



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
TÍTULO: DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO  
DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL**

Autor: José Luis Veiga González

Fecha: 12/06/2019

Tutor: Alberto García Redondo

## **1. RESUMEN.**

La demencia frontotemporal (DFT) es una enfermedad degenerativa que afecta a las neuronas presentes en los lóbulos frontales y temporales. Es una enfermedad letal en la que sería interesante tener unos biomarcadores fiables que nos pudieran ayudar a diagnosticar la enfermedad y a conocer en qué punto del desarrollo de la misma se halla el paciente. En esta revisión bibliográfica se intentará hacer una recopilación de todos estos biomarcadores que podrían tener un impacto positivo en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. También se pretende recopilar algunos de estos biomarcadores que son comunes a otras enfermedades neurodegenerativas, lo que podría ayudar al tratamiento, no solo de la demencia frontotemporal, sino también de otras enfermedades.

## **2. INTRODUCCIÓN.**

La demencia frontotemporal es una enfermedad neurodegenerativa, caracterizada por la atrofia circunscrita de los lóbulos frontales y temporales. Es una enfermedad incluida dentro de las demencias degenerativas y que constituye un porcentaje importante de las mismas (aunque no al nivel de la enfermedad de Alzheimer) (1). Corresponde al 20% de las muertes provocadas por demencia en pacientes de menos de 70 años. Presenta en la población una prevalencia de 3,6 personas por cada 100000 con edades entre 50 y 59 años; una prevalencia de 9,4 por cada 100000 personas con edades comprendidas entre los 60 y los 69 y una prevalencia del 3,8 por cada 100000 personas con edades entre los 70 y los 79 (2).

En cuanto a la genética de la DFT, una mayoría de los casos son esporádicos. Sin embargo, entre un 20% y un 40% de los casos se consideran demencia frontotemporal familiar. Dentro de estas familias han aparecido diversos genes implicados que serán descritos más adelante en el apartado de “resultados y discusión” (3).

Tenemos tres cuadros distintos asociados a la DFT (en todos ellos, se produce la atrofia circunscrita de los lóbulos frontales o temporales, esto puede producirse de forma asimétrica o simétrica):

- Variante comportamental: prevalece predominio de síntomas comportamentales.
- Afasia progresiva primaria y demencia semántica: estos dos cuadros están ambos relacionados con deficiencias en el lenguaje.

Las manifestaciones de esta enfermedad varían de acuerdo a la distribución de la atrofia en los lóbulos frontal y temporal. Esta enfermedad aparece generalmente durante la sexta década de la vida y la defunción suele producirse en la siguiente década aunque hay reportes de pacientes que, en el caso de enfermedad familiar los síntomas aparecen en la segunda década de la vida. Aparecen diversas variantes de la distribución demográfica de la enfermedad en función de la variante clínica de la enfermedad:

- La variante frontal y la demencia semántica son más frecuentes en hombres. Por otro lado, la afasia primaria progresiva es más común en mujeres.
- La progresión se produce a un ritmo mayor en la variante frontal (defunción a los 3, 4 años de media). Por otro lado, los pacientes con demencia semántica tienen una supervivencia de más de seis años desde el momento del diagnóstico (1).

A continuación, se desarrollan cada uno de los cuadros descritos:

- **Variante comportamental.**

El inicio de esta variante es gradual. Comienza con una alteración de la personalidad que se presenta con un comportamiento desinhibido, impulsivo e inapropiado. También puede producirse una pérdida de la iniciativa, con aplanamiento del ánimo. Existe una cierta conservación de la memoria, aunque sí pueden producirse cambios en la misma (detectables mediante test de memoria). Estas alteraciones se deben a la atrofia de la función frontal. Aparecen disfunciones en las áreas de la atención, planificación, abstracción y resolución de problemas. Con el tiempo se pueden producir problemas en el comportamiento del día a día como la realización de compras compulsivas, cambios en el patrón alimentario y un descuido de la higiene personal. Finalmente se produce una afectación del lenguaje que termina en el mutismo del paciente (3).

Los pacientes con esta afección presentan generalmente conductas estereotipadas y repetitivas. También muestran conductas sexuales inapropiadas. Muchas veces estos pacientes son confundidos con pacientes psiquiátricos debido a que los síntomas aparecen a una edad media (sexta década de la vida) y presentan marcadas alteraciones de personalidad y comportamiento. Estos comportamientos pueden llevar al diagnóstico erróneo, confundiendo la DFT con otras afecciones como los desórdenes de comportamiento compulsivo. También puede ocurrir que, debido a la apatía propia de la enfermedad, se confunda con depresión. La demencia frontotemporal puede provocar en algunos pacientes delirios y euforia, síntomas que pueden confundirse con enfermedades como la esquizofrenia (4).

Es importante remarcar que estos síntomas no tienen por qué presentarse a la vez, ni tienen por qué aparecer en todos los pacientes (5).

- **Afasia progresiva primaria.**

En este cuadro también nos encontramos con un inicio gradual y de curso progresivo, donde se produce una disfunción en el lenguaje, con síntomas tales como la dificultad para encontrar las palabras adecuadas cuando el paciente está en una conversación, dificultad para comprender palabras, tanto escritas como habladas, así como agramatismo (se termina produciendo lo que se conoce como “habla telegráfica”). Para que se considere que el paciente está sufriendo este cuadro de la DFT, el paciente debe sufrir estas alteraciones del lenguaje durante al menos dos años, sin que se presenten otros tipos de deficiencias mentales (memoria, conductuales, etcétera).

El paciente es consciente del problema que está sufriendo, por lo que en muchos casos aparecen problemas tales como depresión y frustración.

Conforme avanza la enfermedad, van afectándose otras áreas distintas del lenguaje, llegando incluso a producirse déficits y comportamientos desinhibidos (3).

- **Demencia semántica.**

En este caso aparece una afasia fluida. Los pacientes presentan problemas para nombrar objetos y además sufren un deterioro en la capacidad de comprender el lenguaje. Sin embargo, conservan un habla fluida sin alteraciones gramaticales pero con un vocabulario

pobre. Conforme la enfermedad avanza, el discurso va volviéndose progresivamente cada vez más pobre. Por otro lado, aparece prosopagnosia, dificultad para comprender objetos y otros estímulos sensitivos (3).

Estos tres fenotipos que se han descrito culminan igual, con el deterioro progresivo del paciente hasta la parálisis y muerte del mismo. Frecuentemente, los pacientes no comprenden la patología que están sufriendo

### **Neuropatología.**

Como ya se ha dicho, en la DFT aparece una atrofia delimitada de los lóbulos temporales y frontales (generalmente, aunque en algunos casos puede afectar a los lóbulos parietales).

Microscópicamente se puede apreciar pérdida neuronal, gliosis, espongirosis superficial y neuronas balonadas en células acromáticas. Algunos de los signos histopatológicos que podemos encontrar son:

- Cuerpos de Pick: compuestos principalmente por proteína tau. Estas inclusiones se encuentran en el giro dentado, las células piramidales del sector CA1 y el subiculum del hipocampo. También aparece en las capas II y VI de la neocorteza, así como en algunos núcleos subcorticales, como el sistema estriado-palidonigral, el locus ceruleus y el núcleo tuberal lateral del hipotálamo (3).
- Inclusiones de TDP-43: esta proteína aparece en un porcentaje importante de pacientes que sufren demencia frontotemporal y es, junto con tau, una de las más importantes a la hora de descubrir biomarcadores de la enfermedad (6).
- En la composición de las inclusiones proteicas que aparecen en las células suele encontrarse la ubiquitina. La ubiquitina es una proteína que sirve para “marcar” las proteínas que van a ser destruidas por el proteosoma. Si existe un fallo en este sistema se produce la acumulación de proteínas ubiquitinizadas en el citoplasma de la célula, observándose estas inclusiones. Dos de las proteínas a las que aparece unida la ubiquitina son tau y TDP-43 (3).

### **Tratamiento.**

Desde el punto de vista del tratamiento hay que tener en cuenta las características de la enfermedad. Como ya se ha mencionado anteriormente, la demencia frontotemporal es una enfermedad que se presenta en tres fenotipos distintos (variante comportamental, afasia progresiva primaria y demencia semántica). Además, en esta enfermedad se ven involucrados multitud de procesos químicos que dificultan el tratamiento de la misma, que ha avanzado poco en los últimos años. No existe ningún fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la demencia frontotemporal, se utilizan fármacos para el tratamiento sintomático de la enfermedad. Generalmente se utilizan fármacos *off-label* que se ha demostrado a través de estudios aleatorizados y con el uso de placebos que presentan una actividad mínima. Las terapias utilizadas son en su mayoría terapias destinadas a la modulación de los neurotransmisores, por lo que no van a tener como objetivo la causa de la enfermedad sino los síntomas de la misma. Existen tres importantes limitaciones en los estudios que se han hecho sobre estos tratamientos: la heterogeneidad de presentaciones de la enfermedad, la heterogeneidad de causas de la enfermedad y el número limitado de pacientes que sufren demencia frontotemporal (7).

## **Diagnóstico**

Por otro lado el diagnóstico también tiene sus problemas ya que este se lleva a cabo mediante la observación de las características clínicas del paciente (lo que puede llevar a errores como ya se ha indicado) o mediante biopsia del cerebro (algo que por su riesgo no es recomendable hacer), lo que genera la necesidad de encontrar biomarcadores fiables de la enfermedad (7). Un biomarcador químico es una herramienta fundamental en la medicina moderna para el diagnóstico y valoración de las enfermedades. Se estudia con atención el significado de los mismos y, una vez se ha extraído toda la información posible del mismo, se aplica esta a la información dada por el paciente. Podemos definir un biomarcador como un *“parámetro biológico medible y cuantificable que se puede utilizar como indicador de un estado fisiopatológico o de salud”* definido así en los *Medical Subject Headings*. Por sí mismo, el biomarcador no es una prueba diagnóstica, sino que precisa de un proceso de validación en la práctica de campo. Aún así, es indudable que es necesaria y de vital importancia tener buenos biomarcadores que permitan la correcta valoración de la presencia de una determinada patología, así como del momento en el que se encuentra la misma (8).

Estamos ante una enfermedad que guarda similitudes con otras enfermedades de carácter neurodegenerativo. Algunas de estas enfermedades con las que guarda relación son las enfermedades de la motoneurona. Alrededor de un 15% de los pacientes que sufren DFT experimentan además afecciones relacionadas con enfermedades de la motoneurona. Por otro lado, un 30% de los pacientes con enfermedades de la motoneurona, como es el caso de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), desarrollan demencia frontotemporal. Es necesario tener en cuenta esta relación a la hora de diagnosticar a un paciente con DFT, pues se deberá valorar si este presenta una superposición entre ambos síndromes. Si se observa a un paciente con DFT que padece de debilidad muscular, fasciculaciones, hiperreflexia, risa o llanto patológico (labilidad emocional) y problemas de sudoración se determinará la posibilidad de que sufra una afectación de la motoneurona y se precisará una valoración neuromuscular (electromiograma). Si tenemos un paciente diagnosticado de una enfermedad de la motoneurona que presenta síntomas propios de la DFT, se le hará una valoración cognitiva para confirmar la sospecha (9).

### **3. OBJETIVOS.**

- Elaborar una recopilación de los marcadores biológicos de diagnóstico y de pronóstico de la DFT.
- Evaluar las ventajas que estos tendrían en el tratamiento o diagnóstico de la enfermedad con respecto al tratamiento que se siga actualmente.
- Relacionar los biomarcadores de la DFT con los biomarcadores de la ELA.

### **4. METODOLOGÍA.**

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos relacionados con biomarcadores de la DFT y otras enfermedades en “PubMed”. Para el desarrollo de la introducción se han utilizado libros y artículos en formato electrónico

buscados en el Catálogo Cisne del sitio web de la biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid. En la introducción se ha usado información acerca de las características generales de la DFT.

## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

### **Marcadores genéticos.**

La demencia frontotemporal tiene un importante carácter genético que contribuye a su patogenia. Un 40% de los pacientes de DFT tienen historial familiar de demencia, trastornos psiquiátricos o síntomas motores. Al menos un 10% de estos pacientes lo han heredado siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante. Los tres genes más comunes asociados con esta patología son *MAPT*, *GRN* y *C9orf72*. Existen otros genes menos comunes que se asocian con la DFT, entre ellos encontramos *VCP*, *CHMP2B*, *TARDBP*, *FUS*, *EXT2*, *TBK1* y *SQSTM1*.

- ***MAPT*.**

Este gen es el que codifica para la proteína tau (aparece en el cromosoma 17q21). Las manifestaciones clínicas de los pacientes con DFT que presentan mutaciones en este gen varían entre la DFT comportamental y la afasia progresiva primaria (el fenotipo puede variar entre distintos familiares que presentan la misma mutación). Esta mutación no se asocia con pacientes con ELA (9).

Se han encontrado unas 50 mutaciones distintas de *MAPT* que se relacionan con patologías de la proteína tau. Los distintos “splicing” de *MAPT* generan seis isoformas diferentes, por otro lado, la inclusión alternativa del exón 10 genera que cada isoforma de tau presente la unión de tres o cuatro microtúbulos. Las enfermedades en las que se acumula esta proteína hiperfosforilada es denominada taupatías (9).

- ***GRN*.**

Desde 2006 se relacionan las mutaciones en este gen (también se encuentra en el cromosoma 17) con enfermedades que cursan con degeneración de los lóbulos frontal y temporal. Se cree que la neurodegeneración aparece por haploinsuficiencia ya que los pacientes que presentan mutaciones en este gen tienen un 50% menos de mRNA progranulina. No se comprende todavía el rol de la progranulina, se cree que participa en procesos de crecimiento neuronal, función lisosomal en inflamación y respuesta al estrés. La penetrancia de este gen en la DFT es incompleta (9).

Generalmente, los pacientes con esta mutación presentan la variable comportamental y la afasia progresiva primaria (además de otras enfermedades) y rara vez aparece en pacientes de ELA. Generalmente aparece en pacientes que han debutado con la enfermedad a una edad avanzada y la apatía suele ser el síntoma predominante (9).

- ***C9orf72*.**

Desde el año 2000 se conocía la relación entre la DFT y la ELA con el cromosoma 9q21-q22, sin embargo, no es hasta el año 2011 cuando se descubrió una mutación. Esta mutación es una repetición de hexanucleótidos en una región no codificante en el marco abierto de lectura 72 del cromosoma 9 (9). Esta repetición patológica de hexanucleótidos es la causa principal de la DFT y la ELA de carácter familiar (10). Las repeticiones de hexanucleótidos en pacientes con DFT, ELA o combinación de ambos era de 700 a 1600 (es importante destacar que en los controles iban de 2-23). En los individuos con esta mutación lo más común es que se desarrolle DFT (variante comportamental), aunque ELA y DFT-ELA también tiene una frecuencia reseñable (9).

La patología más común asociada a esta alteración genética es la presencia de inclusiones de TDP-43 (de la que se hablará más adelante en el trabajo). En los pacientes con esta mutación aparecen también inclusiones con proteínas formadas por repeticiones de dipéptidos. No ha sido posible encontrar una relación entre estas inclusiones y la neurodegeneración. La existencia de individuos positivos para la mutación en *C9orf72* que presentan estas inclusiones de DPR pero son negativos para inclusiones de TDP-43 y han fallecido antes de presentar síntomas para DFT o ELA sugiere que estas inclusiones comienzan a acumularse antes de que comience la degeneración neuronal (9).

Lo que también encontramos en los pacientes con esta mutación es que muestran agregados de ARN, los cuales también podrían estar relacionados con procesos de neurotoxicidad (9).

- **Otras causas genéticas de la DFT.**

La DFT ha sido también relacionada con mutaciones en el gen *VCP* (cromosoma 9). Las mutaciones en este gen también se han relacionado con enfermedades de la motoneurona. Estas mutaciones generan únicamente una forma neuropatológica caracterizada por inclusiones de proteína TDP-43 tipo D (se entrará más profundamente a explicar esta proteína) (9).

Por otro lado, las mutaciones en *FUS* generan inclusiones de la proteína FUS. Estas mutaciones son muy poco comunes y se asocian generalmente con ELA familiar (9).

Como ya se ha dicho al principio de este apartado, hay otros muchos genes que participan en la etiología de la DFT pero cuyas mutaciones son menos prevalentes (*TARDBP*, *CHMP2B*, *TBK1*, *OPTN*, *SQSM1* y *EXT-2*) (9).

### **Proteínas en la DFT.**

- **Proteína tau.**

La proteína tau fue descubierta por primera vez en 1975 como una proteína esencial en el ensamblaje de los microtúbulos. Posteriormente, se descubrió que esta participa en otros procesos esenciales para la célula: transporte de sustancias, confiere estabilidad a la célula y participa en la transmisión de señales en el interior de la célula (9).

Esta proteína aparece acumulada en el interior de las células de pacientes en forma de inclusiones de filamentos insolubles, lo que afecta a la regulación del transporte axonal, la formación de microtúbulos y la estabilización de los mismos. Todo esto provoca una bajada de la formación de microtúbulos y un importante incremento de la agregación de la proteína tau, lo que induce neurotoxicidad y disfunción del nervio. Los distintos subtipos de agregados de tau varían en el grado de fosforilación y la cantidad de isoformas de los mismos. En función de estas isoformas se clasifican las taupatías en 3R o 4R. La isoforma de la proteína tau no es la única diferencia entre las distintas taupatías, también hay diferencias en cuanto a sus características anatómicas e histopatológicas (9). En función de la isoforma de tau encontramos:

- Enfermedad de Pick: presenta células balonadas (conocidas como células de Pick), así como grandes inclusiones en el citoplasma neuronal, esféricas y argirofílicas (11). Estas inclusiones son lo que se conoce, y ya se ha mencionado anteriormente, como cuerpos de Pick. Aunque en su mayor parte están compuestos por tau del subtipo 3R, sí se han encontrado inclusiones en las que aparece el subtipo 4R. La enfermedad de Pick está asociada con una atrofia severa de las regiones ventrales de los lóbulos frontal y temporal así como en la circunvolución cingulada anterior y la ínsula. Esta enfermedad se expresa con el fenotipo de la DFT comportamental (los otros dos fenotipos aparecen con una frecuencia reseñable) y generalmente es esporádica aunque se ha relacionado (en pocos casos) con mutaciones en *MAPT* (9).
- Tautopatía globular glial: esta tautopatía se caracteriza por la presencia de largas inclusiones de tau 4R con forma globular en astrocitos y oligodendrocitos. La presencia de estas inclusiones en estas células en concreto es lo que permite distinguir esta patología de otras 4R taupatías como pueden ser la PSP (parálisis supranuclear progresiva) o la CBD (degeneración corticobasal). Fenotípicamente se presenta como una DFT comportamental y/o enfermedad de la motoneurona, presente o no síntomas extrapiramidales (12).
- AGD (enfermedad de los cuerpos argirofílicos): es una 4R taupatía que se caracteriza por la acumulación de pequeñas inclusiones argirofílicas con forma de punto o coma, que se acumulan predominantemente en las regiones límbicas y el lóbulo temporal. En función de las regiones afectadas va a presentar síntomas de enfermedad de Alzheimer o de DFT comportamental (punto de contacto entre ambas enfermedades). En estos depósitos tau no está acetilada, un paso importante para que tau adquiera sus características patogénicas en la enfermedad de Alzheimer. Por esto se relaciona con fenotipos más benignos de la enfermedad de Alzheimer, generando teorías alrededor de la posibilidad de que estas inclusiones puedan tener un papel protector en la enfermedad de Alzheimer para explicar esta mayor benignidad de la enfermedad en los pacientes positivos para estas inclusiones (9). No se han encontrado referencias acerca de este papel protector en el caso de la DFT.
- **TDP-43.**

La identificación de inclusiones de la proteína TDP-43 hiperfosforilada y ubiquitinizada se produce en el 50% de los pacientes con degeneración de los lóbulos frontal y temporal y en



el 97% de los pacientes con ELA, por lo que sería un punto común entre ambas enfermedades (6).

Se han realizado investigaciones intentando encontrar un biomarcador que permita la detección de enfermedades relacionadas con la proteína TDP-43. Sin embargo, actualmente no existe ningún biomarcador disponible debido a que, en la mayoría de los casos, existe una correlación clínico-patológica pobre. Sin embargo, se cree que es imprescindible encontrar un biomarcador fiable para poder encontrar un tratamiento para la DFT que presente estos agregados (6).

La proteína TDP-43 fue aislada por primera vez en 1995 como una nueva forma de inactivar la expresión del gen del VIH-1 mediante su unión al elemento TAR. En cuanto a la función de esta proteína, no solo cumple una función como regulador de la transcripción, sino que además participa en la estabilización del ARNm durante el proceso de *splicing*. La proteína presenta un dominio de unión al ARN (RRM), con preferencia para la unión TG o UG, y una región rica en glicina en el extremo C-terminal (6).

TDP-43 tiene una localización a caballo entre el citoplasma y el núcleo. Mediante una señalización nuclear se habilita la entrada de la proteína. Por otro lado, la exportación de la proteína al citoplasma parece no estar ligada por ninguna señal bioquímica, sino más bien por difusión pasiva a través de la membrana nuclear. Esto lo que nos indicaría es que la zona de mayor concentración de la proteína, en un estado fisiológico, sería la zona nuclear (6).

En un estado patológico, vamos a encontrar inclusiones en neuronas y células de la glía como resultado de un cambio en la distribución de TDP-43 desde el núcleo al citoplasma. En estas células afectadas nos vamos a encontrar TDP-43 hiperfosforilada, ubiquitinizada y escindida de su extremo C-terminal (13). Esta escisión está provocada por caspasas o calpaínas dependientes de calcio (14), lo que aumenta la toxicidad de los agregados al inducir la apoptosis de las células afectadas (15). La translocación de la proteína desde el núcleo al citoplasma parece deberse a un desajuste en el transporte y solubilidad de la misma (6). Se han identificado, mediante análisis proteómico, proteínas que podrían participar en procesos de transporte de TDP-43 desde el núcleo al citoplasma en estados patológicos (16).

Podemos distinguir cinco subtipos distintos de TDP-43 en estado patológico (estos subtipos se han descrito mediante el uso de anticuerpos anti ubiquitina y anti TDP-43) (6):

- El tipo A se caracteriza por una abundancia de inclusiones de forma redondeada o de media luna, neuritas (expansiones del soma de la neurona) cortas y distróficas e inclusiones neuronales lentiformes e intranucleares (más comunes en el estrato II de la corteza) (17).
- El tipo B está caracterizado por inclusiones citoplasmáticas mucho menos frecuentes y neuritas distróficas en capas tanto internas como externas de la corteza. El tipo B es el más común y suele asociarse con la aparición de inclusiones en la motoneurona inferior, con o sin síntomas de enfermedad de la motoneurona inferior (17). Los pacientes que presentan repeticiones en el gen *C9orf72* son los que presentan más habitualmente el tipo B aunque también puede aparecer el tipo A (9).
- En el tipo C encontramos pocas inclusiones neuronales y neuritas largas, tortuosas y

distróficas (9).

- El tipo D se caracteriza por frecuentes inclusiones intranucleares neuronales lentiformes, así como neuritas cortas y distróficas con escasas inclusiones citoplasmáticas (9).
- El tipo E es el de más reciente descubrimiento y se caracteriza por pequeñas inclusiones granuladas o finos filamentos dentro del soma neuronal (18).
- **Proteínas FET.**

Dentro de esta familia de proteínas encontramos la proteína FUS. Como ya se ha dicho en el apartado dedicado a factores genéticos, las inclusiones de esta proteína están relacionadas con la ELA familiar (asociadas a mutaciones en el gen *FUS*) (9). Las inclusiones de FUS aparecen en las células de la glía y tienen morfología variada. Se cree que esta proteína está implicada en procesos de proliferación celular, reparación del ADN, regulación de la transcripción y procesamiento del ARN. Es una proteína rica en glicina en el extremo N-terminal y con una región muy conservada en el extremo C-terminal que es reconocida por la transportina, permitiendo la translocación de FUS al núcleo. Los procesos por los que esta proteína se acumula en fracciones insolubles son procesos de ubiquitinación, truncamiento y fosforilación (19).

Debido al conocimiento de la superposición de la ELA y la DFT, se ha estudiado la relación entre esta proteína y la DFT. Mediante estudios *postmortem* se descubrió que, contrariamente a lo que se creía, en DFT no todas las inclusiones ubiquitina positivas correspondían a inclusiones de TDP-43. Alrededor de un 20% de estas eran inclusiones de FUS (19).

Otra cosa que se descubrió es que en el caso de las inclusiones de FUS en ELA familiar, estas se relacionaban con mutaciones en el gen *FUS*. Sin embargo, en el caso de la DFT las inclusiones no estaban relacionadas con mutaciones en dicho gen, generando una DFT comportamental esporádica y de inicio temprano. A pesar de que los pacientes no presentan síntomas de ELA, si encontramos estas inclusiones en neuronas inferiores. Una característica interesante que se encontró en los pacientes de DFT es que presentaban inclusiones intranucleares de la proteína, que aparecían como filamentos rectos, curvos o vermiformes. También aparecieron inclusiones intranucleares con forma de anillo distribuidas en la periferia del núcleo y más fácilmente reconocibles en el hipocampo (19).

Como ya se ha dicho al principio de este apartado, FUS pertenece a una familia de proteínas (FET). Cuando se analizaron las células de pacientes con DFT se observaron inclusiones que contenían otras proteínas pertenecientes a esta familia FET (FUS, EWS y TAF15). Sin embargo, no se encontraron inclusiones de FUS similares a las de la ELA familiar, lo que sugiere un mecanismo que difiere entre ambas enfermedades en la formación de estas inclusiones (9).

- **Otras inclusiones proteicas.**

La mutación en el gen *CHMP2B* se asocia con ELA familiar y DFT familiar. En los pacientes con esta mutación se generan inclusiones que son positivas para ubiquitina pero negativas

para tau, TDP-43 y proteínas de la familia FET. Todavía no se ha podido determinar la naturaleza de esta supuesta proteína patógena (9).

### **Biomarcadores en fluidos para la DFT.**

Después de una revisión de las principales proteínas relacionadas con la DFT, se procederá a desarrollar las posibilidades de las que se dispone para poder detectarlas como biomarcadores de los fluidos sin necesidad de observarlas en estudios *postmortem* ya que lo que se pretende es encontrar biomarcadores fiables y precisos que nos permitan diagnosticar y pronosticar la enfermedad del paciente mientras este aún esté con vida, pudiendo hacer así un mejor abordaje terapéutico.

La DFT es una enfermedad cuyo tratamiento se piensa que va a ser mediante la actuación sobre múltiples dianas proteicas. Por esta razón, lo ideal sería poder encontrar un biomarcador fiable que nos pudiera indicar exactamente a qué población de la enfermedad pertenece el paciente (recordar que la DFT es una enfermedad muy heterogénea en causas y síntomas) para así poder hacer un abordaje terapéutico más personalizado y más efectivo. Lo deseable también sería que la forma de obtención fuera lo más cómoda y segura posible para el paciente (20).

Un importante fluido corporal del que se podrían extraer pruebas clínicas de la DFT es el líquido cefalorraquídeo. Este es un fluido claro tiene un volumen de 150 mL (con una renovación de 15-25 mL/h) y rodea el cerebro, confiriéndole un soporte mecánico. Además de esto, transporta nutrientes y participa en la señalización celular a nivel de las neuronas. Por otro lado, ayuda al aclaramiento de metabolitos que llegarán más adelante a la sangre a través de las vellosidades aracnoides (20).

La característica que hace al LCR una matriz óptima para la medición de biomarcadores de la DFT es que comunica directamente con el líquido intersticial del cerebro. Por otro lado, las moléculas y sus derivados procedentes del cerebro están en una mayor concentración en el LCR que en la sangre. Otro problema del análisis de biomarcadores para la DFT en sangre es que existen proteínas implicadas en la DFT (como TDP-43) que también se generan en otros tejidos, por tanto, puede ser complicado determinar hasta qué punto una alteración de estos en sangre puede estar reflejando algún problema a nivel neuronal. Finalmente, existe otro problema para la extracción de muestras vía análisis de sangre y es la estabilidad de la molécula a analizar. Un ejemplo de esto sería tau, ya que esta proteína presenta una vida media mucho más corta en sangre que en LCR (20).

Los distintos biomarcadores para el diagnóstico pronóstico de la demencia frontotemporal que se están estudiando son:

- **Neurofilamentos.**

Los neurofilamentos son proteínas estructurales que forman parte del esqueleto axonal. La presencia en el LCR de la cadena ligera de los neurofilamentos (NfL) es un signo general de la degeneración neuronal. Sin embargo, se ha sugerido que podría utilizarse con éxito en el diagnóstico de la DFT, particularmente, del subtipo comportamental de la misma (20).

Altas concentraciones de NfL en el LCR se asocian con una menor supervivencia del paciente, por lo que sería interesante estudiar hasta qué punto esto podría utilizarse para evaluar la intensidad de la enfermedad en cada paciente. Esta elevación de la concentración de NfL en LCR también se aprecia en plasma y suero, pudiendo utilizarse para prever el desarrollo de la enfermedad y la atrofia de los lóbulos frontal y temporal que luego podrá confirmarse mediante resonancia magnética (20).

Se han podido observar diferencias notables, no solo entre pacientes con DFT e individuos control, sino también entre pacientes sintomáticos de la enfermedad y portadores asintomáticos de las mutaciones asociadas a la DFT. De esta manera, podemos distinguir en dos grupos a los pacientes y a los portadores asintomáticos. Por otro lado, que exista una correlación entre [NfL] en suero y en LCR (contrariamente a lo que ocurre en el caso de la ELA), sugiere que la [NfL] en suero pueda constituir un biomarcador fiable para la DFT (21).

Con todos estos datos, podemos concluir que la concentración de NfL solo aumenta cuando estamos ante las fases sintomáticas de la enfermedad, mientras que los pacientes presintomáticos tienen niveles similares a los individuos control. Aún así, hay que tener cuidado a la hora de interpretar los niveles de NfL en LCR y plasma (20) ya que este biomarcador se utiliza en otras enfermedades neurodegenerativas como las de las que afectan a la motoneurona (la ELA entre ellas). En este caso se utilizan como biomarcador para diferenciar y clasificar los distintos síndromes que afectan a la motoneurona (22). Los niveles de NfL en LCR son considerablemente mayores en ELA que en DFT, por lo que en función de los niveles, podríamos establecer un criterio diferencial entre ambas enfermedades (23).

- **TDP-43.**

Como ya se ha explicado anteriormente en este trabajo, los agregados de TDP-43 juegan un papel fundamental en muchos de los pacientes que padecen DFT. Los niveles de esta proteína pueden medirse en el LCR pero, desgraciadamente, parece que la proteína hallada en este fluido procede de la sangre. No se aprecian diferencias en la concentración de TDP-43 en muestras de LCR de pacientes con DFT-tau y pacientes con DFT-TDP (20).

Finalmente, se ha podido demostrar que los niveles de TDP-43 están aumentados en el plasma de pacientes que presentan mutaciones que están relacionadas con DFT-TDP (24).

- **Progranulina.**

La progranulina es un factor de crecimiento que, como ya se ha dicho anteriormente, tiene relación con mutaciones en el gen *GRN*. Se ha observado una reducción reseñable de la concentración de progranulina en pacientes que presentan mutaciones en dicho gen. Este déficit de la proteína se acompaña con una activación del tejido cerebral, que se refleja en un incremento de la concentración en el LCR de C1qa y C3b a medida que se produce el progreso de la enfermedad, lo que sugiere que la activación del complemento pueda estar participando en el proceso neurodegenerativo asociado a la DFT causada por una deficiencia de progranulina (20).

La baja concentración de progranulina y la mutación en *GRN* ha sido ya demostrado en distintos estudios y sugiere que el análisis de esta proteína puede ser un buen método para detectar mutaciones en el gen, lo que puede ser particularmente útil para la detección de mutaciones que se escapan a los métodos clásicos de *screening* (20).

- **Tau y  $\beta$ -amiloide.**

La variedad comportamental de la DFT es la enfermedad neurodegenerativa con la menor proporción de pacientes positivos para biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (incremento de la concentración de tau total -T-tau- y de la concentración de tau fosforilada -P-tau- en LCR y reducción de A $\beta$ 42). Si se combinan los biomarcadores para la EA (enfermedad de Alzheimer) con los NfL, se obtienen unos resultados en diagnóstico con una sensibilidad de un 94-100% para la DFT (20).

Se ha descubierto que, mediante el análisis de los ratios A $\beta$ 42/40 y T-tau/A $\beta$ 42, se puede establecer un criterio para distinguir la EA de la DFT, tanto en su variedad comportamental como en la demencia semántica. Por otro lado, los pacientes con DFT tienen ratio menor de P-tau/T-tau, así como una menor concentración de precursores de A $\beta$  en LCR en pacientes con AD e individuos control (20).

Aún con todo esto, el uso de tau como biomarcador en fluidos es complicado debido a que solo se van a incrementar los niveles de la misma en pacientes con una mutación en *MAPT*, aquellos pacientes con mutaciones en *GRN*, por ejemplo, no van a tener variación en los niveles de tau. Por otro lado, existen diferentes mutaciones en este gen que van a generar distintas variaciones en la concentración de la proteína (20). También se ha constatado que, a pesar de encontrar diferencias en los niveles de tau entre EA y DFT, sigue habiendo un importante solapamiento entre ambas enfermedades, lo que dificulta mucho el desarrollo de un diagnóstico útil para la enfermedad. Por último, tampoco se ha constatado relación alguna entre los niveles de la proteína en plasma y los cambios en forma y volumen en el cerebro o en la duración/severidad de la enfermedad (25).

- **YKL-40.**

YKL-40 es un marcador de la actividad astrocítica, que se muestra aumentada en el LCR en el caso de la DFT (23). YKL-40 es una glicoproteína inflamatoria que participa cuando se produce una lesión endotelial, promoviendo quimiotaxis, la agregación celular, la reorganización y el remodelamiento tisular como respuesta a ese daño endotelial (26).

Como ya se ha dicho, [YKL-40] se ve aumentada en los pacientes con DFT. El ratio sAPP $\beta$ /YKL-40 es más bajo en la DFT que en los pacientes control, y prácticamente igual que el de los pacientes que sufren ELA. Un nivel elevado de YKL-40 está asociado con una supervivencia menor en pacientes que sufren DFT-ELA (23).

- **Repeticiones de dipéptidos.**

La repetición de expansiones en el gen *C9orf72* son una de las causas más comunes de DFT y de ELA. Estas expansiones provocan la producción anormal de DPR. Para detectar una de estas proteínas (polyGP) se ha desarrollado un sistema fiable de detección. Las polyGP son

detectables solo en aquellos individuos que porten la mutación, especialmente en aquellos que presenten sintomatología. Sin embargo, tienen una correlación limitada con los biomarcadores de neurodegeneración. polyGP en LCR podría utilizarse como un marcador para la comprobación de la terapia de silenciamiento de la mutación que provoca la producción patológica de DPR (20).

- **sTREM2.**

TREM2 es un inmunorreceptor innato expresado en la microglía y células mieloides fuera del cerebro. Se activa con la activación de las células de la microglía y participa en procesos de fagocitosis en la misma, procesos de supervivencia y quimiotaxis en respuesta a un daño neuronal. Algunas mutaciones en el gen que codifica para la proteína conducen a la enfermedad de Nasu-Hakola, que está asociada con un inicio temprano de la DFT, otras mutaciones también generan síndromes similares a la DFT pero sin un componente óseo (20).

TREM2 sufre una escisión de su ectodominio liberando una fracción soluble del receptor (sTREM2) al espacio extracelular (20). No se ha encontrado especial diferencia en [sTREM2] entre pacientes que tienen DFT y los controles salvo en aquellos que portan la mutación en el gen *GRN*. Sin embargo, si se ha encontrado una elevación reseñable de los niveles de sTREM2 en pacientes con DFT asociada a EA (27).

Todos estos biomarcadores tienen todavía mucho desarrollo por delante para poder llegar a constituir biomarcadores fiables, sobre todo en el pronóstico de la enfermedad. El que mayores problemas tiene para llegar a ser un biomarcador fiable es TDP-43. Sus patrones de expresión ubicuos hacen muy complicado el desarrollo de un test basado en los fluidos para detectar patologías asociadas a esta proteína. Sin embargo, si sería útil el desarrollo de sistemas fiables y eficaces para detectar las inclusiones de esta proteína y otras (como FUS, que aparece en inclusiones proteicas en el interior de las células pero no aparece en los fluidos orgánicos) a nivel intracelular, pudiendo diagnosticar la enfermedad en el caso de que no pudiera hacerse mediante el estudio del LCR, del plasma o del suero (20).

### **DFT y microARNs.**

Recientemente se ha sugerido una relación entre el metabolismo del ARN y la DFT, más concretamente, una relación entre la DFT y los microARNs. Problemas en la regulación y control de los microARNs en distintas enfermedades, incluidas enfermedades neurodegenerativas, así como la creciente importancia de los microARNs circulantes, sugieren la importancia de considerarlos un importante objetivo terapéutico para el tratamiento y diagnóstico de la DFT (28).

El procesamiento aberrante del ARN puede causar multitud de daños neurodegenerativos mediante distintos mecanismos. Alrededor de un 5% del ARN es codificante para proteínas, el 95% restante es ARN no codificante, y se ha demostrado su importancia en procesos como la expresión de genes, tanto en procesos fisiológicos como patológicos (28).

Los microARNs pertenecen a este grupo de ARN no codificante. Su función es la de silenciar, mediante el acoplamiento con sus bases complementarias, al ARNm. Los microARNs están involucrados en el desarrollo de procesos patológicos relacionados con la transcripción de las proteínas (28).

Los microARNs se forman mediante la acción de dos ARNasas: Drosha y Dicer. Primeramente, tras la transcripción, Drosha actúa generando un precursor de 60-100 nucleótidos. Posteriormente, una exportina saca el precursor del núcleo hacia el citoplasma y, una vez allí, actúa Dicer, que genera el microARN maduro que contiene alrededor de 20 bases nitrogenadas (28).

Los microARNs están relacionados con proteínas que están involucradas en la DFT y que ya se han comentado anteriormente en esta revisión: TDP-43 ha sido descubierta formando parte de la estructura de los complejos de Drosha y Dicer y participando en procesos de producción de pre-microARNs; FUS, otra proteína que participa en la DFT y que también ha sido descrita en este trabajo, forma parte de Drosha y participa en el procesamiento de los microARNs (28).

Se ha descubierto que la expresión de microARNs es sensible a la haploinsuficiencia en el gen *GRN*. Se ha estudiado y se ha observado que se produce una diferencia en la expresión de los microARNs en los pacientes con DFT (28).

La patogenia de los microARNs no está estudiada del todo. Sin embargo, se está empezando a tomar conciencia de la importancia que tienen en la DFT y en otras enfermedades neurodegenerativas, ya que se relacionan con los caminos y la forma en la que discurre la enfermedad. En el caso de la DFT, se relaciona los microARNs con la regulación de las cascadas de eventos que se producen en la patogenia de la DFT (28).

### **Marcadores de imagen metabólicos multivariantes.**

En este caso los marcadores de imagen metabólicos están destinadas para el estudio y diagnóstico de la variable comportamental de la DFT. Como ya sabemos, este es el fenotipo más común en los pacientes con la DFT, además de ser el más agresivo. Ahora mismo se está valorando el uso de FDG PET (tomografía por emisión de positrones) en escáneres cerebrales para el diagnóstico de la DFT y otros tipos de demencia (como la EA). Sin embargo, en el caso de la variante comportamental de la DFT, la considerable variabilidad individual entre los distintos pacientes restringe bastante el uso de una aproximación analítica regional y univariante para la detección precisa de este desorden. Por esta razón se necesita una identificación y estandarización de biomarcadores de imagen multivariantes y cuantitativos (29).

Ya se ha aplicado para otras enfermedades neurodegenerativas un enfoque de mapeo cerebral multivariado, con el fin de identificar patrones de covarianza espacial relacionados con la enfermedad. La expresión de dichas firmas metabólicas puede ser cuantificada en el escaneo de datos de cada sujeto, ayudando a un temprano diagnóstico diferencial, predecir la progresión de la enfermedad y monitorizar la respuesta a la terapia (29).

En el caso de la variante comportamental de la DFT, se ha descubierto una reducción en la actividad metabólica en el córtex del cíngulo anterior, del prefrontal medio y del orbitofrontal; en los giros frontales, medios e inferiores; en el giro superior temporal; en la ínsula y en el tálamo. Por el contrario, se constata un aumento de la actividad metabólica en el giro occipital medio e inferior (29).

Este patrón se ha usado como método para el diagnóstico de la DFT y ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad (>90%). La elevada expresión de este patrón metabólico covariante en los pacientes permite separarlos de los individuos sanos sin problemas y no solo eso, también puede ser útil a la hora de monitorizar el desarrollo de la enfermedad. También se puede utilizar para distinguir a los pacientes que muestran el fenotipo comportamental de aquellos que sufren una variedad de la DFT relacionadas con el lenguaje con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 86% (29).

Se ha venido utilizando la escala que se usa en demencias como la EA para medir la progresión de la DFT. Sin embargo, estas escalas no tienen una correlación real con la progresión de la enfermedad y sus síntomas. Para intentar superar esta situación, se ha utilizado la duración de los síntomas como medida principal para identificar a los sujetos en los primeros estadios de la demencia. Este enfoque parece que podría ser más útil a la hora de pronosticar la enfermedad ya que, como ya se ha apuntado anteriormente, se carece de una escala útil y válida para poder determinar en que momento de la enfermedad se encuentra el paciente. A pesar de los avances conseguidos, todavía sigue siendo necesario profundizar en estas investigaciones hasta lograr un método que pueda ser aplicado a nivel clínico (29).

## **6. DIFICULTADAS ENCONTRADAS EN LOS ESTUDIOS**

Como se ha podido observar durante todo el trabajo, la DFT es una enfermedad muy compleja y con múltiples causas. No solo está relacionada con múltiples enfermedades muy distintas en síntomas y desarrollo (como puede ser la ELA o la EA), sino que además dentro del nombre de demencia frontotemporal se encuentran tres grandes fenotipos de la enfermedad, con síntomas y, en algunos casos, causas distintas.

Una dificultad importante en los estudios es la disponibilidad de los pacientes. La DFT es una enfermedad que generalmente se diagnostica en estadios avanzados (en algunos casos confundándose con otras enfermedades) y que se suele confirmar mediante autopsia. Esto dificulta considerablemente la disponibilidad de pacientes para la realización de ensayos clínicos, haciendo necesaria una colaboración entre distintos grupos de investigación a nivel internacional para lograr reunir una cantidad suficiente de pacientes.

Otra dificultad destacable es que no parece que sea posible encontrar un marcador (de diagnóstico o de pronóstico) útil para todos los pacientes de DFT. Probablemente, lo mejor sea dividir y clasificar bien a cada individuo dentro de grupos más pequeños que compartan características como síntomas, composición de las inclusiones en el interior de las células, áreas del cerebro afectadas, mutaciones presentes, etcétera. Si se consigue delimitar a cada paciente dentro de grupos bien delimitados, será mucho más fácil encontrar biomarcadores fiables y dianas terapéuticas efectivas.



Aquellos pacientes que sufren DFT familiar deben ser estudiados con detenimiento. Al sufrir una enfermedad de marcado carácter genético, podemos utilizar esos biomarcadores genéticos para detectar la enfermedad antes de que comiencen los síntomas, lo que supondría un avance importante en la lucha contra la enfermedad.

Otro hito importante sería encontrar un biomarcador que sea fiable y que además se obtenga de la forma más cómoda y segura para el paciente (en la medida de lo posible). La matriz ideal para obtener estas muestras sería la sangre, aunque parece más sencillo el análisis de muestras obtenidas en el líquido cefalorraquídeo (según la bibliografía consultada, es fácil de obtener y tiene pocos efectos secundarios como puede ser dolor de cabeza transitorio) (20).

Por eso, proteínas claves en la enfermedad como puede ser TDP-43, al ser complicado establecer una relación entre la concentración en plasma o en LCR, pierden importancia a la hora de valorarlos como biomarcadores ya que la única forma de obtener muestras fiables sería a través de una biopsia, lo que sería un procedimiento invasivo, potencialmente peligroso para el paciente y que, por tanto, no podría repetirse rutinariamente para poder seguir la evolución del paciente.

Un biomarcador que sí podría ser fiable son los neurofilamentos, debido a que se constata su elevación en LCR en los pacientes que sufren DFT. Además, los neurofilamentos aparecen elevados también en sangre, por lo que podrían extraerse de la misma, siendo un método muy seguro y menos invasivo. Sin embargo, se necesita continuar con las investigaciones ya que la elevación de los neurofilamentos en sangre y LCR no es algo exclusivo de la DFT y se da en otras muchas enfermedades relacionadas con la neurodegeneración. Además, los neurofilamentos solo aparecen aumentados en fases sintomáticas de la enfermedad, siendo poco útiles para el diagnóstico de la DFT en fases tempranas.

Otro grupo de biomarcadores que podría tener relevancia en un futuro cercano son los microARNs. Sin embargo, apenas se está empezando a conocer cómo afecta al desarrollo y progresión de la enfermedad pero su relación con proteínas que participan en el desarrollo patológico de la enfermedad (TDP-43 y FUS) sugiere una utilidad para el diagnóstico de la DFT.

## **7. CONCLUSIONES**

1. Actualmente, no existe diagnóstico alternativo al diagnóstico clínico de la demencia frontotemporal y la confirmación mediante autopsia.
2. Es una enfermedad compleja en sus causas y síntomas que precisa de una clasificación más concreta para abordar la búsqueda de biomarcadores fiables y precisos, cuya obtención sea segura y poco invasiva para el paciente.
3. Es importante encontrar biomarcadores que nos sirvan tanto para diagnosticar la enfermedad (sobre todo en fases tempranas), como para poder pronosticar el curso y desarrollo de la misma.

4. Se han realizado estudios que sugieren que se podrían utilizar alguna muestra analítica como biomarcador de la enfermedad pero todavía es necesario seguir con la investigación para superar las limitaciones existentes.
5. Es una enfermedad que comparte muchas causas y características con otras enfermedades asociadas a la neurodegeneración. Todos aquellos biomarcadores utilizados en estas enfermedades son susceptibles de utilizarse en la demencia frontotemporal.

## **8. ÍNDICE DE SIGLAS:**

- ADN: Ácido desoxirribonucleico.
- ARN: Ácido ribonucleico.
- *C9orf72*: gen situado en el cromosoma 9, en el marco abierto de lectura número 72.
- CBD: parálisis supranuclear progresiva.
- DFT: demencia frontotemporal.
- ELA: esclerosis lateral amiotrófica.
- EA: enfermedad de Alzheimer.
- FUS: proteína del gen de unión a ARN FUS (fusionado al sarcoma).
- *GRN*: gen del precursor de granulina.
- *MAPT*: microtúbulo asociado a proteína tau.
- NfL: neurofilamentos.
- PET: tomografía por emisión de positrones.
- PSP: parálisis supranuclear progresiva.
- TDP-43: proteína de respuesta transactiva de unión al ADN, de 43 kDa.
- TREM2: receptor de desencadenamiento expresado en células mieloides 2.
- YKL-40: proteína 1 como la quitinasa 3.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Iragorri Cucalón ÁM. Demencia frontotemporal; Frontotemporal Dementia. Rev colomb Psiquiatr. 2007;
2. Rosso SM, Kaat LD, Baks T, Jooisse M, De Koning I, Pijnenburg Y, et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: Patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. Brain. 2003;
3. Granadillo de Luque, Jorge Luis; Zarante I. Genética de la demencia frontotemporal. Rev Colomb Psiquiatr ISSN. 2008;
4. Bang J, Spina S, Miller BL. Non-Alzheimer ' s dementia 1 Frontotemporal dementia. Lancet. 2015;
5. Mendez MF, Shapira JS, Woods RJ, Licht EA, Saul RE. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: Prevalence and review. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;
6. Steinacker P, Barschke P, Otto M. Biomarkers for diseases with TDP-43 pathology. Molecular and Cellular Neuroscience. 2018;
7. Tsai RM, Boxer AL. Treatment of frontotemporal dementia. Current Treatment Options in Neurology. 2014.
8. Medicina. La clínica y el laboratorio. Med Lab Ed Médica Colomb SA. 2012;
9. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia Nicholas. Neurol Clin. 2017;
10. Orr HT. FTD and ALS: Genetic ties that bind. Neuron. 2011.
11. Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. Ther Adv Psychopharmacol. 2018;
12. Ahmed Z, Bigio EH, Budka H, Dickson DW, Ferrer I, Ghetti B, et al. Globular glial tauopathies (GGT): Consensus recommendations. Acta Neuropathol. 2013;
13. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Biochem Biophys Res Commun. 2006;
14. Kokouline P, Rohn TT. Caspase-cleaved transactivation response DNA-binding protein 43 in Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. Neurodegener Dis. 2010;
15. Zhang Y-J, Xu Y-F, Cook C, Gendron TF, Roettges P, Link CD, et al. Aberrant cleavage of TDP-43 enhances aggregation and cellular toxicity. Proc Natl Acad Sci. 2009;
16. Chou CC, Zhang Y, Umoh ME, Vaughan SW, Lorenzini I, Liu F, et al. TDP-43 pathology disrupts nuclear pore complexes and nucleocytoplasmic transport in ALS/FTD. Nat Neurosci. 2018;
17. Mackenzie IRA, Neumann M, Baborie A, Sampathu DM, Du Plessis D, Jaros E, et al. A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. Acta Neuropathol. 2011;
18. Lee EB, Porta S, Michael Baer G, Xu Y, Suh ER, Kwong LK, et al. Expansion of the classification of FTLD-TDP: distinct pathology associated with rapidly progressive frontotemporal degeneration. Acta Neuropathol. 2017;
19. Mackenzie IRA, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. The Lancet Neurology. 2010.
20. Zetterberg H, van Swieten JC, Boxer AL, Rohrer JD. Review: Fluid biomarkers for frontotemporal dementias. Neuropathology and Applied Neurobiology. 2019.
21. Meeter LH, Dopper EG, Jiskoot LC, Sanchez-Valle R, Graff C, Benussi L, et al. Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia. Ann Clin Transl Neurol. 2016;
22. Zucchi E, Bedin R, Fasano A, Fini N, Gessani A, Vinceti M, et al. Cerebrospinal Fluid

- Neurofilaments May Discriminate Upper Motor Neuron Syndromes: A Pilot Study. Neurodegenerative Diseases. 2018;
23. Illán-Gala I, Alcolea D, Montal V, Dols-Icardo O, Muñoz L, de Luna N, et al. CSF sAPP $\beta$ , YKL-40, and NfL along the ALS-FTD spectrum. Neurology. 2018;
  24. Suárez-Calvet M, Dols-Icardo O, Lladó A, Sánchez-Valle R, Hernández I, Amer G, et al. Plasma phosphorylated TDP-43 levels are elevated in patients with frontotemporal dementia carrying a C9orf72 repeat expansion or a GRN mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;
  25. Foiani MS, Woollacott IOC, Heller C, Bocchetta M, Heslegrave A, Dick KM, et al. Plasma tau is increased in frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;
  26. Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40 - an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. Cardiovascular Diabetology. 2009.
  27. Woollacott IOC, Nicholas JM, Heslegrave A, Heller C, Foiani MS, Dick KM, et al. Cerebrospinal fluid soluble TREM2 levels in frontotemporal dementia differ by genetic and pathological subgroup. Alzheimer's Res Ther. 2018;
  28. Piscopo P, Albani D, Castellano AE, Forloni G, Confaloni A. Frontotemporal lobar degeneration and microRNAs. Frontiers in Aging Neuroscience. 2016.
  29. Nazem A, Tang CC, Spetsieris P, Dresel C, Gordon ML, Diehl-Schmid J, et al. A multivariate metabolic imaging marker for behavioral variant frontotemporal dementia. Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit. 2018;