



O gene *FXN* e a ataxia de Friedreich

**Yorran Hardman Araújo Montenegro¹, Ilma Alves de Oliveira Nascimento²,
Sérgio Roberto Pereira da Silva Junior³, Bernardo Banducci Rahe⁴**

¹Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual da Paraíba, Doutor em Neurociências e Mestre em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

²Bacharel em Enfermagem pela Universidade de Guarulhos, Especialista em Pesquisa Clínica pelo Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo, Doutoranda em Medicina pela Universidade de São Paulo

³Médico graduado na Universidade Federal do Maranhão. Residência médica em Neurologia no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e *fellowship* em Neurogenética no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC – FMUSP)

⁴Médico graduado na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, residência em Psiquiatria pelo Hospital Santa Marcelina, MBA em Neurociência, consumo e *Marketing* na Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Autor para correspondência – yorran_montenegro@hotmail.com

Palavras-chave: frataxina, ataxia de Friedreich, gene *FXN*

O gene *FXN*, localizado no cromossomo 9q21.11, é responsável por codificar a frataxina, uma proteína essencial para a **homeostase do ferro** e o funcionamento adequado da mitocôndria. O gene apresenta sete éxons e aproximadamente 95 kb, sendo sua região mais crítica o íntron 1, onde ocorre a expansão patológica de repetições do trinucleotídeo GAA. Em indivíduos saudáveis, o número de repetições GAA é inferior a 30, enquanto em pacientes com Ataxia de Friedreich pode ultrapassar 200, chegando a mais de 1000 em casos graves. Assim, o gene *FXN* é elemento central na compreensão da Ataxia de Friedreich, quanto à fisiopatologia e quanto ao desenvolvimento de tratamentos.

Homeostase do ferro - controle da quantidade, da distribuição e do uso do ferro nas células.

O Histórico do gene *FXN*

A identificação do gene *FXN* é produto de uma época de intensas descobertas científicas, em especial no contexto da genética médica. Durante as décadas de 1970 aos anos 2000, os cientistas debruçaram-se sobre a associação de doenças com genes, em especial no que se denominam doenças genéticas raras. A denominação doença “rara” refere-se à baixa incidência, geralmente 1 a cada 200.000 nascimentos vivos ou menos. No Brasil, entende-se por doença rara aquela que apresenta uma incidência de 65 para cada 100.000 nascimentos vivos. Essa informação é relevante, pois a história por detrás deste gene está intimamente atrelada a uma doença conhecida como **Ataxia** de Friedreich, descrita inicialmente em meados de 1860 por Nikolaus Friedreich (1825-1882). Friedreich observou pequenas modificações na capacidade de caminhada de seis pacientes, o que auxiliou o fisiologista a perceber uma possível nova doença descrita por ele como uma degeneração de fibras do sistema nervoso. As fibras nervosas são conjuntos de axônios, parte das células neuronais responsáveis pela condução da informação nervosa, possibilitando que os comandos saiam do sistema nervoso central para o sistema nervoso periférico, permitindo, por exemplo, que possamos andar, sentir e pensar.

Cem anos após as descrições de Friedreich, um canadense chamado Claude St-Jean, de apenas 15 anos, percebeu que apresentava os sintomas dessa doença pouco divulgada. Inconformado com o diagnóstico, ele fundou, em 1972, a primeira associação de pacientes com Ataxia de Friedreich no mundo, responsável por levar o conhecimento sobre a doença para os profissionais de saúde. Suas ações foram percebidas ao longo dos anos 1970-1980, em especial pelo Dr. André Barbeau no Instituto de Pesquisa Clínica de Montreal que publicou, pela primeira vez, depois de um século de completo silêncio, a primeira descrição clínica moderna da Ataxia de Friedreich no *Canadian Journal of Neurological Sciences*. Os avanços da compreensão da doença foram notáveis e atingiram um momento importante para a história da genética e biologia molecular, no período que ficou conhecido como a época de ouro para a descoberta das causas de diversas doenças genéticas humanas.

Ataxia - alteração neurológica caracterizada pela perda de coordenação dos movimentos e do equilíbrio.

Nos anos que precederam o início do Projeto Genoma Humano, os geneticistas debruçavam-se sobre populações de diversos locais do mundo com características únicas e, em especial, populações ou famílias com alta incidência de uma determinada doença ao longo de várias gerações, buscando encontrar os genes correspondentes. Essa corrida influenciou diretamente as pesquisas envolvendo a Ataxia de Friedreich, permitindo que Susan Chamberlain e Jean-Louis Mandel alcançassem o feito de determinar a localização do

gene causador da doença, em 1988: no cromossomo 9.

Embora as pesquisas destes importantes geneticistas houvessem restringido a localização do gene ao cromossomo 9, a tecnologia daquele momento não permitiu conhecer o local exato onde estava esse gene. Foi então que, em 1996, os doutores Michel Koenig e Massimo Pandolfo conseguiram mapear melhor o gene na região 9q21.11, no braço longo do cromossomo 9. Na época em que o gene foi identificado, deve-se levar em consideração que esse era um tipo de trabalho muito lento, mesmo após o estudo de mapeamento cromossômico preliminar, em especial porque demandava o sequenciamento do DNA de toda a região cromossômica mapeada até chegar ao gene que causava a doença e seus transcritos.

Ao comparar pessoas com e sem a doença, Koenig e Pandolfo observaram que as pessoas com a doença produziam menos RNAm correspondente a um novo gene candidato. Ao sequenciar o gene, verificaram que os pacientes com a doença possuíam uma expansão de **nucleotídeos repetidos GAA** na região do íntron 1. Os pesquisadores nomearam o gene de *FXN*. O nome do gene foi sugerido a partir da abreviação do nome da proteína **frataxina** por ele codificada (*Frataxin*, em inglês). O nome da proteína

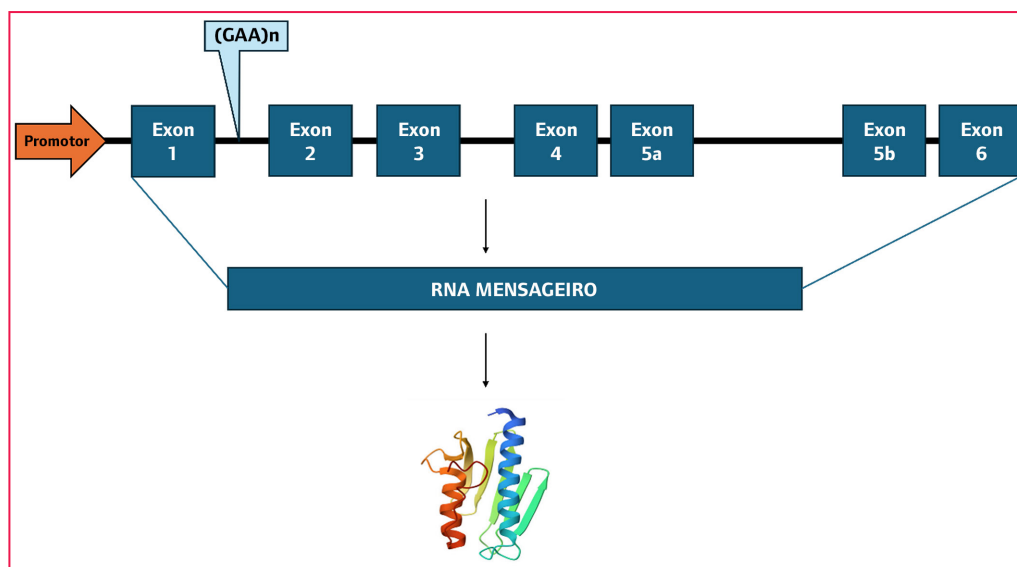
é um acrônimo para “*Friedreich Ataxia*” mais o sufixo em inglês -in que, dentro do padrão de notação biológica, remete a proteínas. Mas, afinal, qual a função desta proteína e como uma alteração no gene pode resultar na Ataxia de Friedreich?

O gene *FXN* e seu produto proteico

O gene *FXN*, localizado no cromossomo 9, na região cromossômica 9q21.11, possui o total de sete éxons (sequências que originam a proteína) e possui um tamanho aproximado de 95Kb (Figura 1). Um dos pontos mais críticos para este gene está no íntron 1. Nessa região, há a repetição de uma sequência de trinucleotídeos com as bases nitrogenadas GAA. De alguma forma, em algumas doenças humanas, regiões do DNA que possuem repetições como esta acabam tendo, por causa de erros de replicação frequentes por parte da DNA polimerase, o aumento no número de repetições. Foi nesta região em específico que Koenig e Pandolfo observaram um aumento significativo dessas repetições nas pessoas com a doença. Onde tipicamente podemos encontrar pouco menos de 30 repetições, em pacientes com Ataxia de Friedreich encontram-se mais de 60, podendo chegar até a 1200 repetições em alguns casos.

Trinucleotídeo GAA - sequência formada pelas três bases guanina, adenina e adenina.

Frataxina - proteína mitocondrial envolvida no metabolismo do ferro e na formação de proteínas ferro-enxofre.



Expansão de repetições GAA - aumento anormal do número de repetições da sequência GAA no gene *FXN*.

Figura 1. Estrutura do gene *FXN*. Observa-se na imagem a distribuição de éxons no gene *FXN*, com destaque para o íntron 1, onde estão localizadas as **repetições GAA**.

O gene *FXN* dá origem, no processo de síntese de proteínas, à proteína frataxina. A frataxina é uma proteína composta por 210 aminoácidos com a apresentação de uma estrutura em forma de sanduíche, composta por duas hélices do tipo alfa (parecendo um cabelo cacheado) e beta folha-pregueada (estrutura em setas lisas presente na parte inferior da Figura 1). Embora esteja presente em seres humanos, nossa espécie não é a única capaz de produzir esta proteína. Nós compartilhamos a sequência desse gene com outros mamíferos, organismos invertebrados como polvos, bem como fungos, bactérias e até com algumas plantas. Ou seja, a maior parte dos seres vivos partilha da informação genética para codificar a frataxina. A estrutura da proteína pode ser ligeiramente diferente entre os organismos, mas sua função é muito semelhante.

A principal função da frataxina é regular o estoque do Ferro, um componente que participa dos processos de obtenção de energia pela respiração mitocondrial. Além disso, a frataxina é um importante regulador de outras proteínas componentes dos complexos respiratórios da mitocôndria. Para compreender como a mitocôndria é importante na produção de energia e respiração celular, veja o Box 1.

Quando nossas células estão sob alta demanda de energia como, por exemplo, na prática de atividades físicas, a síntese de ATP é estimulada e, para isso, o transporte de elétrons nos complexos respiratórios é acelerado. Nessas condições, elétrons que estão sendo transferidos pelos complexos respiratório, “escapam” da membrana mitocondrial interna e são captados por moléculas de oxigênio dissolvidas na matriz mitocondrial (Figura 2). A molécula de oxigênio origina, então, espécies químicas denominadas **Espécies Reativas de Oxigênio** (EROs). Os EROs são átomos ou moléculas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados em seus orbitais atômicos e podem existir de forma independente. A presença desses elétrons desemparelhados confere grande reatividade

a essas espécies. Essa reatividade, por sua vez, permite que o radical interaja com diferentes moléculas (proteínas, lipídios, DNA etc.), danificando-as e gerando danos biológicos em células e organismos.

Geralmente, quando as EROs são produzidas, nosso organismo possui um mecanismo de detecção. Esse agente de detecção é denominado **NRF2**, um **fator de transcrição**. No caso do NRF2, este fator de transcrição adentra o núcleo celular e reconhece o Elemento de Resposta ao **Estresse Oxidativo**, uma sequência de DNA presente na região promotora de diversos genes que possuem como função principal defender a célula das Espécies Reativas de Oxigênio (EROS). Quando o NRF2 detecta EROs, atravessa a membrana nuclear e ativa o sistema de defesa de nossa célula através da ativação de genes específicos no DNA. Uma vez ativado, esse sistema de defesa aciona a expressão de genes antioxidantes, reduzindo o efeito das EROs. Evita, assim, que a célula adentre o processo de morte celular programada pelo excesso de Ferro oxidado, a **ferroptose**.

A frataxina, por sua vez, ajuda a evitar a sobrecarga de produção de EROs transportando o ferro para as proteínas que o necessitam, evitando que ele fique livre e seja oxidado. No entanto, quando, por algum motivo, ocorre uma modificação no gene que a produz, a frataxina não é fabricada; logo, há um excesso de ferro livre que oxida e torna-se EROs, também em demasia. Isso sobrecarrega o sistema de defesa celular, pois não há NRF2 suficiente para que a resposta defensiva atue de forma eficaz. Como resultado, a célula ativa uma terceira proteína, a **KEAP1** – abreviação do nome completo da proteína na língua inglesa, *Kelch-like ECH-associated protein 1*, que pode ser traduzida por Proteína 1 Associada a ECH semelhante a Kelch. Tal proteína possui como função se ligar a NRF2 e impedir que ela ative o sistema de defesa contra EROs, resultando em desorganização total das funções celulares e levando à morte da célula por ferroptose.

NRF2 – fator de transcrição que ativa genes relacionados à defesa antioxidante.

Fatores de transcrição – proteínas que controlam a ativação ou desligamento dos genes.

Estresse oxidativo – desequilíbrio entre a produção de espécies reativas e a capacidade antioxidante da célula.

Ferroptose – forma de morte celular dependente de ferro e associada à oxidação de lipídios.

KEAP1 – proteína que regula negativamente a atividade da NRF2.

Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) – moléculas altamente reativas que, quando acumuladas, podem danificar componentes celulares.

Box 1: As mitocôndrias como verdadeiras máquinas de produção de energia celular

As mitocôndrias são organelas celulares responsáveis por transformar o combustível proveniente dos alimentos em energia utilizável pela célula na forma de **ATP**, a moeda molecular energética. A energia do ATP é utilizada, principalmente, para realizar contração muscular, promover a atividade cerebral através da transmissão dos sinais nervosos pelos neurônios, sintetizar proteínas e todos os outros compostos celulares e manter desiguais as concentrações de íons e moléculas dentro e fora das células, promovendo, assim, a manutenção e sobrevivência da própria célula.

Na mitocôndria, podemos encontrar todos os principais componentes da “fábrica” energética celular. Entre esses componentes, encontramos um conjunto de proteínas que funcionam como uma verdadeira máquina transformadora de energia, convertendo a energia contida nos alimentos no ATP. Esse conjunto de proteínas é agrupado em quatro complexos conhecidos como **complexos respiratórios mitocondriais**. São chamados de “respiratórios” por serem dependentes de oxigênio, proveniente de nossa respiração.

As proteínas, lipídios e polissacarídeos que compõem a maior parte dos alimentos que ingerimos (Figura B1.1) precisam ser decompostos em moléculas menores antes que nossas células possam utilizá-los como fonte de energia ou como blocos de construção de outras moléculas. A primeira etapa na decomposição enzimática das moléculas dos alimentos é, portanto, a digestão, que ocorre no trato digestório, fora das células (Figura B1.2). As moléculas poliméricas dos alimentos são decompostas durante a digestão em unidades monoméricas (proteínas em aminoácidos, polissacarídeos em açúcares e gorduras em ácidos graxos e glicerol) através da ação de diversas enzimas. Essas pequenas moléculas orgânicas entram na célula (Figura B1.3), onde são oxidadas por vias metabólicas compostas de muitas reações químicas. Tomemos como exemplo a glicose proveniente da nossa alimentação e digestão. No citosol ocorre uma sequência de dez reações, compondo uma via metabólica chamada glicólise, que converte a molécula de glicose (que tem seis átomos de carbono) em duas moléculas de piruvato (que contém três átomos de carbono cada um). O piruvato adentra as mitocôndrias, onde é totalmente convertido em CO₂ por um conjunto de reações que inclui aquelas componentes do ciclo do ácido cítrico (também conhecido como ciclo de Krebs). Esta conversão é feita por retirada de elétrons das moléculas originadas dos alimentos e sua transferência para moléculas especializadas em receber elétrons. Esses transportadores de elétrons os transferem para os complexos respiratórios, situados na membrana mitocondrial interna e destes são finalmente transferidos para o oxigênio, que está ligado ao último dos quatro complexos respiratórios. A movimentação dos elétrons pelos complexos está associada à síntese do ATP (Figura B1.4), promovida por um quinto complexo proteico, chamado ATP sintase. A energia para impulsionar a síntese de ATP a partir de ADP e fosfato nas mitocôndrias deriva da oxidação dos alimentos e, por isso, essa síntese é chamada **fosforilação oxidativa**.

Os complexos respiratórios contêm, ligados às suas proteínas, grupos formados por íons de ferro e enxofre, fundamentais para o transporte de elétrons. A formação desses complexos, chamados **proteínas ferro-enxofre**, depende do ferro fornecido pela frataxina. Na deficiência dessa proteína, há um comprometimento na eficiência de todo o processo descrito, culminando na redução da produção de ATP, o que ajuda a explicar um dos sintomas presentes na Ataxia de Friedreich, a fadiga.

Embora uma única mutação isolada cause a doença, é o efeito em cascata dessa deficiência que leva à apresentação de vários sintomas.

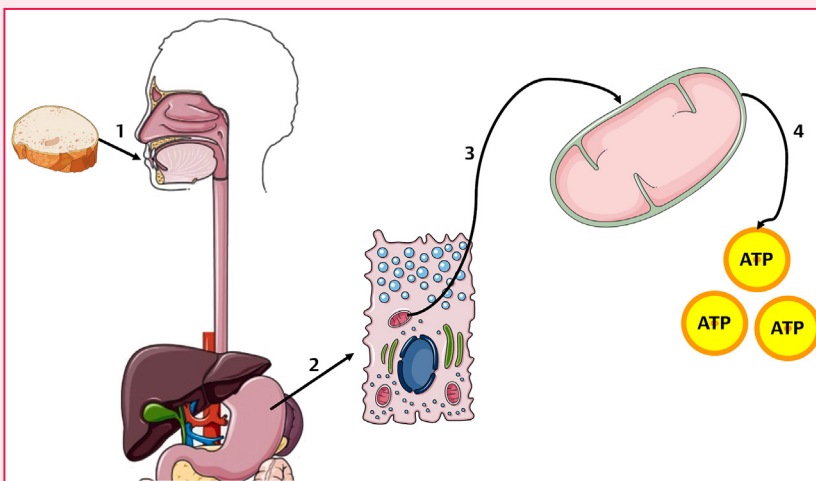


Figura B1.

A produção de ATP pela atividade mitocondrial. (Fonte: Autores com utilização dos serviços gratuitos da Servier Art Med).

ATP - adenosina trifosfato ou trifosfato de adenosina, principal molécula utilizada pelas células para armazenar e fornecer energia.

Complexos respiratórios mitocondriais - conjuntos de proteínas que transferem elétrons e participam da produção de ATP.

Fosforilação oxidativa - processo mitocondrial de produção de ATP a partir da transferência de elétrons.

Proteínas ferro-enxofre - proteínas que contêm agrupamentos de ferro e enxofre essenciais para o transporte de elétrons e outras funções celulares.

Quando, por alguma razão, há uma mutação no DNA no gene da frataxina, sua produção não ocorre. O tipo mais frequente de mutação que acarreta a Ataxia de Friedreich é uma expansão da sequência de trinucleotídeos GAA localizada no íntron 1. Essa expansão resulta na formação de uma

alça no RNA mensageiro, o transcrito primário, assim que transcrito. Essa alça bloqueia os processos de transcrição e *splicing* e, conseqüentemente, a formação do RNA mensageiro maduro. A falta de produção do RNA mensageiro final resulta na deficiência da síntese da proteína.

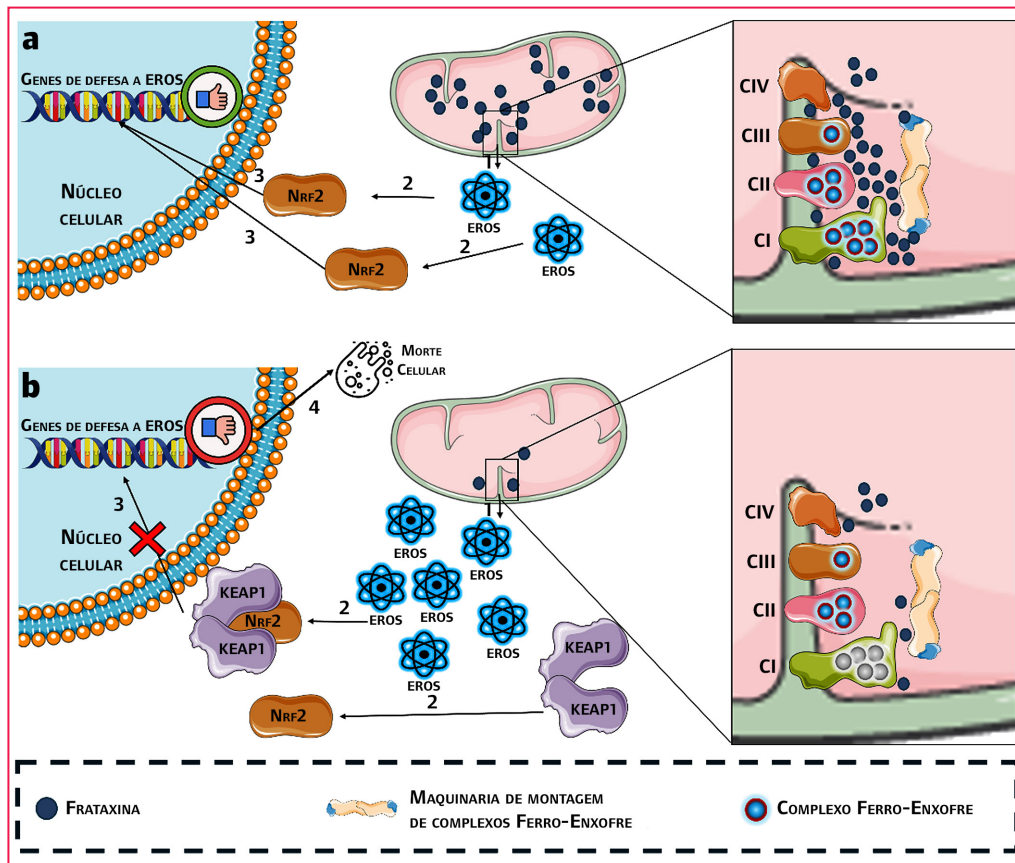


Figura 2.

A frataxina e a manutenção da função mitocondrial. (a)

Tipicamente, quando não há alteração na estrutura da frataxina, em momentos de alta demanda energética, inevitavelmente há um aumento na produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS) (1), no entanto, a célula possui um mecanismo de proteção via proteína NRF2 que detecta produção de EROS (2) e se transloca para o núcleo celular (3) ativando uma série de genes de defesa. No entanto, quando há deficiência da frataxina (b), a célula em momentos de alta demanda energética produz uma alta quantidade de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS) (1). Devido à alta demanda, a célula não consegue executar de forma eficaz o sistema de defesa, o que, em contrapartida, gera uma resposta da proteína KEAP1, que se liga à NRF2 e impede a ativação de genes de defesa, levando à morte celular (4). (Fonte: Autores com utilização dos serviços gratuitos da Servier Art Med).

Mas, afinal, por que ocorre essa expansão? Não há uma explicação clara no momento. Mas, nesses casos, por motivos ainda não compreendidos, as proteínas responsáveis por replicar o DNA durante o ciclo de vida celular (DNA polimerases) adicionam um maior número dessas sequências repetidas, gerando uma modificação importante que inviabiliza a produção da proteína (Figura 3). De um modo geral, a DNA polimerase comete mais erros de replicação em estruturas com sequência repetida, como é o caso das repetições GAA.

Não é apenas a Ataxia de Friedreich que decorre de expansões em sequências repetitivas do DNA. Outras doenças como a síndrome do X Frágil e a doença de Huntington também surgem por expansões em outros genes.

A síndrome do X Frágil ocorre por uma expansão de trinucleotídeos no gene *FMR1*, localizado no cromossomo X, que afeta a síntese de uma proteína importantíssima para o desenvolvimento do sistema nervoso. Essa modificação causa deficiência intelectual nos afetados pela doença. No caso da doença de Huntington, a causa é uma expansão no gene *HTT*. O gene está intimamente relacionado ao funcionamento das células neuronais no sistema nervoso central. O defeito da ação da proteína causa movimentos involuntários devido à morte de neurônios relacionados ao controle autônomo de movimentos, problemas cognitivos como perda de memória, demência e maior predisposição ao desenvolvimento de quadros psiquiátricos como depressão.

As expansões na Ataxia de Friedreich reduzem a produção do RNA mensageiro e, consequentemente, a proteína também não será produzida, gerando uma deficiência da frataxina para o indivíduo que possui essa alteração genética, conforme explicado anteriormente. Para que o indivíduo desenvolva a doença, é necessário que ele herde dois alelos expandidos, caracterizando a Ataxia de Friedreich como uma doença autossômica recessiva. Uma vez que ambos os alelos estão defeituosos, a produção da proteína frataxina é prejudicada.

A expansão e consequente deficiência da frataxina levam aos quadros patológicos da Ataxia de Friedreich, uma vez que células sofrendo estresse oxidativo e apoptose são neurônios. Embora utilizemos a palavra “neurônio” para generalizar o grupo de células do sistema nervoso, é importante ressaltar que existem diversos tipos de populações de neurônios. No caso da Ataxia de Friedreich, os principais neurônios que sofrem com a redução significativa de frataxina são aqueles localizados no cerebelo (re-

gião responsável pelo equilíbrio e marcha) e no córtex cerebral. Geralmente, nesses locais, há morte celular. Essas células neurais possuem uma atividade de regeneração quase inexistente. Logo, uma vez morto o neurônio, não haverá outro para substituí-lo, o que acarreta os problemas neurológicos. Além da falta de coordenação motora, a morte neuronal pode afetar as funções auditivas e sensitivas. No entanto, não apenas os neurônios sofrem com a deficiência da frataxina, outras células importantes para o organismo como, por exemplo, as células musculares cardíacas, sofrem com a morte celular, o que leva aos quadros de problemas cardíacos, que podem se agravar e levar à morte dos pacientes.

Graças a estudos realizados de genética de populações humanas, podemos rastrear onde surgiram os alelos expandidos que originam a Ataxia de Friedreich e entender como os processos de migração das populações humanas há várias centenas de anos levaram à presença desse alelo ao redor do mundo (Box 2).

Box 2: O estudo da migração humana ao longo da colonização do planeta nos revela o local de origem da expansão que causa a Ataxia de Friedreich.

Do ponto de vista genético, foi possível analisar, ao longo da história de migração da espécie humana ao redor do mundo, qual foi o provável local de origem da expansão patogênica que leva ao quadro de Ataxia de Friedreich (Figura B3). Segundo esse campo de estudo, existiram, ao longo dos milhares de anos, duas versões para o gene *FXN*. A primeira versão, mais comum ao redor do planeta, é a versão com poucas repetições GAA, com uma ampla área de cobertura mundial; a segunda versão, surgida na região norte da África e levada pelos processos de migração para o Oriente Médio e, posteriormente, à atual região da Índia, é uma versão com número alto de repetições, porém não patogênica. Por sua vez, na África subsaariana, os pesquisadores estimam que a expansão que causa a doença surgiu a partir dos alelos com alto número de cópias GAA, que foram se expandindo ao longo do tempo até atingir o número característico das formas mutadas. Provavelmente devido a erros durante o processo de replicação, houve o aumento das trincas repetidas, alcançando um número elevado e patogênico, que leva à interrupção do processo de transcrição do gene. A partir de seu surgimento, a versão patogênica seguiu a mesma rota migratória das outras variantes, alcançando a Europa, local de maior frequência de pacientes com Ataxia de Friedreich.

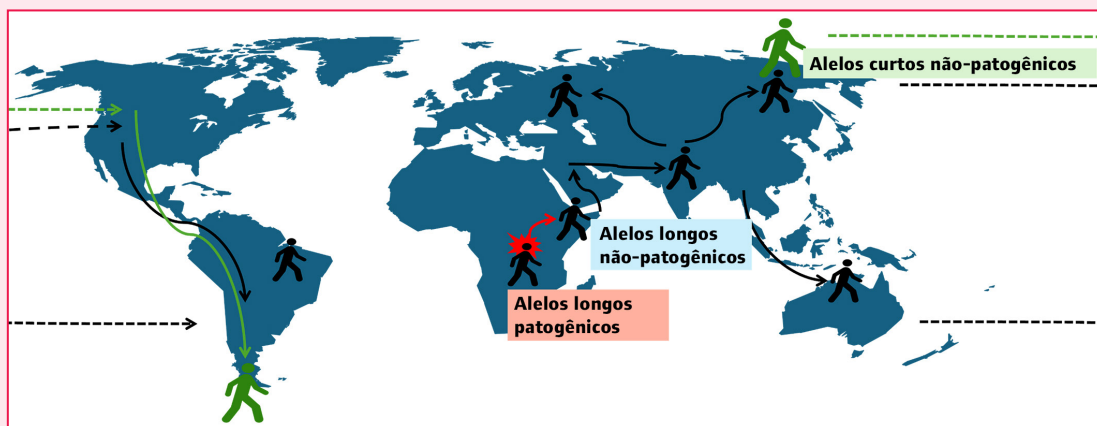
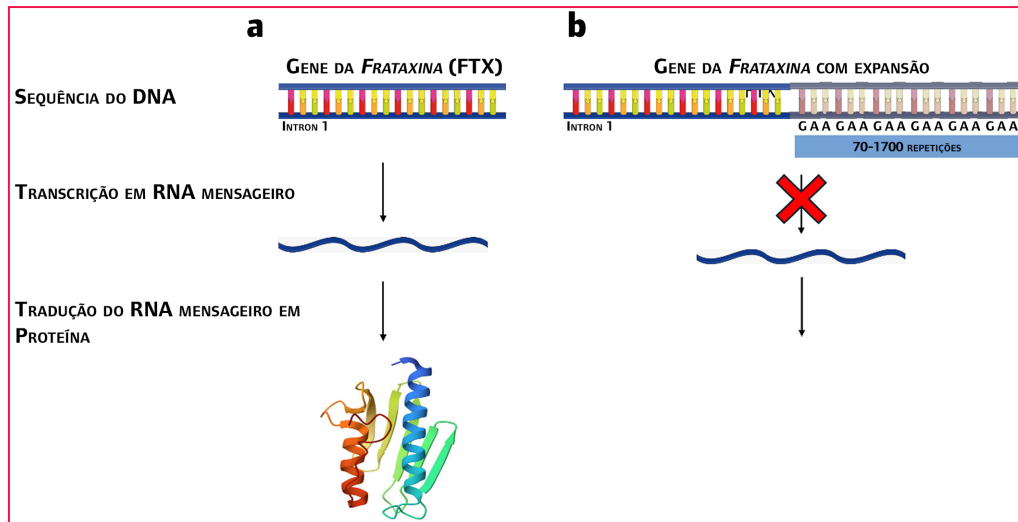


Figura B2

Rota migratória para os três grupos de variações do gene *FXN*, com destaque ao surgimento do alelo longo patogênico na região da África subsaariana. (Fonte: Autores com utilização dos serviços gratuitos da Servier Art Med)

**Figura 3.**

Produção da frataxina a partir do gene *FXN*. (a) De forma típica, o gene *FXN* gera o RNA mensageiro (na transcrição) e a proteína Frataxina (na tradução). No entanto, quando há uma expansão em uma região conhecida como intron 1 (b), não há produção de RNA mensageiro, e, consequentemente, proteína final. (Fonte: Autores com utilização dos serviços gratuitos da Servier Art Med).

Ataxia de Friedreich

Quando falamos a respeito de “ataxias”, estamos nos referindo a um conjunto amplo de doenças que afetam o sistema nervoso e causam déficits na coordenação motora, causando problemas de marcha, equilíbrio, redução da destreza dos movimentos das mãos (os chamados “movimentos finos”), problemas de fala e até mesmo oculares. Esses déficits podem ser identificados quando observamos alguém andar de forma larga e instável, com movimentos descoordenados, lembrando o andar de alguém alcoolizado – o que faz com que, muitas vezes, na sociedade no geral, esses pacientes sejam confundidos com pessoas alcoolizadas, por causa também da sua fala arrastada, característica da ataxia. Dentre as ataxias, existe um grupo que é denominado de “ataxias hereditárias”.

Como o próprio nome sugere, as ataxias hereditárias são aquelas transmitidas entre as gerações com herança mendeliana. Essas ataxias podem apresentar os padrões de herança típicos, aqueles que estudamos nas aulas de genética mendeliana: autossômica dominante (quando o indivíduo só precisa herdar uma única cópia defeituosa do gene para desenvolver a condição), autossômica recessiva (quando é necessário que o indivíduo herde uma cópia defeituosa materna e outra paterna para desenvolver a condição) e ligada ao X (quando o gene defeituoso está localizado

no cromossomo X). Também podem estar ligadas ao DNA mitocondrial (uma vez que nossas mitocôndrias possuem seu próprio material genético, é possível que haja o processo de herança de um gene defeituoso localizado no DNA mitocondrial).

A Ataxia de Friedreich é uma característica com herança autossômica recessiva, dado que, somente quando o indivíduo possui dois alelos com expansões no gene *FXN*, é incapaz de produzir frataxina e manifesta a doença, geralmente durante a adolescência. As principais manifestações estão associadas à morte neuronal. Podemos citar as dificuldades de marcha (em quase 100% dos pacientes), fala arrastada (conhecida no meio médico como **disartria**), problemas de equilíbrio, além de algumas manifestações oculares (como, por exemplo, degeneração do olho, resultando em redução da capacidade de enxergar), problemas cardíacos (enfraquecimento de ventrículos do coração, responsáveis pelo bombeamento de sangue para todo o corpo), distúrbios associados ao trato urinário (controle de esfíncteres pela atividade neuronal). Outros quadros com causas menos esclarecidas são escoliose e deformidades nos pés conhecidas como **pes cavus** (o pé, ao andar, não se achata, fica arqueado). Devido a ser uma doença progressiva, sem comprometimento cognitivo, os pacientes com Ataxia de Friedreich enfrentam importantes repercussões na sua saúde mental, que exigem um bom acompanhamento profissional. O resumo dessas manifestações pode ser visto na Figura 4.

Disartria - dificuldade de articular os sons da fala devido à alteração do controle muscular.

Pé cavo ou pes cavus - deformidade caracterizada pela elevação acentuada do arco do pé.

Devido a toda a apresentação de sintomas graves, os pacientes com Ataxia de Friedreich tendem a ter uma predisposição a problemas psicológicos como depressão e ansiedade.

Por isso, é necessário que haja uma rede de suporte e apoio para que esses pacientes tenham um ambiente favorável para viver, brincar e aprender.

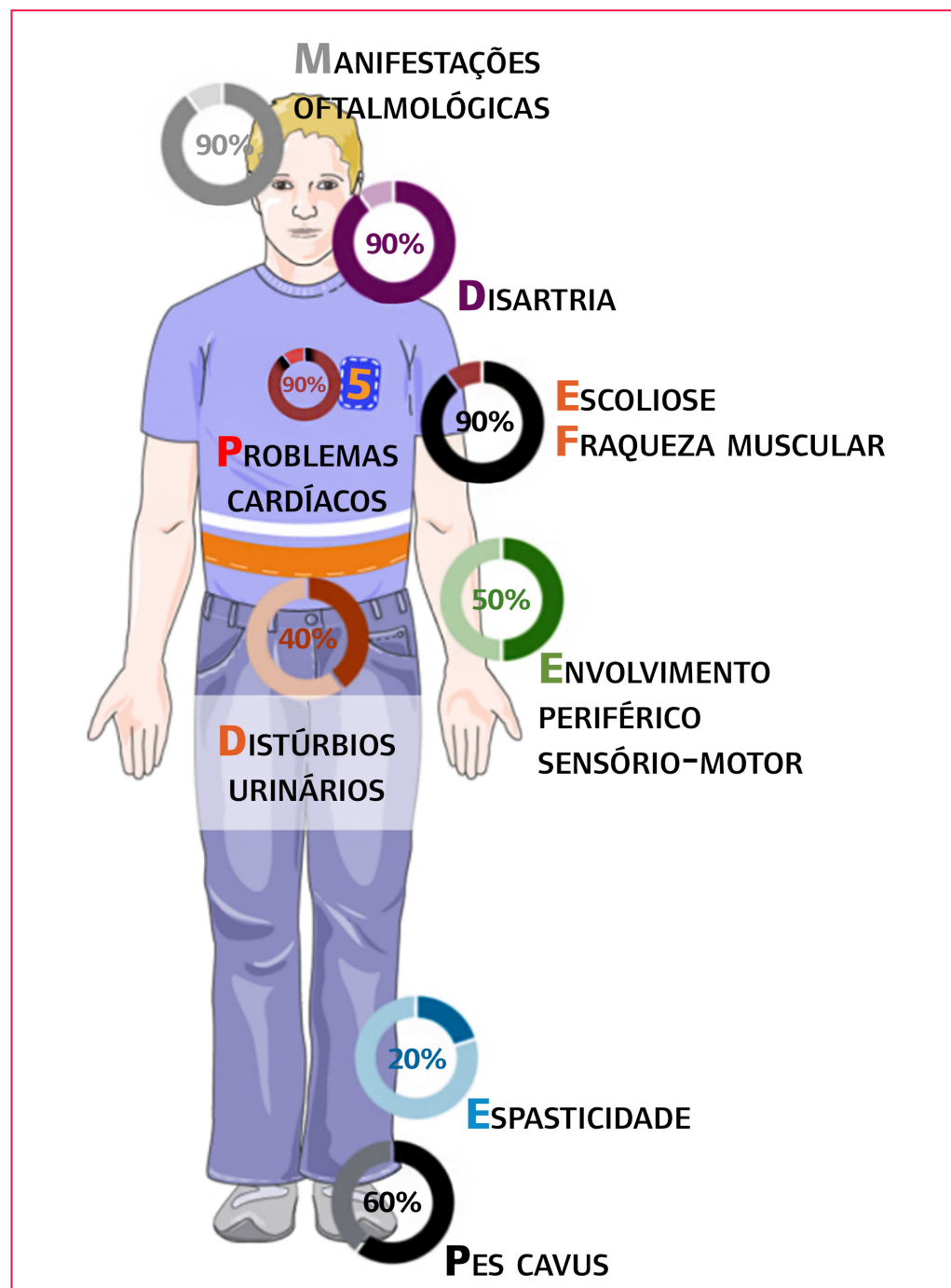


Figura 4. Principais sintomas em pacientes com Ataxia de Friedreich. Na imagem, é possível ver a porcentagem de pacientes que apresentam esses sintomas. A explicação para os sintomas pode ser vista ao longo do texto. (Fonte: Autores com utilização dos serviços gratuitos da Servier Art Med).

Box 3: Alterações cerebrais importantes na Ataxia de Friedreich

Dentre os principais órgãos afetados em pacientes com Ataxia de Friedreich, destaca-se o sistema nervoso central, no protagonismo do próprio cérebro. Devido a sua alta demanda energética, o cérebro é um dos órgãos que mais produz Espécies Reativas de Oxigênio (EROs). Em pacientes com Ataxia de Friedreich, as consequências dessa demanda energética são drásticas. O excesso de EROS leva à morte de neurônios em diferentes regiões cerebrais.

Os principais sintomas associados à Ataxia de Friedreich correlacionam-se diretamente com as regiões cerebrais afetadas (Figura B3). O principal sintoma, a Ataxia, é correlacionado à morte de neurônios presentes no cerebelo; além disso, os problemas relacionados à redução de sensibilidade sensorial, diabetes e quadros psiquiátricos correlacionam-se, respectivamente, com morte de neurônios nas regiões da medula espinal, tálamo e córtex cerebral. Pode-se, desta forma, observar que os sintomas estão intrinsecamente relacionados com a atuação da frataxina nas células-alvo neuronais.

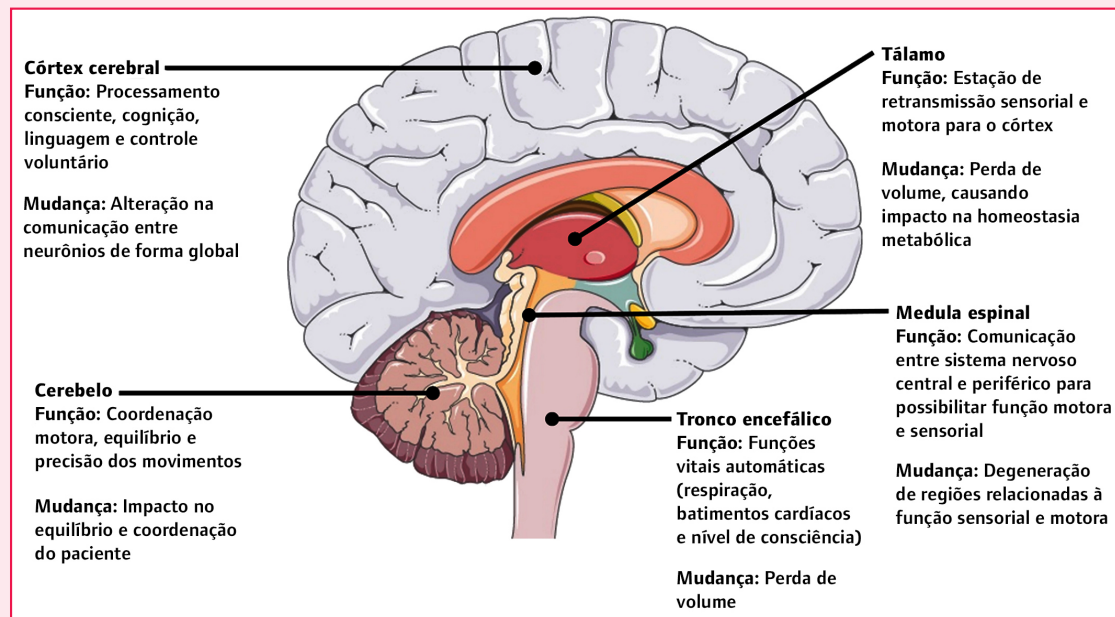


Figura B3.

Áreas cerebrais afetadas pela deficiência da proteína frataxina em pacientes com Ataxia de Friedreich. (Fonte: Autores com utilização dos serviços gratuitos da Servier Art Med).

Considerações finais

Diante do exposto, o gene *FXN* consolida-se como elemento central na compreensão da origem da Ataxia de Friedreich, não apenas por sua relevância estrutural e funcional na manutenção da função mitocondrial, mas também por seu papel determinante na cascata de efeitos que levam ao processo de neurodegeneração. A expansão de repetições GAA no íntron 1 evidencia como alterações genéticas podem resultar em profundas disfunções celulares, reforçando a complexidade dos mecanismos regulatórios da expressão gênica. Acreditamos que o entendimento de um gene e seus efeitos em uma doença genética como a Ataxia de Friedreich mostra a importância da genética para a saúde humana e na construção do saber científico.

Para saber mais

PANDOLFO, Massimo. Friedreich Ataxia. *Neurology Genetics*, [S.L.], v. 11, n. 1, p. e200236, fev. 2025. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/nxg.0000000000200236>.

NAIDU, Sharadha Dayalan; DINKOVA-KOSTOVA, Albena T. Omaveloxolone (Skyclarys™) for patients with Friedreich's ataxia. *Trends In Pharmacological Sciences*, [S.L.], v. 44, n. 6, p. 394-395, jun. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2023.03.005>

JONCKHEERE, An I.; SMEITINK, Jan A. M.; RODENBURG, Richard J. T. Mitochondrial ATP synthase: architecture, function and pathology. *Journal Of Inherited Metabolic Disease*, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 211-225, 27 ago. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-011-9382-9>.

MEDEIROS; L. B. A.; SALES; A. H. Guanina em perigo: por que ela é a base do DNA mais vulnerável aos radicais livres? *Genética na Escola*, v. 20, n. 2, 2025, p. 70.