia.

Comprovada la dificultat d'aquest diagnòstic en infants, al 1981 Anita Harding (10) va proposar un nou criteri diagnòstic: simptomatologia abans dels 25 anys, atàxia progressiva de les extremitats i la marxa, així com l'absència de reflexes tendinosos als genolls i turmells. La disàrtria i el reflex plantar extensor van ser criteris considerats secundaris pel diagnòstic. L'escoliosi i la cardiopatia també van ser considerats secundaris, encara que molt probables. D'altra banda, la diabetis només va ser trobada en un 10% de la població estudiada amb la malaltia.

El 1996 es mapeja el gen i es descriu la mutació, fet que va permetre determinar la causa de la malaltia. El gen, X25 (ara FXN), va ser localitzat en una regió del cromosoma 9q13. Aquest gen codifica una proteïna de 210 aminoàcids, la frataxina. Van trobar que la

majoria de persones amb aquesta patologia eren homozigots per tenir el triplet GAA expandit en el primer intró d'ambdues còpies del gen. (11)

1.2. Etiologia

Es tracta d'una malaltia hereditària autosòmica i recessiva. Com és recessiva els dos al·lels d'aquest gen han de tenir alguna mutació i poden haver-hi variacions en funció del gen que s'hereta de cada progenitor. Per tant, els dos progenitors d'una persona amb AF han de tenir almenys un al·lel amb la mutació (portadors). (12)

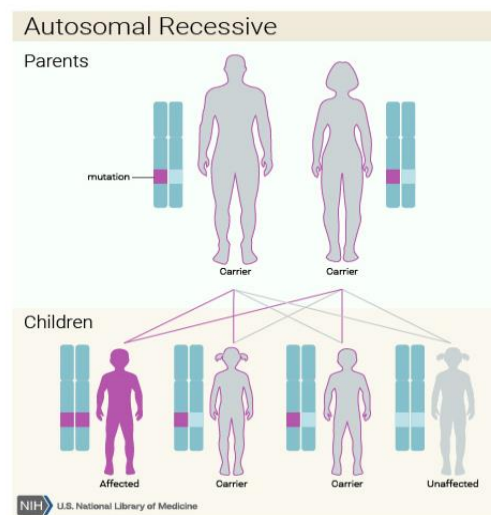


Figura 2: Herència autosòmica recessiva. (4)

La progressió i evolució de la malaltia s'ha relacionat amb la llargada de l'expansió del tri-nucleòtid GAA en cada fragment del gen. Concretament, l'al·lel que conté el fragment més curt de l'expansió de triplets (GAA1) prediu l'evolució, pronòstic i fenotip de la malaltia. Aquest al·lel és el responsable del 40% de variabilitat en l'edat d'inici de la simptomatologia i la seva progressió, mentre que l'al·lel que conté el fragment llarg (GAA2) ho és del 10%.

La mutació més comuna causant de l'AF, en un 96% dels casos, és l'expansió del triplet de nucleòtids GAA en el primer intró del gen FXN. El 4% restant són individus heterozigots per l'expansió en un dels dos al·lels, però tenen una mutació diferent en l'altre. La severitat de la malaltia vindrà definida pel nombre de repeticions d'aquest triplet, entre 100 i 1500. (1) (13) (14)

Es proposa que el dèficit transcripcional de frataxina és degut a la deficient elongació d'aquesta seqüència gènica i l'estructura adquirida per l'ADN, formant estructures anomenades R-loop. També es va veure que la regió inicial de transcripció és inaccessible pel nucleosoma alterat. Tot això condueix a una deficiència severa d'aquesta proteïna mitocondrial en les cèl·lules i els teixits. (4)

Es va observar que l'expansió de la repetició de triplets ocasiona un silenci epigenètic. També que aquesta expansió serveix com a font de l'heterocromatina HP-1, que té una funció en silenciar el gen. (15) Altres autors han detectat nivells reduïts de la serina-5-fosforilasa RNAPII propera al promotor de FXN a les línies cel·lulars. (16)

Per tant, totes aquestes troballes demostren l'existència d'un silenciament transcripcional en la proteïna codificada per aquest gen, la frataxina, que causa l'AF.

1.3. Patogènia i fisiopatologia

La frataxina és la proteïna transcrita pel gen FXN en condicions normals, que en el cas de l'AF els seus nivells estan disminuïts. Aquesta proteïna mitocondrial té una funció essencial en la producció d'energia per la cèl·lula. Es troba en cèl·lules de tot el cos, amb major incidència en les cardíques, de la medul·la espinal, hepàtiques, pancreàtiques i del múscul esquelètic. (6)

Tot i que la seva funció específica es desconeix, sembla que la frataxina té un paper clau en la formació clústers Ferro-Sofre. Aquests són cofactors que participen en nombroses vies cel·lulars, com la respiració mitocondrial, el metabolisme del ferro i el metabolisme dels àcids nucleics. Per aquests motius, el seu dèficit causa menor producció d'ATP mitocondrial, defectes en la producció del grup hemo i major estrès oxidatiu. (5)

L'AF afecta en el sistema nerviós central i perifèric, concretament en seccions del cerebel i la medul·la espinal encarregades de controlar el moviment voluntari. La lesió més important en clínica es troba en el nucli dentat, mostrant una pèrdua de neurones. Un altre tipus de neurones del nucli dentat, que contenen glutamat decarboxilasa, mantenen la seva supervivència.

Una anomalia característica en el nucli dentat en l'AF és la seva aparença grumosa, causada per la degeneració. La patogènesi d'aquesta aparició de grumolls no es coneix

del cert, però es creu que pot estar relacionada al dèficit de receptors GABAèrgics en el nucli dentat.

En radiografies estructurals de cervell i medul·la espinal es pot observar un aprimament del cordó cervical, atròfia cerebel·lar moderada i atròfia cerebral lleu. Depenent de l'estadi evolutiu en què es trobi una persona amb AF, aquest aprimament o atròfia serà més o menys sever. (17)(18)(19)

1.4. Manifestacions clíniques

La fisiopatologia que causa el dèficit de frataxina, amb major o menor incidència depenent de l'afectació de cada individu, es tradueix en els següents símptomes:

- Pèrdua d'equilibri
- Falta de coordinació en membres inferiors i superiors
- Debilitat muscular i espasticitat
- Pèrdua de sensibilitat en membres superiors i inferiors
- Disàrtria i disfàgia
- Fatiga
- Nistagme i moviments oculars quadràtics
- Defectes en el tracte urinari inferior, com ara urgència, incontinència o retenció urinària
- Escoliosi
- Peus cavus
- Cardiomiopatia hipertròfica i anomalies en l'ona T de l'electrocardiograma
- Diabetis mellitus
- Pèrdua visual
- Pèrdua auditiva

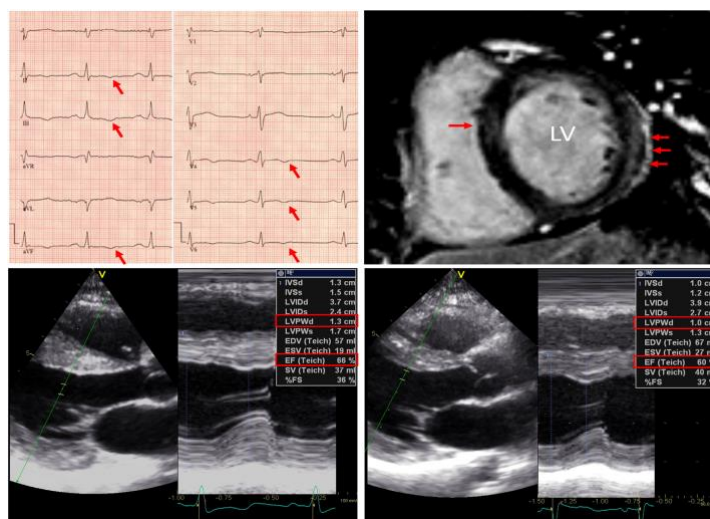


Figura 3: Electrocardiograma i ecografia en una persona diagnosticada d'AF (2)



Figura 4: Progressió de l'escoliosi en una persona diagnosticada d'AF (20)



Figura 5: Peus cavus en una persona diagnosticada d'AF (21)

Com l'AF és una malaltia degenerativa, tots aquests símptomes són progressius. Aquesta progressió depèn majoritàriament del nombre de triplets en la repetició i d'altres variants fenotípiques.(14) Per exemple, els individus diagnosticats en la infància acostumen a perdre la deambulació transcorreguts de 10 a 15 anys, aproximadament, de la presentació del primer símptoma. (22)

Aquestes variants fenotípiques es relacionen amb la llargada de la repetició del triplet en els dos al·lels, però té major rellevància en la simptomatologia l'al·lel que conté el fragment més curt de l'expansió del triplet (GAA1). La llargada de l'expansió en aquest al·lel GAA1 també és representativa de l'edat d'inici de presentació dels símptomes. (23)

Les persones amb un inici tardà de la simptomatologia tenen l'expansió del triplet en l'al·lel GAA1 de menor llargada. Aquesta longitud també determinarà la tipologia de l'atàxia en l'inici tardà de la malaltia, amb més o menys espasticitat. (24)

1.5. Tractaments farmacològics actuals

Actualment, gran part de la farmacologia per tractar l'AF encara està en investigació, tot i que podem trobar fàrmacs per tractar simptomatologies específiques, com ara la insuficiència cardíaca, la incontinença i urgència urinària, o l'espasticitat muscular.

Per la insuficiència cardíaca s'utilitzen els medicaments típics per aquesta patologia. Són els diürètics de la nansa, els diürètics estalviadors de potassi antagonistes de l'aldosterona, els beta-bloquejants o altres fàrmacs utilitzats específicament per la malaltia cardiovascular.(25)

Alguns anticolinèrgics com la solifenacina o antiespasmòdics urinaris s'utilitzen en la simptomatologia urinària. Per l'espasticitat muscular les opcions farmacològiques més adients són el baclofén oral o la toxina botulínica intramuscular.

Aquests fàrmacs amb indicacions diverses per tractar simptomatologies específiques no són objecte d'aquest treball.

a. Medicaments aprovats

El primer fàrmac aprovat per tractar l'AF és l'omaveloxolona, amb el nom comercial Skyclarys®. Va ser aprovat el 28 de Febrer de 2023 per la Food and Drug Administration (FDA). L'omaveloxolona és un triterpenoid semi-sintètic, actiu per via oral amb activitat antioxidant que ha estat desenvolupat per Reata Pharmaceuticals pel tractament de l'AF, en persones amb 16 anys o més. (26)

Recentment ha estat adquirit per Biogen, que és la companyia que porta a terme la seva comercialització.

L'Skyclarys® va ser aprovat mitjançant procediment centralitzat per l'Agència Europea del Medicament (EMA) el 9 de Febrer de 2024. Prèviament l'any 2018 havia estat declarat medicament orfe per l'EMA.(27)

En l'actualitat a l'Estat Espanyol està en procés d'avaluació i discussió sobre el finançament per part de les autoritats sanitàries.

b. Ús compassiu

Degut a la manca de cap tractament amb indicació específica per l'AF els darrers anys s'han utilitzat diferents fàrmacs fora indicació com ús compassiu. En la majoria dels casos es tracta de fàrmacs que han estat sota estudi clínic i que alguns clínics els han receptat com ús compassiu en acabar els assajos clínics.

Entre ells podem citar la idebenona, la deferiprona (Ferriprox®), IGF-1, Interferon- γ , eritropoietina, etc.

2. OBJECTIUS

L'objectiu general d'aquest treball ha estat fer una revisió farmacològica dels tractaments que trobem en l'actualitat per l'AF. També s'han considerat els estudis clínics i preclínics que s'estan fent recentment.

Els objectius específics són:

- 1- Descripció de la malaltia i antecedents històrics
- 2- Identificar les dianes terapèutiques on actuen els fàrmacs en l'AF
- 3- Revisar els assaigs clínics que hi ha en l'actualitat per l'AF
- 4- Revisar productes en investigació preclínica per l'AF
- 5- Identificar els tractaments farmacològics autoritzats per l'AF

3. MATERIALS I MÈTODES

Per la cerca de molta de la informació he utilitzat el Pubmed. Utilitzant els descriptors “AND” “OR” i “NOT” he accedit a molts articles científics sobre la descripció i història de l'AF, i també sobre alguns tractaments farmacològics ja registrats.

Per la cerca dels assaigs clínics he fet una cerca a la web clinicaltrials.gov (Data cerca 30/3/24). He utilitzat els següents descriptors: “Friedreich Ataxia, Friedreich’s Ataxia”. Fent una selecció dels assaigs clínics n’han sortit 86, en fase 1, 2 o 3. S’exclouen 27 assaigs que no són intervencions farmacològiques. Els 59 restants poden incloure assaigs en diferents fases del mateix fàrmac, en aquests casos tan sols tinc en compte un fàrmac en estudi, fixant-me en l’última fase de l’assaig, i obtenint un total de 32 fàrmacs en assaig.

També he fet una cerca dels assaigs clínics per l'AF a la web de l'EMA (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>), He utilitzat els següents descriptors: ((Friedreich Ataxia) OR (Friedreich's Ataxia)) data de la cerca 30/3/2024). Fent una selecció dels assaigs clínics n’han sortit 30, en fase 1, 2 o 3. S’exclouen 2, ja que no són sobre l'AF. Els 28 restants poden incloure assaigs en diferents fases del mateix fàrmac, en aquests casos tan sols tenim en compte un fàrmac en estudi, fixant-me en l’última fase de l’assaig, obtenint un total de 16 fàrmacs en assaig.

No obstant això, en molts casos el promotor de l’assaig registra simultàniament l’assaig als dos registres, de forma que podríem tenir dades duplicades. Eliminant aquestes duplicitats ens queden un total de 4 fàrmacs no duplicats. Aquests fàrmacs els sumo als 32 obtinguts anteriorment. Per tant en total tenim 36 fàrmacs diferents en assaigs clínics.

Per altra banda, fent cerques a Pubmed he localitzat un fàrmac en assaig clínic que no surt a cap registre, el fumarat de dimetil, però els autors, al treball científic, posen la referència al registre dels assaigs clínics a l'EMA (EudraCT number 2021-006274-23) (28)

Per tant, he inclòs també aquest assaig clínic i he considerat un total de 37 fàrmacs que en algun moment han participat en assaigs clínics per l'AF.

Dels 37 fàrmacs, de molts ja s'ha abandonat el seu desenvolupament. D'altres no es tenen notícies dels resultats o continuïtat des de fa anys. Per tal de centrar l'estudi en els desenvolupaments actius m'he basat en la informació proporcionada per Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA) (29). En total són 12 fàrmacs en assaig clínic (inclou també el fàrmac Skyclarys®) i alguns en preclínica que tracto separatament. He considerat també un fàrmac que està registrat al clinicaltrials.gov, però que no el considera FARA, i és un assaig recent fet a França, es tracta de l'artesunate. En total em centraré en 13 fàrmacs.

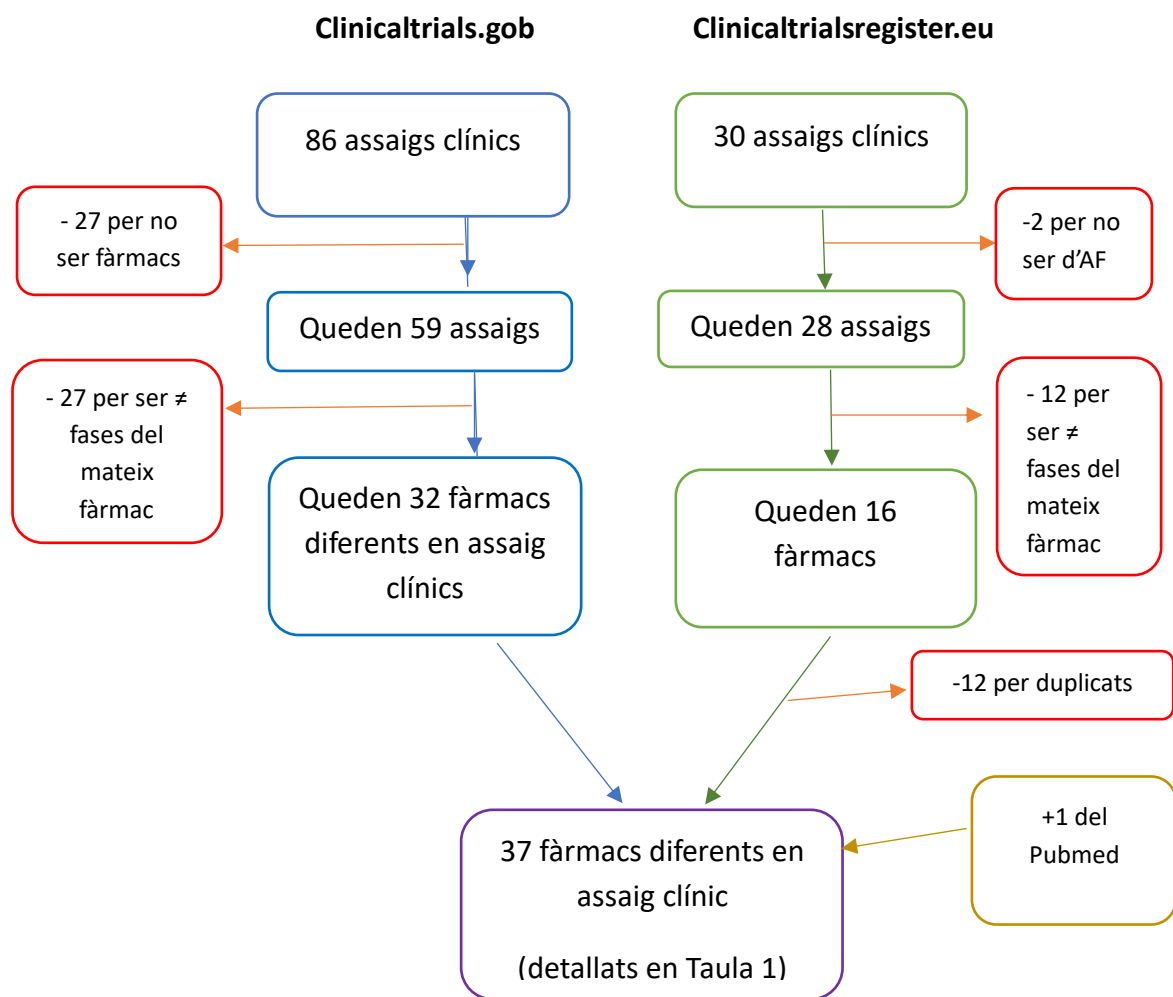


Figura 6: Diagrama de flux

En molts casos els resultats dels assaigs clínics no s'informen als registres però es publiquen a revistes científiques, Pubmed o a la web dels promotors de l'assaig.

4. RESULTATS

4.1. Desenvolupament dels tractaments

Des del descobriment del gen FXN al 1996 va augmentar l'esforç en recerca, aquest esforç es veu clarament en el nombre de treballs publicats sobre l'AF i en el nombre d'assaigs clínics.

La gràfica següent mostra el resultat de fer una cerca al pubmed de les publicacions sobre l'AF des de l'any 1950 fins al 2023 . Hem utilitzat els següents criteris:

“ Search query: (((friedreich ataxia) OR (friedreich's ataxia)) OR (frataxin)) OR (FXN)) OR (FRDA)” (www.pubmed.gov , data de la cerca 30/3/2024)

També mostrem els assaigs clínics sobre l'AF que estan registrats al clinicaltrials.gov des del 2001, any d'inici el registre. També hem consultat els registres d'assaig clínics de l'EMA (<https://euclinicaltrials.eu>, data de la cerca 30/3/2024) i els de l'AEMPS (Registro Español de Estudios Clínicos, <https://reec.aemps.es>, data de la cerca 30/3/2024).

En tots tres casos hem utilitzat els següents criteris: “Friedreich Ataxia, Friedreich's Ataxia”.

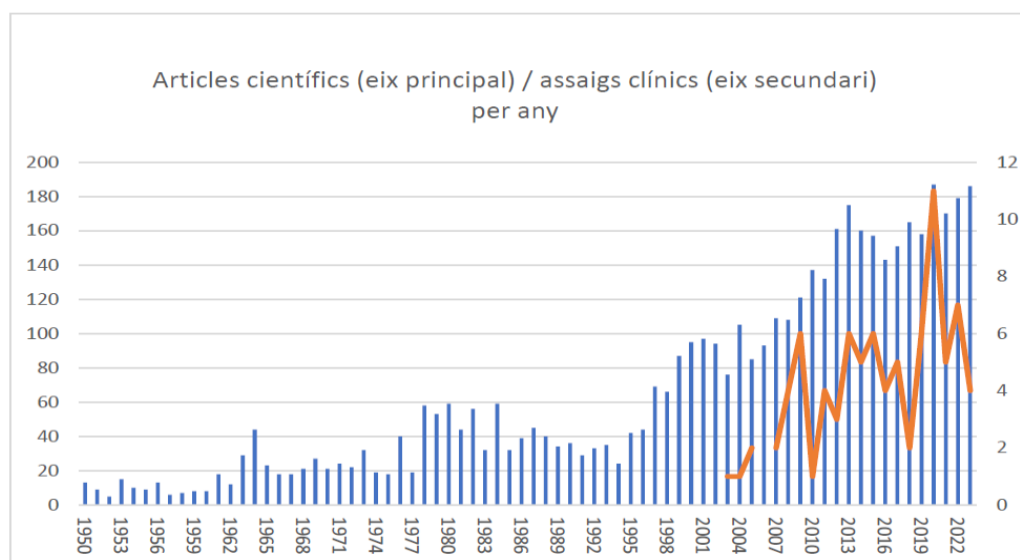


Figura 7: Articles científics i assaigs clínics de l'AF

Aquesta recerca ha permès tenir un millor coneixement de l'AF, tant de la història natural com dels diferents mecanismes implicats en la malaltia, fet que ha conduït a identificar diferents dianes terapèutiques. La recerca també ha estat encaminada a generar millors models cel·lulars i animals, biomarcadors i diferents escales emprades per avaluar canvis en la progressió de la malaltia. Això ha fet que s'hagin proposat diferents tractaments els quals han estat testats en diferents assaigs clínics i que ja han portat a l'aprovació d'un tractament.

4.2. Definició de les dianes terapèutiques

Com hem vist, la recerca de teràpies farmacològiques per trobar una cura per l'Atàxia de Friedreich està en creixement. És essencial la identificació de les dianes terapèutiques i la troballa de noves on podrien actuar diferents fàrmacs.

Per establir les diferents dianes terapèutiques m'he basat en l'esquema següent, tot i que en molts dels fàrmacs proposats ja s'ha abandonat el desenvolupament i hi ha noves propostes.

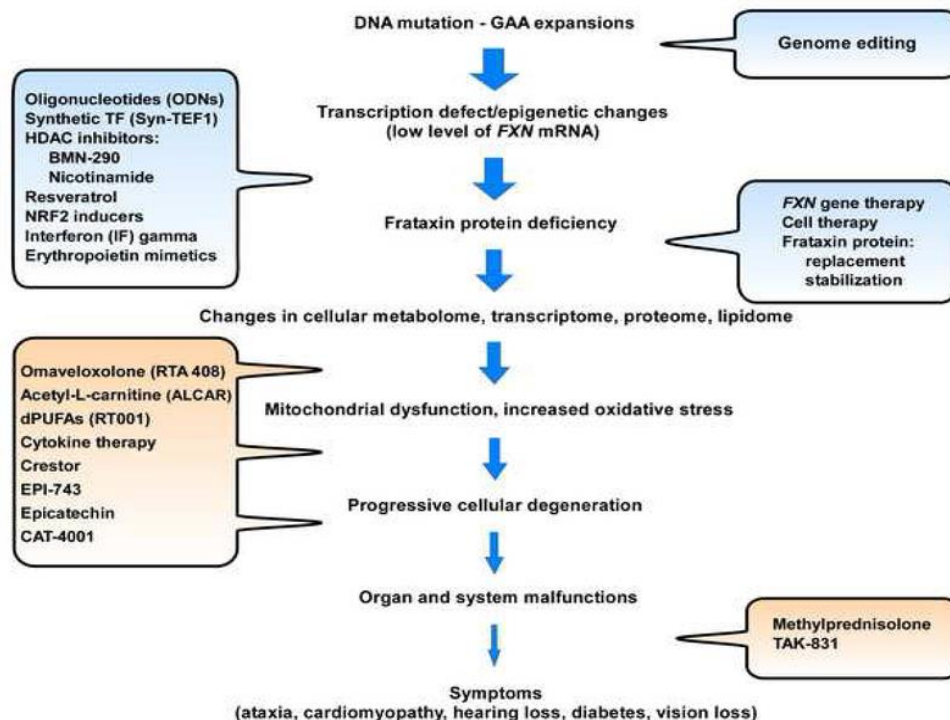


Figura 8: Estratègies terapèutiques per l'AF als diferents nivells (30)

Les principals dianes terapèutiques son:

- **Mutació del gen FXN** . La causa principal de la malaltia és una mutació al gen FXN. Corregint aquesta anomalia podríem eliminar la causa principal de l'AF. En l'actualitat existeixen tècniques d'edició genètica capaces d'eliminar l'expansió de GAA. En l'actualitat hi ha varies recerques en preclínica en un estadi molt incipient.
- **Baixa transcripció del gen FXN**. Actuacions sobre aquesta diana condueixen a un augment dels nivells de frataxina. La formació d'heterocromatina deguda a l'expansió del trinucleòtid GAA redueix la transcripció del gen FXN. Aquesta acumulació d'heterocromatina està causada per la formació d'estructures anòmales al DNA (R-loop). L'acetilació i la metilació de les histones també regulen aquesta formació d'heterocromatina. Els inhibidors de la histona deacetilasa (HDACi) i els oligonucleòtids actuarien en aquesta diana.

Els factors sintètics de l'elongació de la transcripció són unes molècules dissenyades per unir-se específicament a l'ADN i modular la maquinària transcripcional. És una proposta encaminada a augmentar la transcripció del gen.
(31)

Gràcies a rastrejos in vitro s'han identificat diferents fàrmacs que augmenten els nivells de frataxina, si bé en molts casos es desconeix el mecanisme responsable d'aquest augment.

- **Baixos nivells de frataxina**. La principal causa de l'AF és un nivell baix de frataxina. S'estan estudiant fàrmacs per aconseguir transportar aquesta proteïna als mitocondris, amb la necessitat a més de travessar la barrera hematoencefàlica.

Una alternativa per aconseguir augmentar els nivells de frataxina seria mitjançant una teràpia gènica, consistent en introduir un mini-gen que codifiqui la frataxina mitjançant un vector d'origen víric.

Altres propostes podrien incloure la teràpia cel·lular, i l'estabilització de la frataxina.

- **Altres rutes metabòliques afectades.** Es creu que la frataxina també podria estar involucrada en altres vies metabòliques. Una d'aquestes vies és la que afecta als agonistes PPAR- γ .
- **Funcionament mitocondrial i l'estrès oxidatiu.** La patologia de l'AF es caracteritza per una disfunció mitocondrial i augment de l'estrès oxidatiu. La disfunció de la cadena respiratòria, l'acumulació de ferro als mitocondris i la falta de resposta antioxidant condueixen a un increment en la producció d'espècies reactives d'oxigen. Per aquest motiu s'estan desenvolupant molts fàrmacs antioxidants.

La deficient activitat mitocondrial ve causada per la poca biosíntesi del clúster ferro-sofre dintre d'aquest, produït pel reduït nivell de frataxina als mitocondris. Aquest dèficit en la biosíntesi del clúster condueix a l'acumulació dels clústers ferro-sofre i la generació de radicals lliures, produint mort cel·lular per ferroptosi. El ferro lliure propaga l'oxidació a través dels lípids de la membrana, creant un ambient d'estrès oxidatiu. Una alternativa podrien ser fàrmacs que actuïn sobre el ferro.

- **Actuar sobre els diferents símptomes.** L'AF té una afectació multisistèmica, afecta a diferents òrgans del cos produint una simptomatologia molt variada que pot ser tractada amb diferents fàrmacs. En aquest treball no em centraré en aquests tractaments, ja que els fàrmacs utilitzats són els utilitzats normalment per tractar aquests símptomes amb independència que sigui l'AF la causa.

4.3. Assaigs clínics per l'AF

Hi ha diverses molècules en investigació per l'Atàxia de Friedreich orientades a diferents dianes terapèutiques. He localitzat 37 fàrmacs que han participat en assaigs clínics, tal com es detalla a l'apartat de materials i mètode, dels quals 12 encara estan actius, en marxa, o en espera de resultats. I un, l'omaveloxolona (Skyclaris®) que ja està aprovat.

FÀRMAC	FASE	Diana	Estat	FDA	UE
Omaveloxolone	Aprovat	Baixa transcripció gen	APROVAT	X	x
Leriglitazona	Fase 2	Altres rutes metabòliques	ACTIU	X	x
DT-216	Fase 1	Baixa transcripció gen	ACTIU	X	
Etravirine	Fase 2	Baixa transcripció gen	ACTIU	X	x
Dimethyl fumarat	Fase 2	Baixa transcripció gen	ACTIU		
LX2006	Fase 1	Baixos nivell de frataxina	ACTIU	X	
AAVrh.10hFXN	Fase 1	Baixos nivell de frataxina	ACTIU	X	
CTI-1601	Fase 2	Baixos nivells de frataxina	ACTIU	X	
NAD+ and Exercise in FA	Altres	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	ACTIU	X	
Artesunate	Fase 1 + 2	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	ACTIU	X	x
Elamipretide	Fase 1 + 2	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	ACTIU	X	
MIB-626	Fase 2	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	ACTIU	X	
Vatiquinone	Fase 3	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	ACTIU	X	x
Interferon Gamma	Fase 3	Baixa transcripció gen	NO ACTIU	X	x
Nicotinamide	Fase 2	Baixa transcripció gen	NO ACTIU	X	x
Eritropoietines (diverses)	Fase 3	Baixa transcripció gen	NO ACTIU	X	x
Resveratrol	Fase 2	Baixa transcripció gen	NO ACTIU	X	
GCSF (Lenogastim)	Altres	Baixos nivells de frataxina	NO ACTIU		x
Methylprednisolone	Fase 1	Diferents símptomes	NO ACTIU	X	
TAK-831	Fase 2	Diferents símptomes	NO ACTIU	X	
Vareniclina	Fase 1 + 2	Diferents símptomes	NO ACTIU	X	
Riluzole	Fase 1 + 2	Diferents símptomes	NO ACTIU	X	
Bupropion/Citalopram	Fase 4	Diferents símptomes	NO ACTIU	X	
Egb-761	Fase 2	Diferents símptomes	NO ACTIU	X	x
IGF1	Altres	Diferents símptomes	NO ACTIU		x
Incretines (Exanatide)	Fase 4	Diferents símptomes	NO ACTIU		x
Amantadina	Fase 2	Diferents símptomes	NO ACTIU		x
(+) Epicatechin	Fase 2	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	NO ACTIU	X	
Calcitriol	Fase 4	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	NO ACTIU	X	
RT001	Fase 3	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	NO ACTIU	X	
Rosuvastatin (Crestor)	Fase 1	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	NO ACTIU	X	
Idebenona	Fase 3	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	NO ACTIU	X	x
Deferiprona	Fase 2	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	NO ACTIU	X	x
Pioglitazona	Fase 3	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	NO ACTIU	X	x
A0001	Fase 2	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	NO ACTIU	X	
VP-20620 (OX1)	Fase 1	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	NO ACTIU	X	
Acetyl-L-carnitina	Altres	Funcionament mitocondrial/estrés oxidatiu	NO ACTIU	X	
*Altres: Estudi pilot, prova concepte, no informat, etc.					
** NO ACTIU: Pot significar abandonat formalment o sense notícies de fa anys.					

Taula 1: Relació de fàrmacs que han participat en assaigs clínics en l'AF

a. Omaveloxolona, Skylarys® (Reata Pharmaceuticals)

El principal mecanisme d'acció de l'omaveloxolona és l'activació del Nrf2, una proteïna que promou una millora de la funció mitocondrial i està involucrada en la defensa cel·lular contra l'estrès oxidatiu.

És el primer tractament aprovat per l'AF, demostrant millores en la funció neurològica dels pacients. Aquesta aprovació va estar basada en l'assaig clínic de fase 2, MOXIe, i les següents extensions "open-label", que van demostrar millores en l'escala mFARS (modified Friedreich Ataxia Rating Scale). Aquest assaig va ser desenvolupat per Reata Pharmaceuticals. (32)

Després de 48 setmanes, els pacients tractats amb omaveloxolona van demostrar una millora en la funció neurològica, mesurada amb l'escala mFARS, comparat amb els que van rebre placebo. Les millores més significatives van ser en la bipedestació i la parla.

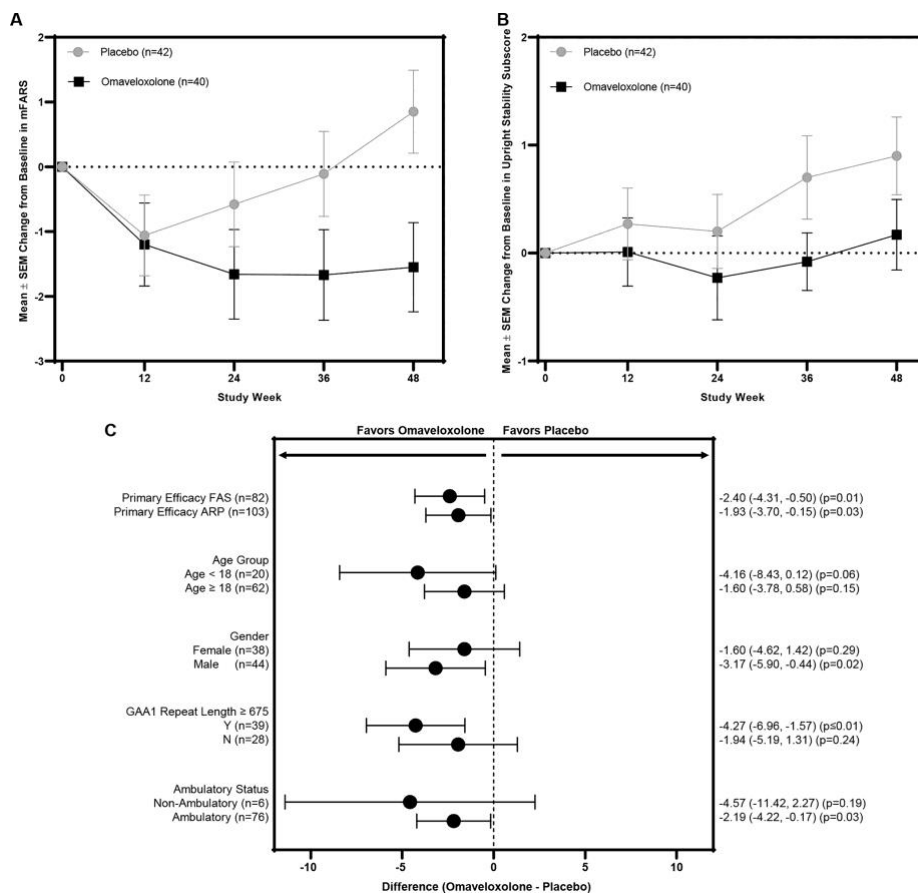


Figura 9: Representació gràfica dels resultats sobre l'objectiu primari al MOXIe (33)

D'altra banda, a l'extensió oberta de l'estudi també es va observar una millora de la mFARS al comparar-ho amb la progressió observada de la història natural de la malaltia. (34)

b. Leriglitazona, MIN-102 (Minoryx Therapeutics)

La leriglitazona és un fàrmac que ha estat desenvolupat per una empresa biotecnològica que és una start-up catalana. Inicialment van desenvolupar-lo per a l'adrenoleucodistrofia lligada al cromosoma X, que en l'actualitat estan esperant l'autorització de comercialització per part de l'EMA i posteriorment van començar a desenvolupar-la per al tractament de l'AF.

La leriglitazona és un agonista PPAR- γ que creua la barrera hematoencefàlica i, en models preclínics, va millorar la funció mitocondrial i la producció d'energia. És un dels metabòlits actius de la pioglitazona, utilitzada en el tractament de la diabetis tipus 2.

El PPAR- γ (Peroxisome Proliferator-Activator Receptor γ) és un factor de transcripció involucrat en la regulació dels processos cel·lulars bàsics, com la diferenciació o el metabolisme, i regulador de la biogènesi i la funció mitocondrial. La desregulació del PPAR- γ s'ha observat en teixits de models ratolí i models cel·lulars amb dèficit de frataxina, i també en fibroblasts i limfoblasts de persones amb AF.

Es va fer un assaig clínic fase 2, amb 39 persones, aleatoritzat i controlat amb placebo, per investigar si el tractament amb MIN-102 via oral modificava els paràmetres clínics, neuropsicològics i bioquímics (marcadors mitocondrials) en pacients amb AF durant 48 setmanes. (35)

L'objectiu primari de canvis en la medul·la espinal no es va complir però els objectius secundaris, que incloïen l'acumulació de ferro al nucli dentat i el total de N-acetilaspargat, i les dades de seguretat acceptables donen suport a la realització d'estudis més amplis utilitzant la leriglitazona per al tractament de l'AF. L'efecte secundari més freqüent va ser l'edema perifèric (al 73,1% amb leriglitazone versus 0% amb placebo). (36)

c. DT-216 (Design Therapeutics)

Al 2016 un grup d'investigadors van descobrir unes molècules sintètiques que s'uneixen específicament a l'ADN. Les molècules GeneTAC s'uneixen a l'ADN en el lloc de l'expansió de la repetició del triplet GAA específicament i el retalla, donant lloc a la producció de frataxina pel gen FXN. Es va decidir iniciar un assaig clínic amb aquestes molècules, amb el nom de DT-216. (37)

S'ha fet un assaig clínic fase 1 amb aquest fàrmac, amb 39 participants amb AF, per valorar la seguretat, tolerabilitat, farmacocinètica i farmacodinàmica. L'objectiu primari consisteix en avaluar la freqüència d'efectes adversos i un altre objectiu es basa en mesurar l'expressió de FXN-mRNA.

Els resultats de l'assaig clínic fase 1 de dosificació ascendent va mostrar un increment dosis-depenent de FXN-mRNA a la musculatura esquelètica dels pacients amb AF. El tractament va ser generalment ben tolerat tot i que mostrava una reacció al punt de la injecció atribuïda a la formulació de la forma farmacèutica. (38)

Al març de 2024 Design Therapeutics ha anunciat que continua el desenvolupament a una molècula lleugerament modificada, DT-216P2, que presenta en models animals una farmacocinètica més favorable i menys efectes adversos al punt de la injecció. Han anunciat assaig clínic al 2025. (39)

d. Etravirina (IRCCS Eugenio Medea)

L'etravirina és un fàrmac amb indicació autoritzada pel tractament del VIH en pacients a partir de 2 anys d'edat. Aquest fàrmac va demostrar un augment de frataxina en models cel·lulars in vitro i en múscul esquelètic i cardíac en models ratolí in vivo.

Es va decidir fer un assaig clínic amb l'etravirina per avaluar la seguretat i eficàcia en persones amb AF. Dels 30 participants, la meitat van ser tractats amb 200mcg/dia de fàrmac i l'altra meitat amb 400mcg/dia durant 4 mesos.

L'objectiu primari van ser els canvis en l'exercici màxim tolerat en un cicle d'exercicis ergomètrics. Els objectius secundaris van incloure canvis en la puntuació d'escala SARA, mesures cardíques i dels nivells de frataxina en sang perifèrica.(40)

A la data de la publicació d'aquest treball encara no han estat comunicats els resultats de l'assaig.

e. Fumarat de dimetil (Federico II University)

El fumarat de dimetil (DMF, Dimethyl fumarate) és un fàrmac autoritzat amb indicacions terapèutiques per l'esclerosi múltiple i la psoriasi. A més, actualment es troba en la fase 2 d'un assaig clínic per l'AF. Es va demostrar que incrementava l'expressió del gen FXN en models cel·lulars, models ratolins i persones amb la malaltia, així com un augment en la iniciació de la transcripció i una reducció en la formació de R-loops i altres pauses transcripcionals. També es va observar que provocava una millora de la disfunció mitocondrial en aquests pacients. (41)

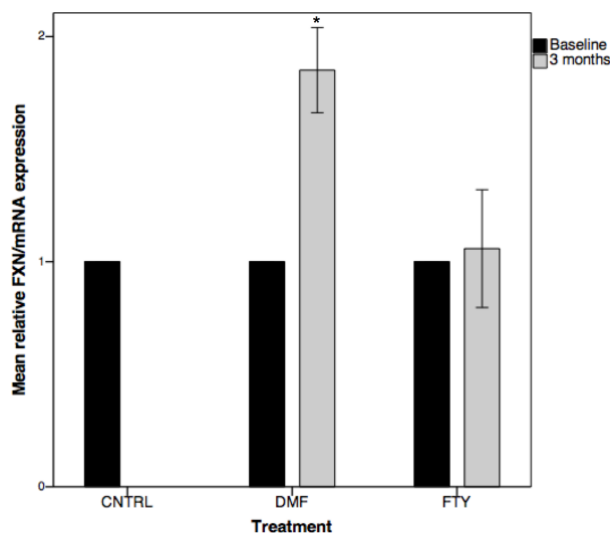


Figura 10: Augment de l'expressió de FXN en pacients tractats amb DMF(41)

És un assaig clínic aleatoritzat amb placebo i doble emmascarament que està avaluant seguretat, eficàcia i tolerabilitat del DMF. Aquest assaig es divideix en 2 fases: la primera és aleatoritzada 1:1 amb placebo o 240mg de DMF augmentant 120mg setmanalment fins a arribar a 480mg, i en la segona fase tots els pacients són tractats amb el fàrmac.

L'objectiu primari de l'assaig clínic són els canvis en l'expressió del gen FXN durant 12 setmanes de tractament. Els objectius secundaris són els canvis en els nivells de frataxina, un test d'exercicis cardiopulmonars i mesures en l'ecocardiograma.(28)

f. LX2006 (Lexeo Therapeutics)

Aquesta teràpia gènica utilitza un vector víric i és d'administració endovenosa amb indicació per la cardiomiopatia associada a l'AF. Consisteix en administrar el gen que codifica la frataxina, amb un vector AAV (adeno-associated virus), dirigit a les cèl·lules cardíques, on efectuaria l'acció. LX2006 ha demostrat una millora de la funció cardíaca i les seves manifestacions en pacients, amb un bon perfil de seguretat.

Està desenvolupant-se un assaig clínic fase 1/2, "open-label", dosi ascendent, on hi participen persones amb AF i evidència de cardiomiopatia. La seva duració són 52 setmanes per avaluar seguretat, tolerabilitat i eficàcia, amb una extensió 4-5 anys per la seguretat a llarg termini. L'objectiu primari són els efectes adversos i els objectius secundaris són els canvis en diversos biomarcadors cardíacs. (42)

Al juny de 2023 Lexeo Therapeutics, una companyia de teràpies gèniques, va anunciar el final de la primera dosificació i inici de la segona de LX2006 en pacients amb AF durant una fase 1/2 d'un assaig clínic (SUNRISE-FA). (43)

A l'abril de 2024 Lexeo va rebre la designació "fast track" per la FDA, la qual cosa facilitarà el seu desenvolupament. (44)

g. AAVrh10hFXN (Weill Medical College of Cornell University)

AAVrh 10hFXN és una teràpia gènica d'administració endovenosa amb indicació per la cardiomiopatia associada a l'AF. Aquesta teràpia gènica utilitza el vector AAV serotip rh10 per vehiculitzar al gen que codifica la frataxina a les cèl·lules cardíques, retornant en aquestes la seva funció i revertint els defectes cardíacs.

Weill Medical College of Cornell University va iniciar un assaig clínic fase 1, "open label", dosi ascendent, amb 10 participants amb AF i amb la cardiomiopatia desenvolupada, per assolir seguretat i eficàcia primària. L'objectiu primari és la seguretat i els secundaris són les arrítmies, els paràmetres cardíacs en l'electrocardiograma i els canvis cardiopulmonars durant l'exercici. (45)

h. Nomlabofusp, CTI-1601 (Larimar Therapeutics)

El nomlabofusp és una proteïna de fusió que inclou una frataxina madura. Aquest fàrmac està dissenyat per creuar la membrana cel·lular i fer arribar la frataxina als mitocondris.

La fase 2 d'un assaig clínic va avaluar l'eficàcia, tolerabilitat, farmacocinètica i farmacodinàmica del nomlabofusp d'administració subcutània. 28 persones amb AF, de 18 anys o més, van participar en aquest assaig. Un dels seus objectius va ser mesurar els nivells de frataxina en diferents nivells cel·lulars. Va ser un estudi fase 2 aleatoritzat amb grup placebo de 4 setmanes de durada. El disseny de l'estudi va consistir en administració diària durant 14 dies, seguida d'administració en dies alterns fins al dia 28 amb els dos cohorts. (46)

Al febrer del 2024 Larimar Therapeutics va informar dels resultats de l'estudi fase 2 sobre d'exploració en dos cohorts dosificats en 25 i 50 mg de nomlabofusp. Va ser ben tolerat amb tots dos cohorts sense efectes adversos seriosos. Es va veure que incrementava els nivells de frataxina en cèl·lules de la pell i buccals dels malalts. (47)

Median Change from Baseline in FXN Levels (pg FXN/ µg total protein) (25th, 75th percentile)			
	Placebo N= 9	25 mg Nomlabofusp N= 9	50 mg Nomlabofusp N = 10
Skin Biopsies*			
Day 14 QD	-0.53 (-0.96, 0.57)	2.81 (2.16, 3.32)	5.57 (4.25, 6.55)
Day 28 QOD	-0.34 (-0.74, 0.31)	2.28 (-0.03, 2.71)	3.14 (2.50, 3.64)
Buccal Cells**			
Day 14 QD	-0.35 (-0.75, 0.04)	0.56 (-0.28, 0.64)	0.72 (0.05, 1.06)
Day 28 QOD	-0.52 (-1.07, 0.01)	0.03 (-0.66, 0.86)	0.48 (-0.16, 0.76)

Figura 11: Resultats assaig clínic fase 2

Larimar Therapeutics ha anunciat que continuaria amb el desenvolupament del fàrmac i iniciava contactes amb la FDA.

i. NAD⁺ and exercise (Children's Hospital of Philadelphia)

El NAD⁺ és la forma oxidada de la nicotinamida adenina dinucleòtid, que està implicat en les reaccions redox del metabolisme cel·lular. Es va observar que el NAD⁺ podia ajudar al bon funcionament del múscul esquelètic i cardíac i a conservar la musculatura. L'exercici és un estímul potencial en la fosforilació oxidativa mitocondrial, però no ha estat mai estudiat en l'AF. Aquest assaig clínic consisteix en l'administració d'un precursor del NAD⁺, NR, per observar el seu efecte en l'exercici.

S'està fent un assaig clínic aleatoritzat amb placebo per avaluar els efectes d'un precursor de NAD⁺ juntament amb exercici en pacients amb AF. L'objectiu primari és mesurar la capacitat aeròbia màxima amb l'administració del precursor durant l'exercici. Un objectiu secundari clau és mesurar l'homeòstasi de la glucosa en aquesta administració en l'exercici. (48)

j. Artesunate (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale)

S'ha descrit en l'AF que una homeòstasi del ferro alterada produeix una acumulació de ferro al citosol i mitocondria. Degut a una palmitoilació deteriorada del receptor 1 de transferrina de membrana (TfR1), s'observa una acumulació d'aquest, un augment de l'endocitosi de TfR1 i un retard en el reciclatge de la transferrina. També es va veure que la deficiència de frataxina redueix la disponibilitat del coenzim A (CoA) necessari per a la palmitoilació de TfR1.

L'artesianate millora la palmitoilació de TfR1 i disminueix la sobrecàrrega de ferro. És per això que es proposa com un medicament capaç de millorar els defectes en l'homeostasi del ferro. L'artesianate és un fàrmac autoritzat per l'EMA al novembre de 2021 per al tractament de la malària. (49)

S'està fent un assaig clínic fase 1/2 d'escalat de dosi amb l'objectiu d'investigar una nova aplicació de l'artesianate en el tractament de l'Atàxia de Friedreich. Hi ha 20 participants, de 16 a 65 anys i amb la peculiaritat que el sexe femení està exclòs. Avaluarà aquesta nova aplicació d'artesianate oral utilitzant un marcador biològic substitutiu. L'objectiu

primari és buscar la dosi màxima tolerada i dosis efectiva. Es mesura ex-vivo el contingut total de ferro en cèl·lules mono-nucleades de sang perifèrica, en diferents temps. (50)

k. Elamipretide (Stealth BioTherapeutics)

L'elamipretide és un petit tetrapèptid que va dirigit a la disfunció mitocondrial, millorant la producció d'energia a les cèl·lules, especialment en les cèl·lules nervioses i musculars, que són les més afectades en la patologia de l'atàxia i la debilitat muscular. Aquest fàrmac actua estabilitzant les membranes mitocondrials, a més d'augmentar l'energia, per això es creu que podria millorar alguns dels símptomes de l'AF.

La fase 1/2 de l'assaig clínic amb l'elamipretide (ELViS-FA) està investigant el potencial per estabilitzar i protegir la funció mitocondrial en pacients amb AF. L'objectiu primari d'aquest assaig és mesurar els canvis en l'agudesia visual en pacients amb 16 anys o més, durant 52 setmanes. Els objectius secundaris també inclouen millores cardíaques, a més de les visuals.(51)

l. MIB-626 (Metro Biotech International)

MIB-626 és un precursor de NAD+, que s'ha demostrat que aporta benefici al múscul esquelètic i cardíac. Aquest assaig clínic vol avaluar el MIB-626 en persones amb AF de 18 a 65 anys sense antecedents d'insuficiència cardíaca manifesta i amb la fracció d'ejecció del ventricle esquerre major o igual a 40.

Es va fer un assaig clínic fase 2a amb 7 participants per avaluar els efectes d'aquest precursor del NAD+. L'objectiu primari d'aquest assaig va ser la seguretat i tolerabilitat a curt termini del MIB-626 en adults amb AF. Un objectiu secundari clau és l'efecte del MIB-626 en el múscul esquelètic i cardíac. (52)

m. Vatiquinone (PTC Therapeutics)

El principal mecanisme d'acció de la vatiquinona és una millora de la funció mitocondrial, crucial en la patologia de l'AF. És una molècula que inhibeix la 15-lipoxigenasa, un enzim clau en el metabolisme i la producció d'energia que té un mal funcionament en l'AF. Aquesta inhibició proporciona una millora en la disfunció mitocondrial i l'estrès oxidatiu, prevenint la ferroptosi i la mort neuronal. (53)

Aquest assaig clínic en fase 2/3, MOVE-FA, va avaluar la vatiquinona amb resultats previstos en el segon trimestre de l'any 2023. L'objectiu primari utilitzat en aquest assaig va ser canvis en l'escala mFARS, avaluant millores en les funcions motores i neurològiques.

Es va explorar l'eficàcia de la vatiquinona per al tractament de l'AF, incloent 72 setmanes en doble cec amb pacients més joves, a partir dels set anys. La inclusió d'aquesta població és particularment significativa, ja que aquest tractament en una edat pediàtrica podria endarrerir potencialment la progressió de l'AF de manera eficaç.

Els resultats de l'assaig clínic en fase 2/3 MOVE-FA van ser que va fallar el seu objectiu primari, ja que no es va veure cap millora en l'escala mFARS, avaluant millores en les funcions motores i neurològiques.

Un dels apartats de l'escala mFARS és l'estabilitat a la part superior del cos (USS, upright stability subscale). Tot i fallar la millora en l'escala mFARS, el valor de la millora d'aquesta subescala va ser significatiu, la qual cosa va motivar que els promotors de l'assaig hagin iniciat la comunicació amb les agències reguladores per tal de demanar l'aprovació de la vatiquinona. (54)(55)(56)

4.4. Recerca preclínica

En l'actualitat, per a les malalties minoritàries d'origen genètic, i molt especialment les monogèniques, existeix una important recerca en teràpies avançades, ja que en la majoria dels casos s'adrecen a la causa primària de la malaltia. Aquestes teràpies han d'aconseguir travessar la barrera hematoencefàlica, però d'altra banda han de fer front a la dificultat de què una sobreexpressió de frataxina pot ser tan tòxica com els baixos nivells presents a la malaltia. (57) (29)

Dins de les teràpies avançades podem trobar diferents estratègies adreçades a desenvolupar fàrmacs, entre les que vull destacar les següents:

1) Estratègies d'edició gènica, dirigides a la correcció de la mutació del gen. Aquí trobem diferents aproximacions adreçades a eliminar l'expansió de triplets que dificulta la transcripció. Entre ells cal destacar el desenvolupament dels laboratoris CRISPR

Therapeutics / Capsida Biotherapeutics, utilitzant la tècnica CRISPR/Cas9. També tenim el desenvolupament de Prime Medicine utilitzant la tècnica PASSIGE (Prime Assisted Site-Specific Integrase Gene Editing).

2) Teràpies gèniques de transferència de gen. Com ja hem vist a l'apartat anterior, actualment en l'AF estan en desenvolupament clínic dos fàrmacs d'aquests tipus encaminades als aspectes cardiològics de la malaltia. Existeixen també diferents aproximacions preclíniques adreçades als aspectes neurològics. En tots els casos es tracta d'una tècnica semblant, utilitzant el fragment del gen que codifica la frataxina i un promotor per facilitar la seva transcripció. En tots els desenvolupaments actius s'està utilitzant un vector víric del tipus AAV. Entre ells tenim diferents companyies com Solid Biosciences Inc., Lacerta Th./Sarepta Th./UCB, Neurocrine Biosciences/Voyager Th., StrideBio Inc. i BioIntaxis (companyia catalana).

3) Teràpies basades en l'ús de l'ARN. En l'actualitat existeixen diferents fàrmacs aprovats per altres patologies basats en ASO'S (nucleòtids antisentit). En l'AF s'estan desenvolupant aproximacions utilitzant antinucleòtids que interactuarien directament sobre l'expansió dels trinucleòtids evitant la formació dels R-loops i també relaxant l'heterocromatina, facilitant d'aquesta manera la transcripció del gen.

5. DISCUSSIÓ

Des del 2001 fins a l'actualitat s'han investigat nombroses molècules amb potencial de ser d'utilitat clínica per al tractament de l'AF, de les quals tan sols han arribat a fase clínica un total de 37 fàrmacs. A dia d'avui tan sols un ha arribat a ser aprovat com una teràpia amb indicació per a l'AF, i 12 es troben en diferents fases clíniques. (29)

Part de la recerca que s'ha fet aquests darrers anys en l'AF ha estat orientada a la localització de noves dianes terapèutiques sobre les quals poder actuar a nivell farmacològic. Com es pot observar a la taula 1, la majoria dels fàrmacs que han arribat a fase clínica estan orientats a millorar el funcionament mitocondrial i/o reduir l'estrès oxidatiu. 5 dels fàrmacs que reviso en aquest estudi correspondrien a fàrmacs que actuen sobre aquest mecanisme d'acció, com són la vatiquinona, l'artesanate, l'elamipretide i els dos precursors del NAD⁺.

Un altre grup de fàrmacs que ha estat molt estudiat són els que actuarien augmentant la transcripció del gen i per tant augmentant els nivells de frataxina. En aquest grup de fàrmacs sovint es desconeix el mecanisme mitjançant el qual augmentaria aquesta transcripció, com és el cas de l'etravirina i el fumarat de dimetil. Un altre fàrmac d'aquesta diana terapèutica considerat en aquest treball és el DT-216, una proposta molt innovadora que busca augmentar la transcripció del gen FXN interaccionant directament sobre la cadena de l'ADN. Dins d'aquest grup de fàrmacs està l'únic fàrmac aprovat, l'omaveloxolona (Skyclarys®) amb indicació específica per l'AF.

També he descrit tres fàrmacs que actuarien augmentant els baixos nivells de frataxina. Un d'ells és el nomlabofusp, que consisteix en l'administració endovenosa de frataxina amb la capacitat de travessar la barrera hematoencefàlica i arribar a les neurones. Els altres dos són teràpia gènica de transferència de gens, com són LX2006 i AAVrh.10hFXN, i estan dirigides als aspectes cardíacs de la malaltia (42)(43). Altres teràpies gèniques de transferència de gens en desenvolupament, que es proposen actuar sobre els aspectes neurològics de la malaltia, encara estan en fases preclíniques, per la qual cosa no les he analitzat en aquest treball.

Finalment, també s'ha considerat la leriglitzona, que és un fàrmac que actua sobre el PPAR- γ , que és una altra ruta metabòlica que s'ha vist que la seva acció està molt disminuïda en l'AF.

Des d'un punt de vista de desenvolupament farmacèutic, un dels fàrmacs participant en els assaigs clínics, el NAD⁺, està considerat en l'actualitat complement nutricional. Un fàrmac, l'Skyclarys®, ja ha estat recentment aprovat per la FDA i l'EMA amb indicació per l'AF. Tres fàrmacs es poden considerar de reposicionament, és a dir, fàrmacs que ja estan comercialitzats per altres indicacions, i ara s'està estudiant la possibilitat de ser utilitzats en l'AF. Aquests fàrmacs són l'etravirina, el Fumarat de dimetil i l'artesanate. La resta són desenvolupaments nous que utilitzen fàrmacs que en l'actualitat no tenen cap indicació aprovada per a cap malaltia. En el cas de la leriglitzona en l'actualitat està pendent de ser aprovat per una altra malaltia minoritària neurològica.

D'altra banda, la majoria de fàrmacs en teràpies avançades es troben encara en desenvolupament preclínic, amb l'excepció de la teràpia gènica pels aspectes cardíacs. Com l'AF és una malaltia neurològica les possibles teràpies que es desenvolupen cal que puguin travessar la barrera hematoencefàlica, ja que els principals òrgans afectats estan darrera d'aquesta barrera. Aquest fet juntament amb el fet que la sobreexpressió de la frataxina és tòxica suposa un important repte per aquest tipus de teràpies.

6. CONCLUSIONS

En l'actualitat les estratègies terapèutiques per al tractament de l'AF es basen en un únic tractament farmacològic que ha estat recentment aprovat (Skyclaris®) i altres fàrmacs que no són tractaments específics per la malaltia però que s'utilitzen per tal de millorar símptomes concrets de la patologia.

D'altra banda, hi ha diversos assaigs clínics actius de fàrmacs adreçats a corregir els símptomes de la malaltia actuant sobre diferents dianes terapèutiques. Les característiques específiques de l'AF suposen importants reptes per al desenvolupament de fàrmacs adreçats específicament a la malaltia, com són la necessitat de travessar la barrera hematoencefàlica, la toxicitat de la sobreexpressió de la frataxina i el fet de què tot i que hi ha diferents hipòtesis encara no es coneix la funció exacta que té la frataxina.

Les noves teràpies avançades són una proposta molt esperançadora per aquest tipus de malaltia, tot i que pràcticament no han entrat en recerca clínica.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Bidichandani SI, Delatycki MB. Friedreich Ataxia. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citat 17 febrer 2024]. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281/>
2. Weidemann F, Liu D, Hu K, Florescu C, Niemann M, Herrmann S, et al. The cardiomyopathy in Friedreich's ataxia — New biomarker for staging cardiac involvement. *Int J Cardiol.* 1 setembre 2015;194:50-7.
3. Orphanet: Ataxia de Friedreich [Internet]. [citat 2 abril 2024]. Disponible a: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/95?name=Ataxia%20de%20Friedreich&mod%0Ae=name>
4. Chutake YK, Costello WN, Lam C, Bidichandani SI. Altered nucleosome positioning at the transcription start site and deficient transcriptional initiation in Friedreich ataxia. *J Biol Chem.* 30 maig 2014;289(22):15194-202.
5. Pandolfo M, Pastore A. The pathogenesis of Friedreich ataxia and the structure and function of frataxin. *J Neurol.* març 2009;256 Suppl 1:9-17.
6. Adinolfi S, Trifuoggi M, Politou AS, Martin S, Pastore A. A structural approach to understanding the iron-binding properties of phylogenetically different frataxins. *Hum Mol Genet.* 1 agost 2002;11(16):1865-77.
7. Friedreich N. Ueber Ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med.* 1 maig 1877;70(1):140-52.
8. Koeppen AH. Nikolaus Friedreich and degenerative atrophy of the dorsal columns of the spinal cord. *J Neurochem.* agost 2013;126 Suppl 1(0 1):4-10.
9. Geoffroy G, Barbeau A, Breton G, Lemieux B, Aube M, Leger C, et al. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* novembre 1976;3(4):279-86.
10. 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 J Neurol.* setembre 1981;104(3):589-620.
11. 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.* 8 març 1996;271(5254):1423-7.
12. MedlinePlus [Internet]. Friedreich ataxia. 2020 [citat 17 febrer 2024]. Friedreich ataxia. Disponible a: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/friedreich-ataxia/>
13. Castaldo I, Pinelli M, Monticelli A, Acquaviva F, Giacchetti M, Filla A, et al. DNA methylation in intron 1 of the frataxin gene is related to GAA repeat length and age of

- onset in Friedreich ataxia patients. *J Med Genet.* desembre 2008;45(12):808-12.
14. FARA. Clinical Management Guidelines for Friedreich Ataxia [Internet]. 2022 [citat 19 febrer 2024]. Disponible a: <https://frdaguidelines.org/>
 15. Saveliev A, Everett C, Sharpe T, Webster Z, Festenstein R. DNA triplet repeats mediate heterochromatin-protein-1-sensitive variegated gene silencing. *Nature.* 24 abril 2003;422(6934):909-13.
 16. Kumari D, Biacsi RE, Usdin K. Repeat expansion affects both transcription initiation and elongation in friedreich ataxia cells. *J Biol Chem.* 11 febrer 2011;286(6):4209-15.
 17. Dogan I, Romanzetti S, Didszun C, Mirzazade S, Timmann D, Saft C, et al. Structural characteristics of the central nervous system in Friedreich ataxia: an in vivo spinal cord and brain MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* maig 2019;90(5):615-7.
 18. Lindig T, Bender B, Kumar VJ, Hauser TK, Grodd W, Brendel B, et al. Pattern of Cerebellar Atrophy in Friedreich's Ataxia-Using the SUIT Template. *Cerebellum Lond Engl.* juny 2019;18(3):435-47.
 19. Vavla M, Arrigoni F, Nordio A, De Luca A, Pizzighello S, Petacchi E, et al. Functional and Structural Brain Damage in Friedreich's Ataxia. *Front Neurol.* 6 setembre 2018;9:747.
 20. Simon AL, Meyblum J, Roche B, Vidal C, Mazda K, Husson I, et al. Scoliosis in Patients With Friedreich Ataxia: Results of a Consecutive Prospective Series. *Spine Deform.* 1 setembre 2019;7(5):812-21.
 21. Grice J, Willmott H, Taylor H. Assessment and management of cavus foot deformity. *Orthop Trauma.* 1 febrer 2016;30(1):68-74.
 22. Rummey C, Farmer JM, Lynch DR. Predictors of loss of ambulation in Friedreich's ataxia. *EClinicalMedicine.* gener 2020;18:100213.
 23. Dürr 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.* 17 octubre 1996;335(16):1169-75.
 24. Bürk K. Friedreich Ataxia: current status and future prospects. *Cerebellum Ataxias.* 7 abril 2017;4:4.
 25. Payne RM. Cardiovascular Research in Friedreich Ataxia: Unmet Needs and Opportunities. *JACC Basic Transl Sci.* desembre 2022;7(12):1267-83.
 26. Lee A. Omaveloxolone: First Approval. *Drugs.* juny 2023;83(8):725-9.
 27. EU/3/18/2037 - orphan designation for treatment of Friedreich's ataxia | European Medicines Agency [Internet]. [citat 2 abril 2024]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18->

28. Pane C, Marra AM, Aliberti L, Campanile M, Coscetta F, Crisci G, et al. Rationale and protocol of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial to test the efficacy, safety, and tolerability of dimethyl fumarate in Friedreich Ataxia (DMF-FA-201). *Front Neurosci* [Internet]. 7 settembre 2023 [citato 6 aprile 2024];17. Disponibile a: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2023.1260977/full>
29. Friedreich's Ataxia Research Alliance-Pipeline [Internet]. [citato 19 aprile 2024]. Disponibile a: <https://www.curefa.org/research/research-pipeline>
30. Zhang S, Napierala M, Napierala JS. Therapeutic prospects for Friedreich's ataxia. *Trends Pharmacol Sci.* aprile 2019;40(4):229-33.
31. Erwin GS, Grieshop MP, Ali A, Qi J, Lawlor M, Kumar D, et al. Synthetic transcription elongation factors license transcription across repressive chromatin. *Science*. 22 dicembre 2017;358(6370):1617-22.
32. Study Details | RTA 408 Capsules in Patients With Friedreich's Ataxia - MOXIe | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citato 12 aprile 2024]. Disponibile a: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02255435?cond=Friedreich%20Ataxia&page=4&rank=39>
33. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, Subramony SH, Corti M, Hoyle JC, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). *Ann Neurol*. 2021;89(2):212-25.
34. 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. *Ann Clin Transl Neurol.* gener 2024;11(1):4-16.
35. Study Details | A Clinical Study to Evaluate the Effect of MIN-102 on the Progression of Friedreich's Ataxia in Male and Female Patients | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citato 14 aprile 2024]. Disponibile a: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03917225>
36. Pandolfo M, Reetz K, Darling A, Rodriguez de Rivera FJ, Henry PG, Joers J, et al. Efficacy and Safety of Leriglitazone in Patients With Friedreich Ataxia. *Neurol Genet.* 1 novembre 2022;8(6):e200034.
37. Erwin GS, Grieshop MP, Bhimsaria D, Do TJ, Rodríguez-Martínez JA, Mehta C, et al. Synthetic genome readers target clustered binding sites across diverse chromatin states. *Proc Natl Acad Sci.* 22 novembre 2016;113(47):E7418-27.
38. Design Therapeutics Reports Initial Results from Phase 1 Multiple-Ascending Dose Study of DT-216 for the Treatment of Friedrich Ataxia | Design Therapeutics, Inc [Internet]. [citato 28 aprile 2024]. Disponibile a: <https://investors.designtx.com/news->

releases/news-release-details/design-therapeutics-reports-initial-results-phase-1-multiple/

39. Design Therapeutics Outlines Progress Across GeneTAC™ Platform and Announces Fourth Quarter and Full Year 2023 Financial Results | Design Therapeutics, Inc [Internet]. [citat 28 abril 2024]. Disponible a: <https://investors.designtx.com/news-releases/news-release-details/design-therapeutics-outlines-progress-across-genetactm-platform/>

40. Study Details | Safety and Efficacy of Etravirine in Friedreich Ataxia Patients | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citat 4 maig 2024]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04273165?cond=Friedreich%20Ataxia&intr=Etravirine&rank=1>

41. Jasoliya M, Sacca F, Sahdeo S, Chedin F, Pane C, Morra VB, et al. Dimethyl fumarate dosing in humans increases frataxin expression: A potential therapy for Friedreich's Ataxia. PLOS ONE. 3 juny 2019;14(6):e0217776.

42. Study Details | Phase IA Study of AAVrh.10hFXN Gene Therapy for the Cardiomyopathy of Friedreich's Ataxia | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citat 1 maig 2024]. Disponible a: [https://clinicaltrials.gov/study/NCT05302271?cond=Friedreich%20Ataxia&intr=AAVrh.10hFXN,%20serotype%20rh.10%20adeno-associated%20virus%20%5C\(AAV%5C\)%20gene%20transfer%20vector%20expressing%20the%20cDNA%20coding%20for%20human%20FXN&rank=1](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05302271?cond=Friedreich%20Ataxia&intr=AAVrh.10hFXN,%20serotype%20rh.10%20adeno-associated%20virus%20%5C(AAV%5C)%20gene%20transfer%20vector%20expressing%20the%20cDNA%20coding%20for%20human%20FXN&rank=1)

43. ncsukramani. LEXEO Therapeutics Announces Completion of First Cohort and Dosing in Second Cohort in SUNRISE-FA, a Phase 1/2 Clinical Trial of LX2006 for the Treatment of Friedreich's Ataxia Cardiomyopathy [Internet]. Lexeo Therapeutics. 2023 [citat 1 abril 2024]. Disponible a: <https://www.lexeotx.com/post/lexeo-therapeutics-announces-completion-of-first-cohort-and-dosing-in-second-cohort-in-sunrise-fa-a-phase-1-2-clinical-trial-of-lx2006-for-the-treatment-of-friedreichs-ataxia-cardiomyopathy/>

44. Lexeo Therapeutics Granted FDA Fast Track Designation for LX2006, an AAV-Based Gene Therapy Candidate for the Treatment of Friedreich's Ataxia Cardiomyopathy - Lexeo Therapeutics [Internet]. [citat 5 maig 2024]. Disponible a: <https://ir.lexeotx.com/news-releases/news-release-details/lexeo-therapeutics-granted-fda-fast-track-designation-lx2006-aav/>

45. Study Details | Phase IA Study of AAVrh.10hFXN Gene Therapy for the Cardiomyopathy of Friedreich's Ataxia | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citat 1 abril 2024]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05302271>

46. Study Details | A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Exploration Study of CTI-1601 in Adult Subjects With Friedreich's Ataxia | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citat

- 24 abril 2024]. Disponible a:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05579691?cond=Friedreich%20Ataxia&intr=CTI-1601&rank=1>
47. BioSpace [Internet]. [citat 28 abril 2024]. Larimar Therapeutics Reports Positive Top-line Data from Phase 2 Dose Exploration Study from 25 mg and 50 mg Cohorts of Nomlabofusp in Patients with Friedreich's Ataxia. Disponible a:
<https://www.biospace.com/article/larimar-therapeutics-reports-positive-top-line-data-from-phase-2-dose-exploration-study-from-25-mg-and-50-mg-cohorts-of-nomlabofusp-in-patients-with-friedreich-s-ataxia/>
48. Study Details | NAD+ and Exercise in FA | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citat 5 maig 2024]. Disponible a:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04192136?cond=Friedreich%20Ataxia&intr=nad%2B%20and%20exercise&rank=1>
49. Petit F, Drecourt A, Dussiot M, Zangarelli C, Hermine O, Munnich A, et al. Defective palmitoylation of transferrin receptor triggers iron overload in Friedreich ataxia fibroblasts. *Blood*. 15 abril 2021;137(15):2090-102.
50. Study Details | Evaluation of the Effect of Artesunate in Friedreich Ataxia (FA) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citat 29 abril 2024]. Disponible a:
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04921930?cond=Friedreich%20Ataxia&intr=Artesunate&rank=1>
51. Study Details | FRDA Investigator Initiated Study (IIS) With Elamipretide | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citat 23 abril 2024]. Disponible a:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05168774?cond=Friedreich%20Ataxia&intr=Elamipretide&rank=1>
52. Study Details | NAD+ Precursor Supplementation in Friedreich's Ataxia | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citat 5 maig 2024]. Disponible a:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04817111?cond=Friedreich%20Ataxia&intr=MIB-626&rank=1>
53. PTC Therapeutics Announces Topline Results from Vatiquinone MOVE-FA Registration-Directed Trial | PTC Therapeutics, Inc. [Internet]. [citat 26 abril 2024]. Disponible a: <https://ir.ptcbio.com/news-releases/news-release-details/ptc-therapeutics-announces-topline-results-vatiquinone-move-fa>
54. Study Details | A Study of Vatiquinone for the Treatment of Participants With Friedreich Ataxia | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citat 26 abril 2024]. Disponible a:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05485987?cond=Friedreich%20Ataxia&intr=Vatiquinone&rank=1>
55. Newton W. Friedreich's ataxia: major trial readouts and regulatory events to watch in 2023 [Internet]. *Clinical Trials Arena*. 2022 [citat 26 abril 2024]. Disponible a:

<https://www.clinicaltrialsarena.com/features/friedreichs-ataxia-trials/>

56. Armstrong A. After pair of failures, PTC finds path for Friedreich ataxia med [Internet]. 2024 [citat 28 abril 2024]. Disponible a: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/after-pair-failures-ptc-finds-path-through-fda-jungle-friedreich-ataxia-med>

57. Belbellaa B, Reutenauer L, Messaddeq N, Monassier L, Puccio H. High Levels of Frataxin Overexpression Lead to Mitochondrial and Cardiac Toxicity in Mouse Models. *Mol Ther - Methods Clin Dev.* 11 desembre 2020;19:120-38.