



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# TESI DOCTORAL

## Degeneració lobular frontotemporal: estudi clínic, neuropatològic i de biomarcadors

**Marc Suárez Calvet**

Programa de doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Directors:

**Dr. Alberto Lleó Bisa**

**Dr. Rafael Blesa González**

Tutor:

**Dra. Isabel Illa Sendra**

Barcelona, 2016



*Abbracciami e non lasciarmi qui  
Lontano da te  
Abbracciami e fammi illudere  
Che importa se questo è il momento in cui tutto comincia e finisce  
Giuriamo per sempre però  
Siamo in un soffio di vento che già se ne va*

**(Passione, Neffa)**

Als meus pares i als meus germans  
i, a tu, Matteo.



# AGRAÏMENTS

L'objectiu principal d'una tesi doctoral és iniciar-se en la recerca, aprendre a fer ciència i aportar, tan com sigui possible, un nou coneixement a la teva àrea d'estudi, en aquest cas la neurologia. Tanmateix, el millor de fer recerca és l'oportunitat de conèixer persones extremadament interessants, compartir treball i no treball amb els teus companys, així com viure experiències personals que et fan madurar com a persona. No cal dir que aquesta no és una oportunitat que exclusivament et dóna la recerca o la medicina, però sí és una característica que també he pogut trobar en la meva feina, la de metge, i que me la fan estimar més.

Tant és així que en aquests últims anys he tingut la gran possibilitat de compartir vivències amb els companys de Sant Pau, primer, i amb els companys de Munic després. A tots ells, de forma global, els vull agrair haver-me brindat la possibilitat de haver-los conegut. I ara, alguns agraïments concrets.

Primer de tot, el meu director de tesi, l'Alberto, per fer-me confiança per ser un dels seus primers estudiants de doctorat, per la seva motivació per fer recerca i combinar-ho amb la clínica, la seva paciència i el seu suport constant.

El meu co-director, en Rafa, que és la meva referència com a neuròleg clínic, i al que intento d'alguna manera seguir en la forma d'aproximar-me als pacients. En Rafa ha sigut capaç d'endegar una de les més importants (si no la més important) unitats de memòria i servei de neurologia del país, una de les raons per la que vaig escollir fer la residència i el doctorat en aquest servei. A la meva tutora, la Isabel, l'exemple idoni d'excel·lència en clínica, recerca i docència, al qual molts aspirem.

A tots els companys del laboratori de Alzheimer, la Cristina, la Marta i el Nahuai, amb els que vaig tenir la sort de començar. Als meus genetistes de referència, l'Oriol i el Jordi, la part més *cool* del labo. Tampoc m'oblido dels temps més primerencs al labo amb la Teresa, la Lúcia, la Mireia i en José. A la Laia, l'arribada de la qual va significar un abans i després en el laboratori i que, si no fos per ella, encara ara estaria buscant mostres pel labo. A la resta de membres del laboratori i la Unitat de Memòria, en Dani, en Martí, l'Olivia, la Núria, la Inés, la María, l'Estrella i en Juan, així com tots els nous arribats amb els que ja he coincidit poc temps. Al grup de neuropsicòlogues, la Isabel, la Belén i,

## Agraïments

---

molt especialment la Sofia, amb qui a més de compartir la consulta de demències frontotemporals i viatges a Indianapolis, m'ha cuidat molt durant els anys de doctorat. Com també la Laura d'escola de patologia del llenguatge, amb qui vàrem compartir hores de vistes amb les afàsies progressives primàries.

També vull agrair a tota la resta de membres del Servei de Neurologia, impossible anomenar-los un per un, per generar tots junts el millor ambient per treballar i aportar la millor atenció possible als pacients. Volia agrair especialment en Joan, tiet de tots els residents, per la seva incansable entusiasme per formar als joves neuròlegs i, com no podria ser de cap altre manera, al meu co-resident Luís, amb qui he tingut la fortuna de compartir els anys de residència.

No em vull oblidar de la part més important d'una tesi doctoral mèdica: els pacients i les seves famílies. El seu contacte és el que més em motiva a continuar en la medicina i allò que he trobat més a faltar en aquests últims anys centrat en la recerca.

L'experiència a Munic ha estat sense cap mena de dubte una de les més importants en la meua vida, tan en el pla personal com professional. En aquest sentit vull donar les gràcies a en Christian per donar-me la oportunitat d'haver estat aquest anys en el seu laboratori i l'entusiasme desbordant i contagiós per fer ciència. També vull agrair molt especialment la Doro per transmetre el seu gran ventall de coneixements i per haver pogut treballar junts en el apassionant projecte que forma part d'aquesta tesi. L'Eva i la Claudia per totes les hores de treball junts, que són moltes. El principal record de la meua estada a Munic serà la d'emportar-me grans amics com en Gernot, Benni, Anna, Fargol, Kohji i tants d'altres, que ho seran per tota la vida.

I finalment, les arrels. Els meus avis, a tots quatre, un exemple de valentia i treball i model a seguir. Als meus tres germans petits, en Xavier, na Júlia i en Joan, tots tan brillants i dels quals estic tan orgullós de ser el seu germà gran. A en Juan, que a més de ser un model a seguir en medicina i ciència, és un puntal de la nostra família. Al meu pare i a la resta de la meua família. A la meua mare, la força motriu de la família i la persona que m'ha influenciat més en la meua vida. I a en Matteo, per haver-me fet feliç aquests últims anys, i els que vindran.



Universitat Autònoma de Barcelona

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina



Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Servei de Neurología



Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau

**Tesi presentada per Marc Suárez Calvet per optar al grau de Doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona.**

**Treball realitzat en el grup de recerca en neurobiologia de les demències del servei de Neurologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, sota la direcció dels doctors Alberto Lleó Bisa i Rafael Blesa González, i amb la tutoria de la doctora Isabel Illa Sendra.**

Barcelona, 8 de setembre del 2016 (data autorització del dipòsit de la tesi)

Doctorand

**Marc Suárez Calvet**

Directors de la tesi

Tutor de la tesi

**Dr. Alberto Lleó Bisa**

**Dr. Rafael Blesa González**

**Dra. Isabel Illa Sendra**





# INDEX

<b>AGRAÏMENTS</b> .....	<b>5</b>
<b>INDEX</b> .....	<b>9</b>
<b>ABREVIATURES</b> .....	<b>13</b>
<b>INDEX DE TAULES I FIGURES</b> .....	<b>17</b>
<b>INTRODUCCIÓ</b> .....	<b>19</b>
<i>Degeneració lobular frontotemporal: terminologia i breu història</i> .....	19
Evolució històrica del concepte de degeneració lobular frontotemporal.....	19
La descripció clínica i anatòmica per Arnold Pick.....	19
La descripció histològica per Alois Alzheimer .....	21
L'adopció del terme malaltia de Pick.....	22
Descripció clínica, diferenciació amb la malaltia d'Alzheimer .....	23
Renaixement de la FTLT: Marcel Mesulam i l'escola de Lund i Manchester.....	23
Definició i Terminologia utilitzada en aquesta tesi doctoral.....	24
<i>Epidemiologia</i> .....	26
<i>Anatomia patològica i patologia molecular de la FTLT</i> .....	27
Breu història de les classificacions neuropatològiques.....	27
Classificació del 2001 (McKhann et al, 2001).....	27
Classificació del 2007 (Cairns et al, 2007) .....	28
Classificació del 2009 (Mackenzie et al, 2010a) .....	28
Classificació del 2010 (Mackenzie et al, 2010b).....	29
Nous avenços .....	30
<i>Classificació neuropatològica actualitzada</i> .....	30
FTLT-tau.....	30
FTLT-tau 3R .....	31
Malaltia de Pick.....	31
FTLT-tau 4R .....	31
Paràlisi supranuclear progressiva.....	31
Degeneració corticobasal.....	32

Malaltia amb grans argiròfils.....	33
Taupatia glial globular.....	33
FTLD-TDP .....	34
FTLD-DPR o FTLD associada a <i>C9orf72</i> .....	37
FTLD-FET.....	38
aFTLD-U .....	40
NIFID .....	40
BIBD .....	41
FTLD-UPS.....	42
<i>Clínica i criteris diagnòstics</i> .....	43
bvFTD .....	44
Afàsies progressives primàries .....	46
svPPA.....	47
nfvPPA.....	48
<i>Genètica de la degeneració lobular frontotemporal</i> .....	51
<i>C9orf72</i> .....	51
<i>GRN</i> .....	51
<i>MAPT</i> .....	52
<i>Biomarcadors</i> .....	54
<i>Tractament</i> .....	57
Tractaments modificadors de la malaltia .....	57
Tractaments simptomàtics.....	58
Tractaments no farmacològics .....	59
<b>OBJECTIUS</b> .....	<b>61</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>63</b>
<i>Capítol 1: COMPARISON OF 2 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE BEHAVIORAL VARIANT OF FRONTOTEMPORAL DEMENTIA. EARLY CEREBELLAR HYPOMETABOLISM IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING THE C9ORF72 EXPANSION</i> .....	63
<i>Capítol 2: PLASMA PHOSPHORYLATED TDP-43 LEVELS ARE ELEVATED IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING A C9ORF72 REPEAT EXPANSION OR A GRN MUTATION</i> .....	77
<i>Capítol 3: MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS</i> .....	87
<b>DISCUSSIÓ</b> .....	<b>117</b>
<i>Capítol 1</i> .....	117

*Capítol 2*..... 121  
*Capítol 3*..... 125  
**CONCLUSIONS**..... **131**  
**BIBLIOGRAFIA**..... **133**  
**ANNEX** ..... **167**  
*Capítol 1: TAU PHOSPHORYLATION AND AGGREGATION AS A THERAPEUTIC TARGET  
IN TAUOPATHIES.* ..... 167



# ABREVIATURES

<b>AD</b>	malaltia d'Alzheimer ( <i>Alzheimer's disease</i> )
<b>ADMA</b>	arginina asimètricament dimetilada ( <i>asymmetrically dimethylated arginine</i> )
<b>aFTLD-U</b>	degeneració lobular frontotemporal atípica amb inclusions positives per ubiquïtina
<b>AGD</b>	malaltia amb grans argiròfils ( <i>argyrophilic grain disease</i> )
<b>ALS</b>	esclerosi lateral amiotròfica ( <i>amyotrophic lateral sclerosis</i> )
<b>ALS-FUS</b>	esclerosi lateral amiotròfica amb mutacions en el gen <i>FUS</i>
<b>APP</b>	proteïna precursora de l'amiloide ( <i>amyloid precursor protein</i> )
<b>ASO</b>	oligonucleòtid antisense ( <i>antisense oligonucleotides</i> )
<b>A<math>\beta</math></b>	pèptid $\beta$ -amiloide ( <i>amyloid-<math>\beta</math> peptide</i> )
<b>BI</b>	inclusions basòfiles ( <i>basophilic inclusions</i> )
<b>BIBD</b>	Malaltia amb cossos d'inclusió basòfils ( <i>basophilic inclusion body disease</i> )
<b>bvFTD</b>	variant conductual de la demència frontotemporal ( <i>behavioural variant of frontotemporal dementia</i> )
<b>C9orf72</b>	<i>chromosome 9 open reading frame 72</i>
<b>CBD</b>	degeneració corticobasal ( <i>corticobasal degeneration</i> )
<b>CBS</b>	síndrome corticobasal ( <i>corticobasal syndrome</i> )
<b>DN</b>	neurites distròfiques ( <i>dystrophic neurites</i> )
<b>DPR</b>	repeticions de dipèptids ( <i>dipeptide repeats</i> )
<b>ELISA</b>	<i>enzyme linked immunoabsorbent assay</i>
<b>EWS</b>	<i>Ewing's sarcoma protein</i>
<b>FET</b>	família de proteïnes <i>FUS</i> , <i>EWS</i> i <i>TAF-15</i>
<b>FTD</b>	demència frontotemporal ( <i>frontotemporal dementia</i> )
<b>FTDC</b>	<i>International bvFTD criteria consortium</i>
<b>FTDP-17</b>	demència frontotemporal amb parkinsonisme lligada al cromosoma 17 ( <i>frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17</i> )
<b>FTLD</b>	degeneració lobular frontotemporal ( <i>frontotemporal lobar degeneration</i> )
<b>FTLD-DPR</b>	degeneració lobular frontotemporal amb inclusions positives per repeticions de dipèptids
<b>FTLD-FET</b>	degeneració lobular frontotemporal amb inclusions positives per proteïnes <i>FET</i>
<b>FTLD-FUS</b>	degeneració lobular frontotemporal amb inclusions positives per <i>FUS</i>
<b>FTLD-MND</b>	degeneració lobular frontotemporal associada a malaltia de la motoneurona

## Abreviatures

---

<b>FTLD-tau</b>	degeneració lobular frontotemporal amb inclusions positives per tau
<b>FTLD-TDP</b>	degeneració lobular frontotemporal amb inclusions positives per TDP-43
<b>FTLD-UPS</b>	degeneració lobular frontotemporal amb inclusions positives per marcadors del sistema ubiquitina-proteosoma
<b>FUS</b>	<i>Fused in sarcoma</i>
<b>GFAP</b>	proteïna àcida fibril·lar glial ( <i>glial fibrillary acidic protein</i> )
<b>GGI</b>	inclusions gials globulars ( <i>globular glial inclusions</i> )
<b>GGT</b>	taupatia glial globular ( <i>globular glial tauopathy</i> )
<b>GRN</b>	Progranulina
<b>GSK-3</b>	<i>Glycogen syntase kinase 3</i>
<b>IBMPFD</b>	miopatia per cossos d'inclusió associada a malaltia de Paget i demència frontotemporal ( <i>inclusion body myopathy associated with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia</i> )
<b>IF</b>	filaments intermedis ( <i>intermediate filament</i> )
<b>IHC</b>	immunohistoquímica
<b>ISRS</b>	inhibidor selectiu de la recaptació de la serotonina
<b>ITC</b>	calorimetria isotèrmica de titulació ( <i>isothermal titration calorimetry</i> )
<b>LBD</b>	malaltia per cossos de Lewy ( <i>Lewy body disease</i> )
<b>LCR</b>	líquid cefaloraquidi
<b>MAP</b>	proteïna associada a microtúbuls ( <i>microtubule associated protein</i> )
<b>MAPT</b>	gen de la proteïna associada a microtúbuls tau ( <i>microtubule-associated protein tau</i> )
<b>MMA</b>	arginina monometilada ( <i>monomethylated arginine</i> )
<b>MND</b>	malaltia de la motoneurona ( <i>motor neuron disease</i> )
<b>MRI</b>	ressonància magnètica ( <i>magnetic resonance</i> )
<b>NCI</b>	inclusions citoplasmàtiques neuronals ( <i>neuronal cytoplasmic inclusions</i> )
<b>NF</b>	neurofilament
<b>NfL</b>	cadena lleugera del neurofilament ( <i>neurofilament light chain</i> )
<b>NFT</b>	cabdells neurofibril·lars ( <i>neurofibrillary tangles</i> )
<b>nfvPPA</b>	variant no fluent de l'afàsia progressiva primària ( <i>non-fluent variant of primary progressive aphasia</i> )
<b>NIFID</b>	malaltia amb inclusions de filaments intermedis neuronals ( <i>neuronal intermediate filament inclusion disease</i> )
<b>NII</b>	inclusions neuronals intranuclears ( <i>neuronal intranuclear inclusion</i> )
<b>OPTN</b>	<i>optineurin</i>
<b>P-tau</b>	tau fosforilada
<b>PET-FDG</b>	tomografia per emissió de positrons amb fluorodeoxiglucosa ( <i>fluorodeoxyglucose positron emission tomography</i> )
<b>PPA</b>	afàsia progressiva primària ( <i>primary progressive aphasia</i> )
<b>PRMT</b>	<i>protein N-arginine methyltransferase</i>

<b>PSP</b>	paràlisi supranuclear progressiva
<b>PSP-S</b>	síndrome de la paràlisi supranuclear progressiva
<b>pTDP-43</b>	TDP-43 fosforilada
<b>PTM</b>	modificació postraduccional (postranslational modification)
<b>PY-NLS</b>	senyal de localització nuclear prolina-tirosina
<b>QGSY</b>	domini activador de la transcripció ric en glutamines, glicines, serines i tirosines
<b>R</b>	arginina
<b>RAN</b>	<i>repeat-associated non-ATG translation</i>
<b>RGG</b>	dominis rics en arginines i glicines
<b>RRM</b>	motius de reconeixement del RNA ( <i>RNA recognition motifs</i> )
<b>SPECT</b>	tomografia computada per emissió de fotó simple ( <i>single-photon emission computed tomography</i> )
<b>SQSTM1</b>	<i>p62/sequestome1</i>
<b>svPPA</b>	variant semàntica de l'afàsia progressiva primària
<b>T-tau</b>	tau total
<b>TAF-15</b>	<i>TATA-binding prote associated factor 15</i>
<b>TARDBP</b>	<i>transactive response DNA-binding protein gene</i>
<b>TBK-1</b>	<i>TANK-binding kinase 1</i>
<b>TC</b>	tomografia computeritzada ( <i>computed tomography</i> )
<b>TDP-43</b>	<i>transactive response DNA binding protein 43</i>
<b>TRN</b>	Transportina 1
<b>UBQLN2</b>	<i>ubiquilin-2</i>
<b>UMA</b>	arginina no metilada ( <i>unmethylated arginine</i> )
<b>VCP</b>	<i>valosin-containing protein</i>
<b>ZnF</b>	domini <i>Zinc finger</i>





# INDEX DE TAULES I FIGURES

## Taules

---

TAULA 1. PRIMERS CASOS DESCRITS PER ARNOLD PICK ENTRE 1982 I 1906.	20
TAULA 2. EPIDEMIOLOGIA DELS SUBTIPUS DE FTLD.	26
TAULA 3. CLASSIFICACIÓ DELS SUBTIPUS PATOLÒGICS DE FTLD-TDP	36
TAULA 4. CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques I NEUROPATOLÒGIQUES DELS SUBTIPUS DE FTLD-FET	42
TAULA 5. PRINCIPALS GENS ASSOCIATS A LA FTLD.	53
TAULA 6. PRINCIPALS BIOMARCADORS EN LCR ESTUDIATS EN LA FTLD.	56
TAULA 7. ASSAJOS CLÍNICS RECENTS DE TRACTAMENTS MODIFICADORS DE LA MALALTIA.	59
TAULA 8. TRACTAMENTS SIMPTOMÀTICS.	60
TAULA 9. ESTUDIS AMB MESURA DE TDP-43 O PTDP-43 EN PLASMA O SÈRUM.	122
TAULA 10. ESTUDIS AMB MESURA DE TDP-43 O PTDP-43 EN LCR	122
TAULA 11. DIFERÈNCIES ENTRE FTLD-FET I ALS-FUS	129

## Figures

---

FIGURA 1. PRIMERA DESCRIPCIÓ DE LA FTLD PER ARNOLD PICK (1982)	21
FIGURA 2. LÀMINA AMB EL CERVELL D'UN PACIENT DESCRIT PER ARNOLD PICK (1904).	22
FIGURA 3. <i>TUFTED ASTROCYTES</i> EN UN PACIENT DIAGNOSTICAT AMB UNA PSP	32
FIGURA 4. IMMUNOHISTOQUÍMICA D'UN PACIENT AMB UNA FTLD-FET (NIFID).	38
FIGURA 5. ESQUEMA DELS PASSOS DE METILACIÓ CATALITZADA PELS ENZIMS PRMTS	126
FIGURA 6. ESQUEMA DE LA PROTEÏNA FUS I ELS ANTICOSSOS METIL-ESPECÍFICS	126



# INTRODUCCIÓ

## **Degeneració lobular frontotemporal: terminologia i breu història**

---

La malaltia que avui coneixem com a degeneració lobular frontotemporal (d'ara endavant, FTLD) ha rebut diversos noms i ha estat classificada de formes diferents des de la seva primera descripció l'any 1892 pel neuròleg xec Arnold Pick (Pick, 1892). Malaltia de Pick, complex de Pick, demència de tipus frontal, demència frontotemporal, afàsia progressiva primària són alguns del noms que s'han i encara són usats per anomenar aquesta malaltia o alguns subtipus d'aquesta. Alguns mots defineixen síndromes clínics sense una substrat neuropatològic específic (per exemple, variant semàntica de l'afàsia progressiva primària), altres defineixen entitats neuropatològiques concretes (per exemple, malaltia de Pick, fusopatia) i, fins i tot, alguns descriuen malalties familiars molt concretes (per exemple, demència frontotemporal amb parkinsonisme associada al cromosoma 17 i amb mutacions al gen de *MAPT*). A més de tenir una terminologia complexa, la FTLD ha sigut sovint ignorada pels propis neuròlegs, molts dels quals no han seguit els importants avenços aportats en els últims anys per la genètica, la neuropatologia i la biologia molecular i que han contribuït al millor coneixement (i, en conseqüència, la constant reclassificació) de aquesta entitat. Tan és així, que la primera part d'aquesta tesi doctoral – i potser la més difícil d'escriure- va destinada a definir i clarificar aquesta nomenclatura i a classificar la FTLD. Una breu aproximació històrica pot ajudar a entendre la complexitat de la nomenclatura.

## **EVOLUCIÓ HISTÒRICA DEL CONCEPTE DE DEGENERACIÓ LOBULAR FRONTOTEMPORAL**

### ***La descripció clínica i anatòmica per Arnold Pick***

Entre 1892 i 1906, Arnold Pick va descriure diversos pacients amb trastorns de llenguatge i alteracions conductuals que presentaven una marcada atrofia frontal i temporal en la necròpsia (Taula 1). Aquestes foren les primeres descripcions del que avui coneixem com a demència frontotemporal.

## Introducció

---

El primer pacient, publicat el 1892 (Pick, 1892), consistia en un home de 71 anys amb una història de dos anys d'evolució de "debilitat mental"<sup>1</sup>, explosions d'ira i severa afàsia (Figura 1). L'estudi *postmortem* mostrava una atròfia cerebral de predomini en el lòbul temporal esquerra. Aquest pacient va ser el primer amb una clínica compatible amb una demència frontotemporal i que Arnold Pick anomenà *lokalisierten Hirnatrophie*, és a dir atròfia cerebral localitzada.

Els següents anys Pick va descriure casos similars, tot ells caracteritzats per un predomini del trastorn del llenguatge i/o alteracions conductuals associades amb atròfies focals en l'estudi *postmortem* (Taula 1 i Figura 2). En cap d'aquests casos, ni Pick ni el seu patòleg col·laborador, Arnold Chiari, van aprofundir en la histologia subjacent. Fou Alois Alzheimer qui la va descriure per primer cop.

**Taula 1.** Primers casos descrits per Arnold Pick entre 1892 i 1906.

Any	Nom del pacient	edat	sexe	Anys d'evolució	Trastorns personalitat	Afàsia	Localització de l'atròfia	Ref.
1892	August H.	71	H	2	Si	Si	TE	(Pick, 1892)
1898	Apollonia F.	67	D	7	Si	Si	TE	(Pick, 1898)
1898	Karoline R.	61	D	3	Si	Si	FE FD	(Pick, 1898)
1901	Francisca Z.	59	D	6	No	Si	FE TE	(Pick, 1901)
1904	Josefa V.	58	D	4.5	Si	Si	TE	(Pick, 1904)
1904	Anna J.	75	D	7	Si	Si	TE	(Pick, 1904)
1904	Petronilla V	38	D	-	Si	Si	TE	(Pick, 1904)
1906	Josef V.	60	H	2	Si	Si	FE FD TE TD PE PD	(Pick, 1906)

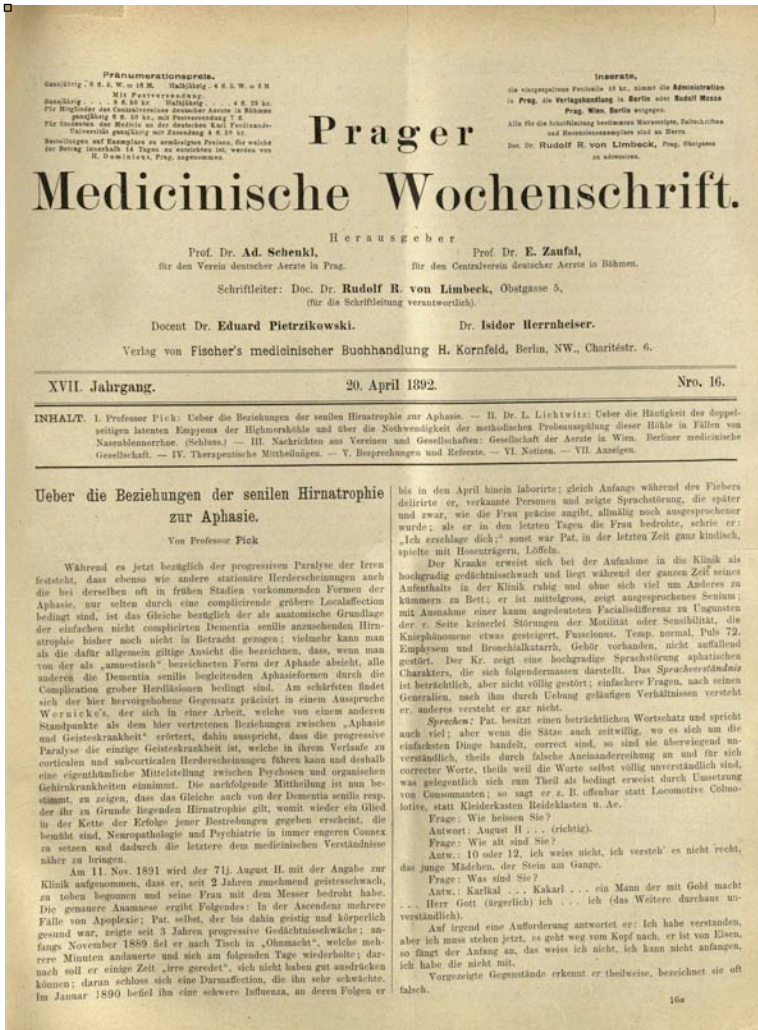
Taula modificada de (Karenberg, 2001).

Abreviatures: D, dona; FD, frontal dreta; FE, frontal esquerra; H, home; PD, parietal dreta; PE, parietal esquerra; TD, temporal dreta; TE, temporal esquerra.

---

<sup>1</sup> en alemany, *Schwachsinn*, terme utilitzat al s. XIX per descriure vagament diverses deficiències mentals

Figura 1. Primera descripció de la FTLD per Arnold Pick (1892)



Font: Bayerische Staatsbibliothek (Múnic) (Pick, 1892).

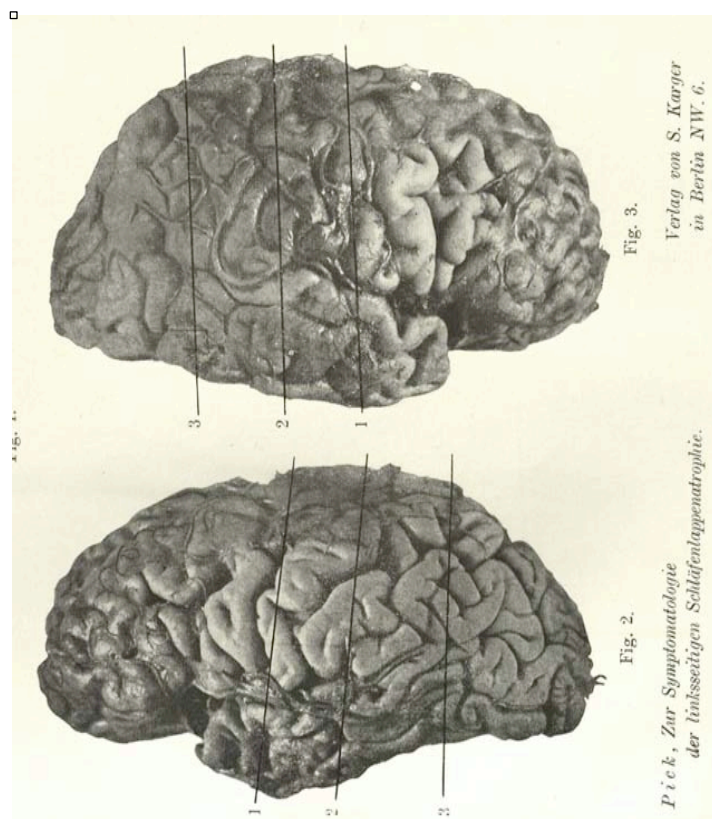
### La descripció histològica per Alois Alzheimer

Alois Alzheimer va ser qui primer va descriure les troballes histològiques associades a la malaltia descrita per Pick i que no estaven presents en la malaltia que posteriorment es va conèixer amb el seu nom, la malaltia d'Alzheimer. Aquestes troballes incloïen unes característiques inclusions neuronals citoplasmàtiques argiròfiles i esfèriques i les cèl·lules en baló, que Alzheimer anomenà cossos de Pick i cèl·lules de Pick, respectivament, en honor al clínic txec (Alzheimer & Jahre, 1911). Així doncs, i contràriament al que sovint es pensa, els cossos de Pick van ser descrits per Alzheimer, no per Pick.

La descripció histològica d'Alzheimer va ser posteriorment corroborada per Oskar Fischer (Fischer, 1911) i Richter (Richter, 1918). Durant aquests anys, aquesta malaltia també se va ser coneguda com a "demència atrofica", en contraposició a la de demència

senil i a la malaltia d'Alzheimer. La demència atròfica es diferenciava de la demència senil per tenir una edat d'inici més precoç, així com signes focals. En aquell moment, a diferència del concepte actual, la malaltia d'Alzheimer es considerava una demència presenil (com el cas de Auguste D, que morí als 55 anys) però que es diferenciava de la demència atròfica per una histologia i una localització diferent de l'atròfia.

**Figura 2.** Làmina amb el cervell d'un pacient descrit per Arnold Pick (1904).



Font: Bayerische Staatsbibliothek (Múnic) (Pick, 1904).

### **L'adopció del terme malaltia de Pick**

Entre 1922 i 1923, Gans introduí el terme atrofia de Pick i proposà que es tractava d'una "abiotròfia heredodegenerativa" que afectava a les àrees filogenèticament més recents del cervell (Gans, 1923a, 1923b). Poc després, Onari i Spatz van utilitzar per primer cop el terme de malaltia de Pick (Onari & Spatz, 1926), sent aquest terme el més àmpliament acceptat i utilitzat durant dècades a Europa, tot i que no va ser adoptat als Estats Units fins als anys 30 (Ferraro & Jervis, 1936). El treball d'Onari i Spatz, a més, va ser el primer en que es mostrà una correlació entre les cèl·lules i cossos de Pick amb l'atròfia frontal. Liepman, Stransky i Spielmeyer van descriure casos

similars als descrits per Pick i Urechia i Mihalescu proposaren anomenar-la malaltia de Spielmeyer, terme que no fou adoptat per la majoria de neuròlegs.

Entre el 1927 i el 1929, Carl Schneider profunditzà en la descripció clínica de la malaltia i accentuà el predomini en les alteracions en el judici o en l'abstracció per sobre d'altres alteracions cognitives (Schneider, 1927, 1929). A més, plantejà tres estadi de la malaltia: una primera amb alteracions del judici i de la conducta; una segona amb símptomes focals (com ara, trastorns del llenguatge); i una tercera amb demència. I, encara més, proposà dos subtipus clínics: un amb predomini de l'eufòria i impulsivitat i una forma acinètica amb inhibició psicomotora. Aquesta classificació es pot considerar encara vàlida avui en dia en la variant frontal de la FTD (Thibodeau & Miller, 2012).

Als anys trenta, avançant-se al seu temps, Van Braunmuhl ja va apuntar que la malaltia de Pick s'associava en ocasions a l'esclerosi lateral amiotròfica (Von Braunmuhl, 1932) o que es podia acompanyar d'afectació dels ganglis basals (Von Braunmuhl, 1930).

### ***Descripció clínica, diferenciació amb la malaltia d'Alzheimer***

El 1957, els neuròlegs Delay, Brion i Escourolle publicaren un dels articles més cabdals en l'evolució del concepte de FTLD i sovint ignorat (Delay *et al*, 1957; Thibodeau & Miller, 2012). En aquest treball revisaven una sèrie llarga de casos de malaltia de Pick, en proposaven diversos subtipus i, el més important, definien les principals característiques clíniques i anatòmiques que diferenciaven la malaltia de Pick de la malaltia d'Alzheimer.

El 1974, Constantinidis, Richard i Tissot van aprofundir en les diferències anatòmiques entre la malaltia de Pick i la malaltia d'Alzheimer, remarcant que en la malaltia de Pick l'atròfia era de predomini frontal i en la malaltia d'Alzheimer de predomini posterior. A més, van reconèixer que alguns casos també presentaven signes extrapiramidals en l'exploració. Finalment, van apuntar que els característics cossos de Pick només eren presents en una minoria dels casos (Constantinidis *et al*, 1974).

### ***Renaixement de la FTLD: Marcel Mesulam i l'escola de Lund i Manchester***

Els anys vuitanta van significar una renaixença i un renovat interès per la FTLD. Per una banda, les cabdals aportacions de Mesulam en les afàsies progressives primàries i, de l'altre, a l'altre banda de l'Atlàntic, el treball dels equips de Lund i de Manchester en les demències frontals. El 1982 Marcel Mesulam va publicar un dels



articles més influents en aquest camp, que consistia en la descripció clínica de sis pacients amb una història de afàsia d'inici insidiós i evolució progressiva i en el que mancaven signes evidents d'altres trastorns cognitius (Mesulam, 1982). L'estudi histològic estava disponible en un dels pacients i no mostrava els canvis típics de la malaltia d'Alzheimer o de la malaltia de Pick. Mesulam encunyà el terme afàsia progressiva primària, terme àmpliament acceptat i que encara avui en dia segueix vigent als criteris diagnòstics actuals.

Els grups de Lund i Manchester van publicar durant la segona meitat de la dècada dels vuitanta importants sèries clinicopatològiques de pacients amb demències amb atròfia frontal focal però amb canvis histològics no definits i diferents d'aquells trobats en la malaltia d'Alzheimer. Així, s'adoptà el mot de "degeneració frontal del tipus no Alzheimer" o el de "demència de tipus frontal" (Mann *et al*, 1993; Neary *et al*, 1986; Snowden, 1989; Gustafson, 1987; Brun, 1987; Neary *et al*, 1990).

Aquest renovat interès per la FTLD, culminà el 1986 amb l'organització de la primera conferència internacional en demències frontotemporals (Lund, Suècia), organitzada pel *Lund dementia research group* a l'Hospital universitari de Lund. Aquesta conferència ha perdurat fins els nostres dies i, en els últims anys, amb un notable èxit de participació. El 1994, els grups de Manchester i Lund publicaren els primers criteris clínics (Brun *et al*, 1994).

En la segona meitat dels anys noranta i, sobretot, a partir de l'any 2000 hem viscut una autèntica explosió en la recerca en la FTLD. S'han establert nous criteris clínics, noves classificacions, s'ha començat a entendre alguns del mecanismes subjacents a la malaltia i s'han descobert noves proteïnes i gens. La FTLD ha esdevingut, finalment, al primer pla de la neurologia.

### **DEFINICIÓ I TERMINOLOGIA UTILITZADA EN AQUESTA TESI DOCTORAL**

Podem definir la degeneració lobular frontotemporal (FTLD) com un terme clinicopatològic que inclou aquelles malalties neurodegeneratives caracteritzades patològicament per una atròfia de predomini en els lòbuls frontals i temporals i que clínicament cursen per alteracions conductuals, canvi de personalitat, dèficits en les alteracions executives i/o trastorns del llenguatge. La FTLD es pot presentar com a 3 síndromes clínics diferents: la variant conductual de la demència frontotemporal (bvFTD), les variants semàntica (svPPA) i no fluents (nfvPPA) de la afàsia progressiva primària. El terme demència frontotemporal (FTD) engloba al conjunt dels 3 síndromes (i així s'utilitzarà en aquesta tesi), tot i que alguns autors utilitzen el mot de FTD com a sinònim de la variant conductual (bvFTD). Des del punt de vista histològic, pot haver-hi

acumulació de: (1) tau, (2) transactive response DNA binding protein 43 (TDP-43), (3) fused in sarcoma (FUS).

En aquesta tesi doctoral s'ha optat per utilitzar els acrònims en anglès, com per exemple FTLD-MND en comptes de FTLD-MMN per descriure la demència frontotemporal associada a motoneurona, ja que els acrònims en anglès són més coneguts i àmpliament acceptats i utilitzats, també pels metges i científics catalans. Es fa l'excepció amb alguns acrònims d'ús freqüent en català, com ara LCR (líquid cefaloraquidi). Lluny de ser un atac a la llengua catalana, amb la que s'ha escrit aquesta tesi, ha de ser interpretat com un intent de generar menys confusió, en la mateixa línia que les recomanacions del Institut d'Estudis Catalans (IEC) d'utilitzar els acrònims DNA or RNA, en comptes dels de ADN o ARN.

### Epidemiologia

---

La FTLD es la tercera forma més comú de demència, després de la malaltia d'Alzheimer i la demència per cossos de Lewy, i és la segona causa de demència d'inici precoç, és a dir, en persones menors de 65 anys (Vieira RT 2013), on és quasi tan freqüent com la malaltia d'Alzheimer. Una recent meta-anàlisi estimà una prevalença de 0.01-4-6 per 1000 persones i una incidència de 0.0-0.3 per 1000 persona-any (Hogan et al, 2016). La FTLD representava només un 2.7% de tots els casos de demència en els estudis de prevalença que inclouen individus de  $\geq 65$  anys, però representaven un 10.2% dels casos en estudis que inclouen individus de menys de 65 anys (Hogan et al, 2016). En la majoria d'estudis, la bvFTD es la síndrome més freqüent. En la Taula 2 es mostra el percentatge de cada una de les síndromes de FTLD basades en una recent revisió (Karageorgiou & Miller, 2014).

Cal remarcar que la majoria d'aquest estudis s'han realitzat utilitzant els criteris clínics del 1998 (Neary et al, 1998) i nous estudis epidemiològics són necessaris amb els nous criteris clínics (Rascovsky et al, 2011; Gorno-Tempini et al, 2011). La variabilitat en els estudis també és deguda a si s'inclouen els diagnòstics de síndrome de paràlisi supranuclear progressiva (PSP-S) i la síndrome corticobasal (CBS), considerats dins l'espectre de la FTLD. Un estudi recent utilitzant en nous criteris clínics i que incloïa els casos de PSP-S i CBS, estimava la prevalença de la FTLD en 0.11 per 1000 persones i la incidència 0.02 per 1000 persona-any (Coyle-Gilchrist et al, 2016).

**Taula 2.** Epidemiologia dels subtipus de FTLD.

Síndrome clínica	% total de FTLD	% homes	Edat d'inici mitjana (rang)	Expectativa de vida des de l'inici
bvFTD	54-69	53-70	58 (47-82)	Amb MMN: 6 Sense MMN: 9
svPPA	9-12	52-80	59 (52-80)	12
nfvPPA	14-35%	14-63%	63 (42-79)	9

Taula adaptada de (Karageorgiou & Miller, 2014).

Abreviatures: bvFTD, variant frontal de la demència frontotemporal; MND, malaltia de la motoneurona; nfvPPA, variant no fluent de l'afàsia progressiva primària; svPPA, variant semàntica de l'afàsia progressiva primària.

---

## Anatomia patològica i patologia molecular de la FTLD

---

La FTLD es caracteritza per la seva heterogeneïtat patològica: una mateixa síndrome clínica pot ser deguda a diferents entitats neuropatològiques i, al mateix temps, una mateixa entitat neuropatològica pot presentar-se amb diferents síndromes clíniques (Cairns *et al*, 2007).

En tots els casos, la FTLD es caracteritza per pèrdua neuronal, gliosis i canvis microvacuolars de predomini en els lòbuls frontals, lòbuls temporals anteriors, el còrtex cingular anterior i el còrtex insular (Bang *et al*, 2015). Com en la majoria de malalties neurodegeneratives, en la FTLD hi ha un dipòsit anormal de proteïnes que és utilitzat com a criteri per classificar-les. Antigament, aquests agregats es detectaven en tincions histològiques clàssiques (com ara la tinció de plata) però, actualment, les tècniques d'immunohistoquímica (IHC) s'han imposat ja que ens permeten demostrar el dipòsit específic de certes proteïnes. Així, la classificació neuropatològica actual està principalment basada amb aquelles proteïnes depositades i detectades amb tècniques de IHC. Es raonable pensar que aquestes proteïnes tenen una relació directe amb la patogènia de la malaltia però cal aclarir que la seva presència no necessàriament implica que existeixi aquesta relació i es podria donar el cas que aquests proteïnes són simples epifenòmens.

Una breu aproximació històrica ens ajudarà de nou a entendre millor la classificació neuropatològica de la FTLD. Posteriorment, mostrarem una classificació actualitzada.

### BREU HISTÒRIA DE LES CLASSIFICACIONS NEUROPATOLÒGIQUES

#### ***Classificació del 2001 (McKhann *et al*, 2001)***

El 2001 es va publicar la primera classificació neuropatològica de consens basada en criteris moleculars. Prèviament s'havien publicat criteris i classificacions neuropatològiques però basades en troballes macroscòpiques i microscòpiques, com ara els criteris de Lund i Manchester del 1994 (Brun *et al*, 1994), però aquests no incloïen troballes moleculars. Així, el 2001 el *work group on frontotemporal dementia and Pick disease*, va classificar patològicament les FTLD en 5 grans grups: (1) FTLD amb inclusions tau-positives amb predomini de tau amb 3 repeticions d'unió a microtúbul (3R); (2) FTLD amb inclusions tau-positives amb predomini de tau amb 4 repeticions d'unió a microtúbul (4R), que incloïa, entre d'altres la paràlisi supranuclear progressiva (PSP) i la degeneració corticobasal (CBD); (3) FTLD amb inclusions tau-positives amb

presència de tau 3R com de 4R; (4) FTLD sense inclusions de tau ni de ubiquitina, s'utilitza aquí el terme de FTLD sense característiques histològiques diferencials (en anglès, *dementia lacking distinct histopathological features*, DLDH), prèviament introduït per Knopman (Knopman *et al*, 1990); (5) FTLD amb inclusions positives per ubiquitina.

És evident que aquesta classificació era força detallada amb les FTLD amb dipòsits tau, donat que en aquell moment ja es tenia un bon coneixement de tau i les seves isoformes. En canvi, era poc precisa amb la resta de subtipus, ja que la majoria de proteïnes dipositades en aquests altres subtipus encara estaven per descobrir.

### **Classificació del 2007 (Cairns *et al*, 2007)**

La classificació del 2007 va incorporar els nous gens descoberts causants de FTLD (*GRN*, *VCP* i *CHMP2B*) i l'associació amb el cromosoma 9p. Consistent amb una classificació més molecular, el terme demència frontotemporal amb parkinsonisme lligada al cromosoma 17 és substituït per FTLD amb mutacions en *MAPT*.

Tanmateix, l'avenç més significatiu va consistir en la introducció del concepte de proteïnopatia TDP-43. L'any anterior, en un dels estudis més importants en la recerca de la FTLD, el grup de Philadelphia descobrí que la proteïna TDP-43 estava present en la majoria (però no tots) els casos de FTLD amb inclusions ubiquitina positiva (d'ara endavant anomenats FTLD-U) (Neumann *et al*, 2006). Dins del grup de les proteïnopaties TDP-43 també es van incloure aquells casos deguts a mutacions en el gens de Progranulina (*GRN*) (Baker *et al*, 2006; Cruts *et al*, 2006; Gass *et al*, 2006) i *valosin-containing protein* (*VCP*), que havien sigut recentment descrits (Watts *et al*, 2004), així com l'associació amb el cromosoma 9p (Morita *et al*, 2006), que en aquell moment se'n desconeixia la mutació implicada.

A més, s'incorpora la malaltia amb inclusions de filaments intermedis neuronals (NIFID) com una entitat diferenciada, caracteritzada per la presència d'inclusions positives per  $\alpha$ -internexina o proteïnes del neurofilament (Cairns *et al*, 2004).

Finalment, s'introdueixen les FTLD amb mutacions en el gen *CHMP2B* (Skibinski *et al*, 2005) i aquelles amb cossos basòfils (BIBD) (Munoz-Garcia & Ludwin, 1984) en un grup de FTLD-U que no contenen inclusions positives per TDP-43.

### **Classificació del 2009 (Mackenzie *et al*, 2010a)**

Aquests criteris aborden 2 qüestions que no quedaven ben definides en els anteriors criteris. Primer de tot, proposen utilitzar en general la nomenclatura "*FTLD-proteïna*", sent aquesta proteïna aquella que s'agrega i és més característica de la

malaltia i de la que es sospita té una major implicació patogènica. Així, el grup FTLD-U TDP-43-positiu passà a anomenar-se FTLD-TDP. Aquesta mateixa terminologia s'empra per la resta de proteïnes: FTLD-tau, FTLD-UPS, FTLD-IF. Es deixa la porta oberta per utilitzar aquesta nomenclatura per futurs descobriments (com passà un any després amb FTLD-FUS).

Segon, s'intenta aclarir la possible confusió entre els termes FTLD-U i proteïnopatia TDP-43. El terme FTLD-U es va introduir com un terme provisional per definir aquells casos de FTLD amb inclusions negatives per tau però que es podien identificar en IHC amb tincions per ubiquïtina. Tot i així, en la classificació del 2007 les TDP-43 proteïnopaties s'inclouen sota el paraigües de les FTLD-U, mentre que altres entitats amb inclusions positives per ubiquïtina, com ara la NIFID, es classificaven separatament. És per això que s'elimina el terme FTLD-U i es parla de FTLD-TDP, FTLD-IF (IF, *intermediate filament*; per substituir el terme de NIFID) i BIBD. A més s'introdueix el terme de FTLD-UPS per substituir el de FTLD-U TDP-43-negatiu però que presenten immunoreactivitat en contra d'altres proteïnes dels sistema ubiquïtina-proteosoma (UPS, de l'anglès *ubiquitin proteasome system*), com ara p62.

### **Classificació del 2010 (Mackenzie et al, 2010b)**

Sorprenentment, el mateix any en que es proposà la classificació del 2009, es descobria una nova proteïna que estava present en les inclusions de la majoria de FTLD positives per ubiquïtina que quedaven per classificar. Es tractava de la proteïna *fused-in-sarcoma* (FUS), una de les principals protagonistes d'aquesta tesi. Així, la classificació del 2009 caducaria abans d'acabar l'any i el 2010 se'n proposava una de nova, la qual ha perdurat fins ara. La proteïna FUS entrà en el camp de les malalties neurodegeneratives quan dos grups independents descobriren que mutacions en el seu gen eren responsable de casos rars de esclerosi lateral amiotròfica familiar (Kwiatkowski et al, 2009; Vance et al, 2009). Aquests estudis, a més, demostraren que els pacients amb aquest mutacions presentaven inclusions positives per FUS en les motoneurons. Probablement empesos per el conegut solapament patològic entre la FTLD i l'esclerosi lateral amiotròfica, diversos grups estudiaren la immunoreactivitat a FUS en la FTLD i certament la trobaren en 3 subtipus de FTLD prèviament designats com a: (1) atypical FTLD-U (aFTLD-U) (2) BIBD i (3) NIFID. Així, aquests tres subtipus de FTLD van ser reclassificats i agrupats en una nova categoria: FTLD-FUS.

A diferència dels subtipus esmentats, la FTLD associada al cromosoma 3 no presentava immunoreactivitat per FUS, de manera que no s'inclougué sota el grup FTLD-FUS i es mantingué en el grup FTLD-UPS en la nova classificació del 2010.

### **Nous avenços**

Des del 2010, no han aparegut noves classificacions neuropatològiques de consens però s'han aportat nous importants coneixements patològics que de ben segur s'incorporaran en futures classificacions. Entre ells cal destacar la definició de diferents subtipus patològics de FTLD-TDP, el descobriment de la expansió de repeticions d'hexanuclèotids en el gen *C9orf72* i un millor coneixement dels grups de les FTLD-FUS, objectiu aquest últim d'aquesta tesi.

### **Classificació neuropatològica actualitzada**

---

A l'espera d'una nova i necessària classificació de consens, podem classificar actualment la FTLD en tres grans grups basats en les troballes moleculars (Mackenzie & Neumann, 2016):

#### **FTLD-TAU**

La proteïna Tau forma part de la família de proteïnes associades a microtúbuls (MAP, en anglès, *microtubule-associated proteins*) i que té entre altres funcions: (1) estabilització de microtúbuls, el que es fonamental per el manteniment dels axons i les dendrites; (2) regulació de transport axonal i dendrític (Lee *et al*, 2001; Bodea *et al*, 2016). Tau s'expressa predominantment en neurones però també, en menys mesura, en cèl·lules glials. La proteïna Tau va ser descoberta a la dècada dels setanta com una proteïna associada a la tubulina (Weingarten *et al*, 1975). Diverses malalties neurodegeneratives presenten dipòsits de Tau, no només algunes FTLD, i globalment les s'anomenen taupaties (Lee *et al*, 2001). La taupatia més freqüent és precisament la malaltia d'Alzheimer on Tau es diposita de forma hiperfosforilada formant els anomenats cabdells neurofibrilars (en anglès, *neurofibrillary tangles*, NFT) i als processos neuronals en forma de fils del neuròpil (en anglès, *neuropil threads*). En el cas de les FTLD, les FTLD-tau representa aproximadament entre el 40-50% total dels casos (Josephs *et al*, 2011; Sieben *et al*, 2012; Irwin *et al*, 2014).

El gen de tau (*MAPT*) es localitza al cromosoma 17q21 i conté 16 exons (Drubin *et al*, 1984; Goedert *et al*, 1988; Bodea *et al*, 2016). En el cervell humà s'expressen 6 isoformes diferents com a resultat del *splicing* alternatiu dels exons 2, 3 i 10. Els exons 9-12 codifiquen per quatre motius d'unió a microtúbuls, de manera que el *splicing* alternatiu de l'exó 10 genera formes amb tres o quatre repeticions (3R o 4R) (Goedert *et al*, 1989b, 1989a). Els agregats de tau que trobem en les diferents taupaties difereixen,

entre d'altres característiques, per el predomini de les isoformes 3R o 4R de tau, el qual pot ser fàcilment demostrat en IHC amb anticossos específics i tècniques bioquímiques com el *Western blot*. Es per això que les FTLD-tau es subdivideixen basades en la presència de tau 3R i/o 4R. L'annex d'aquesta tesi conté una revisió de les taupaties en què participà l'autor d'aquesta tesi.

### **FTLD-tau 3R**

#### **Malaltia de Pick**

El terme malaltia de Pick, prèviament utilitzat per descriure tots els casos de FTLD (veure secció d'història), només ha de ser aplicat actualment per aquell subtipus de FTLD-tau amb la presència d'una gran inclusió neuronal citoplasmàtica esfèrica i argiròfila, patognomònica d'aquesta malaltia, i que s'anomena cos de Pick (tot i que va ser descrita per Alzheimer (Alzheimer & Jahre, 1911)). Els cossos de Pick estan predominantment compostos de la isoforma 3R de tau i són sobretot presents en les capes II-IV del còrtex afectat i en les cèl·lules granulars i les neurones piramidals de l'hipocamp (Kovacs *et al*, 2013; Lee *et al*, 2001; Mackenzie & Neumann, 2016). També es poden trobar cúmuls de tau 4R en astròcits i oligodendròcits (Zhukareva *et al*, 2002), però en molta menys mesura que en altres FTLD-tau. Clínicament, la malaltia de Pick es presenta habitualment com una bvFTD o una nfvPPA, sent els símptomes motors poc freqüents (Piguet *et al*, 2011).

### **FTLD-tau 4R**

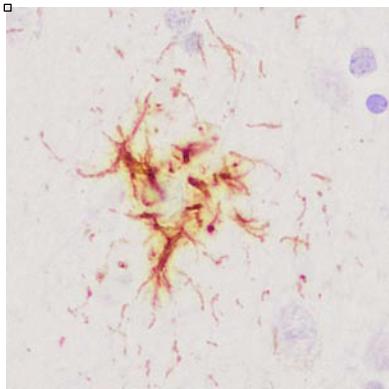
#### **Paràlisi supranuclear progressiva**

La paràlisi supranuclear progressiva (PSP), en la seva forma clàssica (síndrome de Richardson) es caracteritza clínicament per la combinació d'inestabilitat postural, rigidesa axial, bradicinèsia i oftalmoplegia, el que clínicament constitueix la síndrome de paràlisi supranuclear progressiva (PSP-S). Durant l'evolució de la malaltia sovint apareixen alteracions cognitives o trets característics d'altres subtipus de FTLD, especialment de la nfvPPA o la bvFTD, el que confirma l'important grau de solapament entre aquestes síndromes (Sha *et al*, 2006; Josephs, 2006; Lladó *et al*, 2008). De fet, no és infreqüent que pacients que inicien un quadre clínic de nfvPPA o bvFTD acabin evolucionant a un quadre complet de PSP-S. En qualsevol cas, estem parlant de la mateixa malaltia: una FTLD-tau que es presenta clínicament amb síndromes diferents.



Des del punt de vista neuropatològic, la PSP es caracteritza per la degeneració de diverses estructures subcorticals, incloent l'estriat, el globus pàl·lid, el nucli subtalàmic, el tectum mesencefàlic, la substància negra, la base de la protuberància, i el nucli dentat i els peduncles cerebel·losos (Mackenzie & Neumann, 2016). Depenent del grau de deteriorament cognitiu, també es pot associar atrofia cortical (Bigio *et al*, 1999). Histològicament, la PSP es caracteritza per unes característiques inclusions neuronals anomenades cabdells neurofibrilars globoides (en anglès, *spherical globose neurofibrillary tangles*) sobretot presents en el nucli subcortical. Els astròcits en plomall (en anglès, *tufted astrocytes*, Figura 3) són també força específics, però no patognomònics, de la PSP.

**Figura 3.** *Tufted astrocytes* en un pacient diagnosticat amb una PSP



Font: La tinció es correspon a un pacient seguit la Unitat de Memòria del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i que va ser donat del Banc de Teixit Neurològics de Barcelona. Imatge cedida per la Dra. Ellen Gelpí.

### **Degeneració corticobasal**

Típicament, els pacients amb una degeneració corticobasal es presenten clínicament amb una síndrome corticobasal (CBS), és a dir, amb la combinació de bradicinèsia, rigidesa, distonia, apràxia, signes sensitius corticals i el fenomen d'*alien hand*. Tal i com passa amb la PSP, la CBS pot presentar component clínic d'altres síndromes associades a la FTLD, sobretot de la bvFTD, la nvPPA o la PSP-S (Sha *et al*, 2006; Josephs *et al*, 2006b; Lladó *et al*, 2008; Ferrer *et al*, 2003).

Patològicament, la degeneració corticobasal es caracteritza per una degeneració cortical característicament asimètrica i focal, a més d'atrofia del nucli pàl·lid i despigmentació de la substància negra. Histològicament, una característica particular de la CBD és la presència de plaques astrocitàries (en anglès, *astrocytic plaques*), que són el resultat de l'acumulació de tau en processos distals dels astròcits. A més, en la CBD hi ha inclusions intracitoplasmàtiques neuronals positives per tau semblants a les que es

poden trobar a la PSP però amb una distribució de predomini en el còrtex i la substància blanca.

### **Malaltia amb grans argiròfils**

La malaltia amb grans argiròfils (en anglès, *argyrophilic grain disease*, AGD) es caracteritza histològicament per la presència de grans argiròfils, que són positius per tau 4R i que es pensa que són neurites que estan degenerant. Aquest grànuls són especialment abundants a l'amígdala i al còrtex límbic temporal. També podem trobar a la AGD NFT, pre-cabdells i *coiled-bodies*.

Clínicament, la AGD té una presentació poc característica i habitualment el diagnòstic es fa *postmortem*. Es presenta com una demència d'inici a edats tardanes, lentament progressiva, amb alteracions de memòria, així com trastorns de conductes.

### **Taupatia glial globular**

La taupatia glial globular (en anglès, *globular glial tauopathy*, GGT) és un grup heterogeni de taupaties 4R que tenen en comú la presència d'unes inclusions glials amb una característica forma globular (en anglès, *globular glial inclusions*, GGIs) (Ahmed *et al*, 2013; Kovacs *et al*, 2008; Ahmed *et al*, 2011). Aquestes inclusions són positives per tau 4R i són presents tan en oligodendròcits com en astroglia. Tot i que les GGI defineixen aquest patologia, inclusions semblants també s'han descrit a la malaltia d'Alzheimer (Gelpi *et al*, 2013).

Tot i ser poc freqüent (no s'han descrit més de 30 casos a la literatura), aquesta entitat ha rebut diversos noms (s'enumeren en anglès): *sporadic múltiple system tauopathy with dementia* (Bigio *et al*, 2001), *multiple system tauopathy* (Ferrer *et al*, 2003) *atypical PSP with corticospinal tract degeneration, PSP-CST* (Josephs *et al*, 2006a) *white matter tauopathy with globular glial inclusions, WMT-GGI* (Kovacs *et al*, 2008) o *sporadic 4R tauopathy with frontotemporal lobar degeneration, parkinsonism and motor neuron disease, FTL-D-P-MND* (Fu *et al*, 2010). Aquesta complexitat en la nomenclatura – fet comú en tota la nosologia de la FTL-D – és resultat de la heterogeneïtat clínica i patològica d'aquesta entitat.

Clínicament, es presenta en forma de síndrome de bvFTD associada a símptomes motors, ja siguin extrapiramidals o de motoneurona (Ahmed *et al*, 2011; Takeuchi *et al*, 2016). Hi ha però també casos descrits que cursen en forma de svFTD (Graff-Radford *et al*, 2016; Clark *et al*, 2015), o amb quadres clínics semblants a la malaltia d'Alzheimer (SantaCruz *et al*, 2015). Recentment s'ha reportat que un d'aquests casos és degut a una mutació en el gen de *MAPT* (Tacik *et al*, 2015). La classificació actual de consens de

la GGT la subdivideix en 3 grups (Ahmed *et al*, 2013): (1) Tipus I, clínicament caracteritzada per demència frontotemporal; (2) Tipus II, amb malaltia de motoneurona; (3) Tipus III, amb combinació de manifestacions clíniques de demència frontotemporal i de malaltia de motoneurona. Aquest tipus de classificació és semblant a la aplicada en FTLD-TDP i FTLD-FET (veure més endavant), a on es defineix un espectre clínic en el que hi ha en un extrem la demència frontotemporal i en l'altre la malaltia de motoneurona. Els tipus II i III, a més, poden presentar manifestacions extrapiramidals.

### FTLD-TDP

La FTLD-TDP representa aproximadament el 50% de les FTLDs (Josephs *et al*, 2011) i es caracteritza pel dipòsit de la proteïna *transactive response DNA-binding protein 43 kD* (TDP-43). TDP-43 és una proteïna que conté 414 aminoàcids, de la família de proteïnes d'unió al DNA/RNA i predominantment localitzada en el nucli. És una proteïna molt conservada entre espècies i expressada de forma ubíqua. Va ser inicialment descoberta el 1995 com una proteïna d'unió al TAR DNA del virus de la immunodeficiència humana (Ou *et al*, 1995). Conté dues estructures de reconeixement de RNA i un domini C-terminal ric en glicines que està involucrat en interaccions amb altres proteïnes. Algunes de les funcions de TDP-43 són: regulació de transcripció, *splicing* de pre-mRNA i processament de microRNA (Dormann & Haass, 2011; Ratti & Buratti, 2016).

TDP-43 va aparèixer en el camp de les malalties neurodegeneratives el 2006 quan es descobrí que formava part de les inclusions ubiqüitina positiva de la majoria dels casos de FTLD negatius per tau (en aquell moment anomenats FTLD-U), així com de la majoria dels casos esporàdics d'esclerosi lateral amiotròfica (Neumann *et al*, 2006; Arai *et al*, 2006). Així, les lesions que defineixen la FTLD-TDP són inclusions citoplasmàtiques neuronals (NCI) i neurites distròfiques (DN) positives per TDP-43, a més d'ubiqüitina i p62, i negatives per tau. En aquestes inclusions TDP-43 es troba hiperfosforilat, sent la fosforilació en les serines 409 i 410 les més consistentment trobades tant en casos esporàdics com familiars. En alguns casos, especialment els genètics, també es poden trobar inclusions intranuclears. Cal destacar, a més, que en aquelles cèl·lules en què hi ha inclusions de TDP-43, hi ha pèrdua de la normal tinció nuclear de TDP-43, deguda a la deslocalització de TDP-43 al citoplasma.

El 2008 es va descobrir que mutacions en el gen que codifica TDP-43, *TARDBP*, era responsable d'alguns casos de familiars i esporàdics d'esclerosi lateral amiotròfica (Yokoseki *et al*, 2008; Gitcho *et al*, 2008; Sreedharan *et al*, 2008; Kabashi *et al*, 2008; Van Deerlin *et al*, 2008). Més endavant, també es van descriure mutacions en *TARDBP*

en casos de FTLD-MND (Benajiba *et al*, 2009) o de FTLD aïllada (Borroni *et al*, 2009). Tot i que aquests casos són molt infreqüents, apunten a què TDP-43 té una implicació directe en la patogènia de la malaltia i no és simplement un epifenomen.

S'han trobat dipòsits de TDP-43 en altres malalties neurodegeneratives, com en la malaltia d'Alzheimer (Amador-Ortiz *et al*, 2007; Higashi *et al*, 2007; Arai *et al*, 2009; Uryu *et al*, 2008), la demència amb cossos de Lewy (Higashi *et al*, 2007; Nakashima-Yasuda *et al*, 2007; Arai *et al*, 2009), en la degeneració corticobasal (Uryu *et al*, 2008) o en la demència/complexe de Guam (Hasegawa *et al*, 2007). Tot i així, aquestes inclusions reactives per TDP-43 són en aquestes malalties molt menys abundants de les trobades en la FTLD-TDP o l'esclerosi lateral amiotròfica i, per tant, el seu paper en la patogènia de la malaltia és dubtosa, pel que aquestes malalties no es classifiquen habitualment com a TDP-43-proteïnopaties.

Dins el grup de FTLD-TDP també hi trobem aquells casos genètics amb mutacions en el gens de la progranulina (*GRN*) (Baker *et al*, 2006; Cruts *et al*, 2006; Gass *et al*, 2006), valosina (*VCP*) (Watts *et al*, 2004), o la recentment descrita expansió del hexanuclèotid GGGGCC de la regió no codificant del gen *C9orf72* (DeJesus-Hernandez *et al*, 2011; Renton *et al*, 2011).

S'han descrit altres mutacions en gens que causen proteïnopaties per TDP-43, principalment causen malaltia de motoneurona i, en alguns casos, també una síndrome clínica de FTLD. Entre aquests gens trobem: (1) *SQSTM1* (Kovacs *et al*, 2016), (2) *UBQLN2* (Deng *et al*, 2011), (3) *TBK-1* (Freischmidt *et al*, 2015; Van Mossevelde *et al*, 2016; Pottier *et al*, 2015; Gijssels *et al*, 2015) i (4) *OPTN* (Pottier *et al*, 2015).

El grup de les FTLD-TDP s'ha dividit en diversos grups segons la morfologia i la distribució de les inclusions. Un cop més, han existit en els últims anys diferents classificacions amb diferents nomenclatures que han generat força confusió (MacKenzie i Sampathu), però actualment hi ha una classificació de consens de la FTLD-TDP que es descriu en la Taula 3.

**Taula 3.** Classificació dels subtipus patològics de FTL-D-TDP

Classificació harmonitzada <sup>a</sup>	MacKenzie <sup>b</sup>	Sampathu <sup>c</sup>	NCI	DN	NII	Distribució	Síndrome clínica	Gens associats
<b>Tipus A</b>	Tipus 1	Tipus 3	abundants	Abundants curtes	Poden haver-hi NII lentiformes, sobretot en mutacions per <i>GRN</i>	Predomini en la capa II del neocòrtex. Cèl·lules granulars del <i>gyrus</i> dentat del hipocamp. Inclusions glials en substància blanca i regions subcorticals afectades.	bvFTD nfvPPA	<i>GRN</i>
<b>Tipus B</b>	Tipus 3	Tipus 2	moderades	poques	poques	En totes les capes del neocòrtex. NCI en les motoneurons espinals Inclusions glials en la substància blanca	bvFTD FTD-MND	<i>C9orf72</i>
<b>Tipus C</b>	Tipus 2	Tipus 1	Poques o cap	Moltes llargues	Poques o cap	Predomini en la capa II del neocòrtex. Nombre variable de NCI en l'hipocamp. Inclusions glials poc freqüents o inexistents	svPPA bvFTD	
<b>Tipus D</b>	Tipus 4 <sup>d</sup>	Tipus 4 <sup>d</sup>	Poques o cap	Moltes curtes	Moltes Lentiformes	En totes les capes del neocòrtex. Nombre variable en ganglis basals, tàlam i mesencèfal. Hipocamp respectat.	IBMPFD	<i>VCP</i>

<sup>a</sup>(Mackenzie *et al*, 2011b); <sup>b</sup>(Mackenzie *et al*, 2006); <sup>c</sup>(Sampathu *et al*, 2006); <sup>d</sup>Aquest subtipus va ser introduït posteriorment.

Abreviatures: bvFTD, variant conductual de la demència frontotemporal; DN, neurites distròfiques; *GRN*, gen de la Progranulina; IBMPFD, miopatia per cossos d'inclusió associada a malaltia de Paget i demència frontotemporal; NCI, inclusions citoplasmàtiques neuronals; nfvPPA, variant no fluent de l'afàsia progressiva primària; NII, inclusions neuronals intranuclears; svPPA, variant semàntica de l'afàsia progressiva primària, *VCP*, *valosin-containing protein*.

## FTLD-DPR o FTLD ASSOCIADA A C9orf72

El descobriment que alguns casos familiars i esporàdics d'esclerosi lateral amiotròfica i FTLD són deguts a una expansió intrònica del hexanuclèotids GGGGCC en el gen de *C9orf72* és, sense cap mena de dubte, una dels grans avenços en la recerca en aquest camp. Mentre en poblacions controls el número de GGGGCC no és superior a 20-30 repeticions, en alguns pacients amb esclerosi lateral amiotròfica o FTLD el nombre de repeticions pot arribar a ser de diversos centenars (Renton *et al*, 2011; DeJesus-Hernandez *et al*, 2011). Tot i que el nombre mínim de repeticions suficients per causar malaltia no està ben aclarit, en general es consideren més de 30 com a clarament patològiques (Simon-Sanchez *et al*, 2012). Hi ha, però, casos descrits de FTLD amb 20-22 repeticions (Gomez-Tortosa *et al*, 2013). Actualment, aquesta mutació es considera la causa genètica més freqüent tan de esclerosi lateral amiotròfica com de FTLD (Majounie *et al*, 2012; Dols-Icardo *et al*, 2014).

Aquesta expansió s'afegeix al catàleg de malalties neurodegeneratives degudes a expansions de nucleòtids (típicament de triplets) com la malaltia de Huntington o diverses atàxies espinocerebel·loses. Una de les àrees actuals de recerca més interessants és aclarir quin és el mecanisme pel qual aquestes repeticions de nucleòtids causen de forma específica malalties neurodegeneratives.

Tot i que l'expansió es dona en un intró de *C9orf72*, la repetició de hexanuclèotids és capaç de ser traduïda per l'anomenat mecanisme de *repeat-associated non-ATG (RAN) translation* (Zu *et al*, 2011). La traducció del hexanuclèotid GGGGCC en ambdós sentits dona com a resultat la formació de 5 repeticions de dipèptids (*dipeptide repeats*, DPR): poly(GA), poly(GP), poly(GR), poly(PA) i poly(PR) (Mori *et al*, 2013a, 2013b; Ash *et al*, 2013).

Els casos amb expansió a *C9orf72* també presenten immunoreactivitat per TDP-43 fosforilada i, per això, molts autors la classifiquen dins el grup de les FTLD-TDP, mentre que d'altres els classifiquen separadament sota el nom de FTLD-DPR. En tot cas, una característica diferencial en la patologia dels casos *C9orf72* és la presència de dipòsits immunoreactius per ubiquitina i negatius per TDP-43 en l'hipocamp, el cerebel i en algunes àrees del còrtex (Al-Sarraj *et al*, 2011). Curiosament, aquests cèl·lules ubiquitina positiva i TDP-43 negatives són les que amb més freqüència presenten dipòsits de DPRs (Mackenzie *et al*, 2013; Davidson *et al*, 2016).

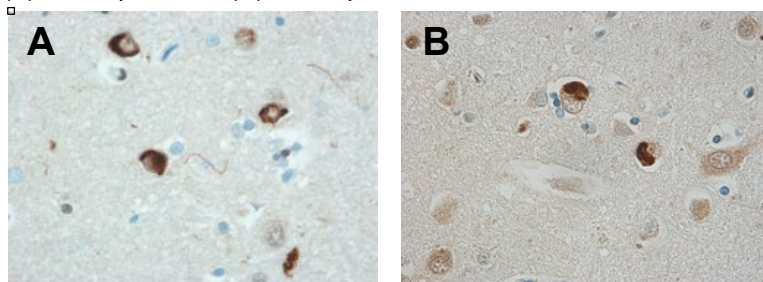
### FTLD-FET

Sota aquesta acrònim s'agrupen aquelles FTLD en què es dipositen proteïnes de la família FET, és a dir FUS, *Ewing's sarcoma protein* (EWS) i *TATA-binding protein associated factor 15* (TAF-15). Després del descobriment de què alguns casos infreqüents d'esclerosi lateral amiotròfica eren causats per mutacions en FUS (Vance et al, 2009; Kwiatkowski et al, 2009), ràpidament es va començar a especular sobre la possibilitat de trobar alteracions en FUS en la FTLD. I, així va ser. En una sèrie d'estudis publicats el 2009 es va determinar que la proteïna FUS estava present en les inclusions d'algunes FTLD negatives per tau i TDP-43 i que estaven pendents per classificar: (1) FTLD atípica (aFTLD) (Neumann et al, 2009b); (2) NIFID (Neumann et al, 2009c); (3) BIBD (Munoz et al, 2009). Aquests tres subtipus es van reclassificar com a FTLD-FUS en la classificació del 2010 (Mackenzie et al, 2010b). En aquests estudis, a més, es va observar que la IHC per la proteïna FUS demostrava molta més patologia que aquella demostrada per altres mètodes, com les tincions per ubiquitina, p62 o la presència de cossos basòfils. Així, es reforçava la idea del paper central de FUS en aquestes tres entitats patològiques.

Tot i que en l'última classificació de consens (Mackenzie et al, 2010b), aquest grup de malalties se les anomena FTLD-FUS (i, conjuntament amb la ALS-FUS, formen en grup de les fusopaties), en aquesta tesi defensem utilitzar el mot FTLD-FET en comptes de FTLD-FUS, ja que en aquesta entitat no només es diposita FUS sinó també les altres proteïnes de la família FET: EWS i TAF-15 (Neumann et al, 2011) (Figura 4). De fet, no existeix cap evidència per pensar que les proteïnes EWS i TAF-15 siguin menys importants que FUS en la patogènia d'aquest grup de malalties. Les cèl·lules amb inclusions immunoreactives per FET perden parcialment la tinció fisiològica nuclear per FET, sobretot en el cas de TAF-15, però en cap cas de forma tan dramàtica como succeeix per TDP-43 en les FTLD-TDP.

**Figura 4.** Immunohistoquímica d'un pacient amb una FTLD-FET (NIFID).

(A) tinció per FUS; (B) tinció per TAF-15.



Font: Banc de cervells LMU-Munich.

Tot i que la FTLD-FET i la ALS-FUS comparteixen la presència de FUS en les inclusions, existeixen diverses diferències que ja s'han avançat en els paràgrafs anteriors i que ara s'enumeren: (1) els casos d'ALS-FUS són causats per mutacions en el gen de FUS (Vance *et al*, 2009; Kwiatkowski *et al*, 2009). Aquestes mutacions es troben a prop de la senyal de localització nuclear (NLS) i interfereixen en el transport nuclear de FUS mitjançant el receptor Transportin-1 (TRN) (Dormann *et al*, 2010; Ito *et al*, 2011; Jobert *et al*, 2009; Niu *et al*, 2012; Vance *et al*, 2013; Zhang & Chook, 2012); en canvi, no s'han descrit casos de FTLD-FET amb mutacions a FUS, amb l'excepció d'algun cas aïllat amb FTLD-ALS (Van Langenhove *et al*, 2010); (2) Les inclusions en la FTLD-FET, a diferència de la ALS-FUS, també inclouen dipòsits del seu transportador nuclear, TRN (Brelstaff *et al*, 2011; Neumann *et al*, 2012; Troakes *et al*, 2013); (3) Les inclusions en la FTLD-FET són també immunoreactives per EWS i TAF-15 (Neumann *et al*, 2011).

Així, aquestes diferències remarquen que la FTLD-FET i la ALS-FUS són probablement entitats ben diferenciades, tot i que ambdues comparteixen el dipòsit de FUS. Precisament, un dels resultats d'aquesta tesi doctoral es afegir una altra diferència entre la FTLD-FET i la ALS-FUS: les diferències en el patró de metilació de FUS (i la resta de proteïnes FET).

Les proteïnes FET van ser descobertes inicialment com a components de d'oncogens de fusió resultants de translocacions cromosòmiques responsables d'alguns càncers (Tan & Manley, 2009). En concret, un oncogen de fusió amb el fragment amino terminal de EWS i el domini d'unió al DNA del factor de transcripció DNA-binding domain FLI-1 és responsable del sarcoma d'Ewing (Delattre *et al*, 1992); el fragment amino terminal de FUS i la proteïna CHOP causa el liposarcoma mixoide (Crozat *et al*, 1993; Rabbitts *et al*, 1993); tan el gen EWS com TAF-15 s'ha trobat translocats amb el factor de transcripció CIZ en la leucèmia aguda (Arvand & Denny, 2001) o amb el receptor nuclear CHN/TEC en el condrosarcoma mixoid extraesquelètic (Attwooll *et al*, 1999; Panagopoulos *et al*, 1999; Sjögren *et al*, 1999).

Les proteïnes de la família FET son totes elles proteïnes d'unió al DNA/RNA, com també TDP-43, i s'han relacionat amb diferents funcions com ara: (1) regulació de la transcripció, processament i transport de RNA, (2) regulació de microRNA i (3) reparació del DNA. Comparteixen també una estructura semblant un domini N-terminal ric en Glicines, 3 dominis d'unió al RNA ric en arginines (RGG *domains*) i un domini *Zinc finger* que probablement s'uneix al DNA (Tan & Manley, 2009; Thandapani *et al*, 2013). Les arginines (R) present els dominis RGG poden ser mono o dimetilades (Dormann *et al*, 2012) i, com veurem en aquesta tesi, el patró de metilació presenta diferències entre la FTLD-FET i la ALS-FUS.



Seguidament, s'aprofundeix en les característiques histopatològiques de cada un dels 3 subtipus de FTLD-FET (resumides a la Taula 4).

### **aFTLD-U**

Clínicament es caracteritzen per una síndrome de bvFTD d'inici a edats precoces amb poques o gens alteracions del llenguatge o alteracions motores. Els canvis conductuals són molt característics i, a més dels canvis típics d'una síndrome de bvFTD, destaquen les conductes antisocials, l'agressivitat i, fins i tot, conductes criminals (poc freqüents en la resta de pacients amb una FTLD). L'edat de debut és més precoç que en la resta de síndromes de bvFTD, i també destaca la important deixadesa en la higiene personal (en casos extrems fins i tot amb la manipulació dels propis excrements), i la presència de simptomatologia psicòtica. Tot plegat fa que aquests pacients siguin molt freqüentment diagnosticats erròniament de malalties psiquiàtriques (Mackenzie *et al*, 2007; Roeber *et al*, 2008).

Macroscòpicament, la anatomia patològica es caracteritza per una degeneració severa de l'estriat anterior i per esclerosi hipocampal, a més de l'atròfia frontotemporal. Histològicament, es caracteritza per la presència d'un nombre variable de NCI immunoreactius per ubiquitina, p62 i les proteïnes FET que són de tamany petit (habitualment menys que el nucli de la cèl·lula) i de morfologia rodona o ovalada. La majoria de les NCI són presents en el neòcortex i, a diferència dels subtipus NIFID i BIBD, són poc presents a nivell subcortical, el que és consistent amb la poca o inexistència clínica motora. Un atribut molt típic de la aFTLD-U és la presència de NII en cèl·lules granulars del *gyrus* dentat de l'hipocamp i en neurones piramidals corticals (Mackenzie *et al*, 2011a; Neumann *et al*, 2009b; Mackenzie & Neumann, 2016).

### **NIFID**

La NIFID es un subtipus de FTLD-FET que es presenta clínicament en forma de bvFTD d'inici precoç i, a diferència de l'aFTLD-U, amb freqüent simptomatologia motora, ja sigui piramidal o extrapiramidal (Cairns *et al*, 2004). La NIFID va ser inicialment descrita per la seva particular patologia: la presència d'inclusions immunoreactives per: (1) filaments intermedis (IF) neuronals de classe IV, que inclou les subunitats lleugera (NF-L), mitja (NF-M) i pesada (NF-H) d'aproximadament 68, 145 i 200 kD; (2)  $\alpha$ -internexina (Bigio *et al*, 2003; Cairns *et al*, 2003; Duyckaerts *et al*, 2003; Gearing *et al*, 2003; Josephs, 2003; Mackenzie & Feldman; Yokoo *et al*, 1994). Tot i així, els casos de NIFID tenen una major presència de inclusions positives per les proteïnes FET que no pas

que per IF. De fet, totes les inclusions immunoreactives per IF són també immunoreactives per les proteïnes FET, però no totes les inclusions immunoreactives per les proteïnes FET són positives per IF (Neumann *et al*, 2009c; Mackenzie *et al*, 2011a). Tot plegat, aquest fet suggereix que el dipòsit de filaments intermedis és un fenomen que succeeix posteriorment al dipòsit de les proteïnes FET. A diferència de la aFTLD-U, i consistent amb les presentació clínica, en la NIFID hi ha una abundant afectació subcortical, a més de l'afectació cortical (Mackenzie *et al*, 2011a).

### **BIBD**

La BIBD es una entitat clínicament heterogènia que s'ha descrit en casos amb presentació clínica de malaltia de la motoneurona juvenil (Aizawa *et al*, 2000; Matsumoto *et al*, 1992; Nelson & Pinsky, 1972; Oda *et al*, 1978) de l'adult (Fujita *et al*, 2008; Hamada *et al*; Hilton & McLean, 2002; Kusaka *et al*, 1993, 1990; Mizutani *et al*, 1992; Sasaki *et al*, 2001; Sam *et al*, 1991) en casos de demència frontotemporal o ambdues (Munoz-Garcia & Ludwin, 1984; Tsuchiya *et al*, 2001; Ishihara *et al*, 2006; Yokota *et al*, 2008). Cal destacar que alguns d'aquests casos tenen manifestacions atípiques de una malaltia de motoneurona com són l'oftalmoparèsia o la incontinença d'esfínters (Kusaka *et al*, 1993).

Els casos agrupats sota en nom de BIBD tenen en comú la presència d'una lesió característica consistent en una NCI basòfila (es a dir, tenyida per tincions bàsiques) i amb una coloració blau-grisa en la tinció d'hematoxilina-eosina, que s'anomenen inclusions basòfiles (BI, *basophilic inclusions*) (Munoz *et al*, 2009). La basofília és probablement deguda a què aquestes inclusions contenen RNA, una molècula àcida (Munoz-Garcia & Ludwin, 1984; Nelson & Pinsky, 1972). La immunoreactivitat per ubiquitina de les BI és variable però, en canvi, la immunoreactivitat per les proteïnes FET és constant (Munoz *et al*, 2009). A més de les BI, la IHC per proteïnes FET mostra una patologia més extensa, cortical i subcortical, amb una morfologia semblant a la que trobem en la NIFID. A diferència de les altres FTLD-FET, en la BIBD no hi trobem NII (Munoz *et al*, 2009; Mackenzie *et al*, 2011a).

## Introducció

**Taula 4.** Característiques clíniques i neuropatològiques dels subtipus de FTLD-FET

	aFTLD-U	NIFID	BIBD
<b>Clínica</b>			
Manifestacions conductuals	bvFTD d'inici temprà i de progressió ràpida	bvFTD d'inici temprà	
Manifestacions motores	No	Signes piramidals i extrapiramidals	Signes piramidals i extrapiramidals
<b>Patologia</b>			
NCI <sup>a</sup>			
<b>Morfologia</b>	Petites, compactes, rodones, ovals en forma de ronyó	Molt variada: rodona, oval, creixent, anular, <i>tangle-like</i>	- Molt variada: rodona, oval, creixent, anular, <i>tangle-like</i> - NCI grans i rodones que es corresponen amb les BI
<b>IF<sup>b</sup></b>	+/- <sup>c</sup>	+++	+/- <sup>c</sup>
<b>BI</b>	+/ <sup>d</sup>	+/ <sup>d</sup>	+++
<b>Distribució</b>	- Molt variada depèn del cas Més abundants en neocòrtex frontal i temporal, hipocamp i estriat.  - Poca afectació subcortical Algunes motoneuronas espinals.	- Molt extensa, NCI en la majoria de regions cerebral. Només el còrtex cerebel·lós està respectat..  - Especialment abundants en còrtex cerebral, hipocamp, ganglis basals, tàlam, nuclis dentats cerebel·losos i nuclis del tronc cerebral.  - Present en motoneuronas espinals.	- Còrtex cerebral frontotemporal i, sobretot, ganglis basals i tronc cerebral.  - Patologia en hipocamp i estriat variable.  - Present en motoneuronas espinals.
NII			
	Abundants, amb forma filamentosa o vermiforme. Sobretot presents en les cèl·lules granulars del DG i en neurones corticals piramidals	Alguns NII vermiformes en les cèl·lules granulars dentades de l'hipocamp i les neurones piramidals	Absents

<sup>a</sup>Tots els subtipus tenen NCI ubiqüitina, p62 i FET immnoreactives en còrtex cerebral i hipocamp.

<sup>b</sup>Filaments intermedis neuronals de classe IV Subunitats lleugera, mitjana i pesada del neurofilament  $\alpha$ -internexina.

<sup>c</sup>NCI immunoreactius per IF en la aFTLD-U i la BIBD només estan presents en alguns casos, i estan restringits a les neurones piramidals hipocampals.

<sup>d</sup>BI són característics de la BIBD però es poden també trobar, en molta menys freqüència en la aFTLD-U i NIFID i restringits en el mesencèfal.

Abreviatures: aFTLD-U, degeneració lobular frontotemporal atípica amb inclusions positives per ubiqüitina; BI, inclusions basòfiles; BIBD, malaltia amb cossos d'inclusió basòfils; NIFID; malaltia amb inclusions de filaments intermedis neuronals; NCI, inclusions citoplasmàtiques neuronals; NII, inclusions intranuclears neuronals.

## FTLD-UPS

Després de la identificació de TDP-43 i les proteïnes FET com aquelles proteïnes dipositades en les inclusions ubiqüitina positiva i tau negatives, queden pocs casos en què les inclusions només són immunoreactives per marcadors del sistema ubiqüitina-proteosoma (UPS) (Mackenzie & Neumann, 2016; Holm *et al*, 2009). Entre elles cal destacar la família danesa amb demència frontotemporal familiar lligada al cromosoma 3 (FTD-3) (Holm *et al*, 2007), causada per mutacions en gen *CHMP2B* (Skibinski *et al*, 2005). A més de la família danesa, s'han descrit altres casos de FTD i esclerosi lateral amiotròfica amb mutacions en *CHMP2B* (M. Isaacs *et al*, 2011). La histologia es caracteritza per NCI granulars, sobretot en les cèl·lules granulars del *gyrus* dentat de l'hipocamp.

---

## Clínica i criteris diagnòstics

---

Des del punt de vista clínic, existeixen dos gran subtipus de FTLD: (1) la varietat conductual de la FTD (bvFTD), que principalment afecta a la personalitat i a la conducta, i (2) les afàsies progressives primàries (PPA), que cursa amb una progressiva alteració del llenguatge. A la vegada, existeixen 3 subtipus de PPA: (1) la variant semàntica (svPPA), amb llenguatge fluent, severa anòmia i pèrdua del significat de paraules individuals; (2) la variant no fluent (o agramàtica) (nfvPPA), amb llenguatge amb esforç (en anglès, *effortful*), agramatisme i apràxia de la parla; (3) l'afàsia logopènica (lvPPA), amb un llenguatge caracteritzat per pauses constants per la dificultat en trobar paraules i amb dèficits per repetir frases. Les dues primeres habitualment s'associen a una patologia de FTLD mentre que en la tercera acostuma a haver una malaltia d'Alzheimer subjacent. És per això que en aquest capítol descriurem amb més detall la svPPA i la nfvPPA.

A més, les FTLD poden associar-se en fins a un 20% dels casos a una síndrome parkinsoniana atípica en forma de síndrome corticobasal (CBS) o de síndrome de paràlisi supranuclear progressiva (PSP-S) (Park & Chung, 2013). Cal aquí remarcar les diferències entre els termes clínics o sindròmics (CBS, PSP-S) i els termes patològics (degeneració corticobasal, CBD; paràlisi supranuclear progressiva, PSP). Un pacient que presenta la combinació de bradicinèsia i rigidesa asimètrica, distonia, apràxia, signes sensitius corticals i el fenomen de mà aliena (en anglès, *alien hand*) pot ser diagnosticat de síndrome corticobasal, i un pacient que presenta inestabilitat postural, rigidesa axial, bradicinèsia i oftalmoplegia pot ser diagnosticat de PSP-S. En la majoria de casos (però no sempre), el casos de CBS o de PSP-S es corresponen patològicament amb una FTLD-tau i, en concret, amb una CBD o una PSP, respectivament.

La FTLD també presenta un solapament clínic amb les malalties de motoneurona, fins el punt que hi ha casos amb FTLD i amb malaltia de motoneurona (MND), que anomenem FTLD-MND. Aquests casos es corresponen quasi sempre amb una patologia FTLD-TDP i, en menys freqüència, amb FTLD-FET. Es calcula que aproximadament els 10-15% dels pacients amb FTLD desenvolupen malaltia de motoneurona (Lomen-Hoerth *et al*, 2002; Burrell *et al*, 2011). Tanmateix, és possible que en molts pacients amb FTLD hi hagin signes subclínic de malaltia de motoneurona. Un estudi demostrà que existien signes electromiogràfics de motoneurona en un 60% del pacients amb FTLD (Lomen-Hoerth *et al*, 2002). En el sentit contrari, entre el 10-20% dels pacients amb malaltia de motoneurona compleixen criteris diagnòstics de FTLD o presenten símptomes conductuals i cognitius lleus (Strong *et al*, 2009). Els 2009 es van publicar els criteris clínics per la malaltia de motoneurona (o l'esclerosi lateral

amiotròfica) que s'acompanya de alteracions conductuals lleus (MNDbi o ALSbi), cognitiu lleu (MNDci o ALSci) o associades a una demència frontotemporal (FTD-MND o FTD-ALS) (Strong *et al*, 2009).

En pacients amb síndromes de solapament entre la FTLD i parkinsonisme atípic (CBS, PSP-S) o malaltia de motoneurona, les manifestacions motores poden precedir, aparèixer simultàniament o posteriorment als símptomes conductuals i/o als trastorns del llenguatge (Kertesz *et al*, 2011; Park & Chung, 2013; Siuda *et al*, 2014; Devenney *et al*, 2015).

Així doncs, existeix un gran solapament clínic entre les diferents síndromes de la FTLD i, no és infreqüent que un pacient debuti amb una variant i durant l'evolució apareixien manifestacions típiques d'una altre de les síndromes. Aquest fet és especialment cert en fases avançades en què el pacients presenten símptomes generalitzats. A l'hora de realitzar el diagnòstic sindròmic es considerarà quin és la simptomatologia principal, però no s'ha de considerar aquest diagnòstic com exclouent. Per exemple, un pacient pot ser diagnosticat d'una bvFTD perquè les manifestacions més evidents són les conductuals, però aquest fet no és incompatible amb què aquest pacient també presenti algunes alteracions més subtils del llenguatge.

### **bvFTD**

La variant conductual de la FTD (bvFTD) es caracteritza per el predomini de les alteracions conductuals. Aquestes alteracions conductuals són força específiques i diferents de les que podem trobar en altres demències com la d'Alzheimer o la demència amb cossos de Lewy. El pacient amb bvFTD és caracteritza per l'apatia, la desinhibició i, sobretot, la falta d'empatia, el que es correspon amb l'afectació del còrtex prefrontal, sobretot del còrtex prefrontal ventromedial i del còrtex cingulat anterior. En la gran majoria dels casos els pacients són portats per la família a la consulta del neuròleg, ja que el propi pacient no és conscient dels seus problemes (els que els anglosaxons anomenen manca d'*insight*). És típic que la família expliqui que el pacient "ja no és el mateix", "ha canviat la seva personalitat". Alguns autors consideren que els pacients amb bvFTD presenten una anosognòsia, és a dir, una falta de consciència de la malaltia, mentre que d'altres sostenen que es tracta més aviat d'una anosodiaforia, és a dir, una indiferència per les conseqüències que té la malaltia per ell i pel seu entorn (Mendez & Shapira, 2011).

Els familiars al·ludeixen a què el pacient ha perdut motivació, no mostra interès per la seva família i els amics, participa poc en activitats socials o ha deixat de banda antigues aficions. Aquests símptomes poden ser inicialment confosos amb una

depressió. L'escola alemanya anomena aquests símptomes com a *Denkfaulheit*, que es podria traduir com a "peresa o indolència mental". Molt sovint, els pacients es mostren desinhibits, i porten a terme conductes com ara saludar o abraçar gent no coneguda per carrer, fer comentaris o crítiques inadequades o, fins i tot, conductes antisocials que poden comportar greus problemes. Les queixes dels amics o companys de feina per conductes inapropiades poden ser una de les raons que motivin la consulta. No és tampoc infreqüent que el pacient hagi perdut el seu treball en el moment de fer la primera consulta.

La manca d'empatia es un dels símptomes més característics, més dramàtics i més estressants per la família. Els pacients es deixen de preocupar pel què els passa a les persones més properes. Responen amb despreocupació davant de problemes de salut o, fins i tot, la mort d'un cert estimat. En la consulta del neuròleg es típic observar la profunda preocupació i, sovint la desesperació, dels familiars per la situació, mentre que el pacient, en canvi, es sol mostrar indiferent i impàvid.

A mesura que la degeneració es propaga als lòbuls temporals, sobretot el dret, apareixen rigidesa mental, conductes compulsives, perseveratives o estereotípies, així com canvis en el hàbits alimentaris. Alguns pacients mostren un major anhel per determinats aliments com ara els dolços, d'altres mengen de forma desordenada i impulsiva. Pot sorgir també hiperoralitat, és a dir una tendència a portar-se objectes a la boca o mastegar o xuclar de forma excessiva. En casos excepcionals amb especial afectació temporal pot sobrevenir una síndrome de Klüver-Bucy completa. És característica la conducta d'utilització, és a dir la tendència a utilitzar qualsevol objecte que hom troba, tot i que no sigui apropiat en un determinat context. Per exemple, a la consulta mèdica, els pacients agafen un bolígraf i comencen a escriure o prenen el martell del neuròleg i piquen amb ell. A la mateixa consulta es pot també observar la seva impaciència, i la poca capacitat per estar seguts i concentrar-se en una tasca, el que fa especialment complicats els estudi neuropsicològics en aquests pacients. No es freqüent, però, que siguin agressius.

L'afectació del còrtex prefrontal dorsolateral s'associa amb l'alteració de les funcions executives i de la memòria de treball. Les alteracions en la memòria episòdica, típiques de la malaltia d'Alzheimer, són menys freqüents en la bvFTD, però en cap cas excepcionals. El criteri del 1998 (Neary *et al*, 1998) incloïen la presència de amnèsia inicial com a criteri d'exclusió, criteri que va ser eliminat en el nou criteri del 2011 (Rascovsky *et al*, 2011) ja que, tal i com es demostra en el primer article d'aquesta tesi (Costa *et al*, 2013), l'estricta aplicació d'aquest criteri d'exclusió pot impedir el diagnòstic d'alguns casos de bvFTD.

Hi ha altres manifestacions clíniques també molt característiques de la bvFTD però que no s'han inclòs en els criteris del 2011 i caldrà considerar-los en el futur (Woollacott & Rohrer, 2016). Entre elles hi ha la incapacitat d'apreciar i entendre que les persones poden tenir punts de vista, creences o sentiments diferents als d'un mateix (el que s'anomena teoria de la ment) (Lough *et al*, 2006). Alguns estudis també han demostrat els dèficits per reconèixer les emocions expressades per altres, sobretot aquelles negatives com la tristesa o la ira (Kumfor & Piguet, 2012; Fernandez-Duque & Black, 2005; Lavenu *et al*). Alguns pacients tenen menys sensibilitat al dolor i a la temperatura (Fletcher *et al*, 2015; Ahmed *et al*, 2015).

El 2010 es va introduir el terme de síndrome fenocòpia de bvFTD per anomenar aquells pacients amb una presentació clínica típica de bvFTD però que no presentaven una progressió de la seva simptomatologia i romanien estables en el seguiment, fins i tot després de dècades (Kipps *et al*, 2010). La majoria d'ells eren homes, sense història familiar de malaltia neurodegenerativa. Prèviament un grup de Cambridge havia descrit una sèrie de pacients que complien criteris per bvFTD però que no progressaven i que no presentaven una clara atrofia frontotemporal en la neuroimatge (Davies *et al*, 2006; Kipps *et al*, 2007). S'ha hipotetitzat que aquests pacients no tenen cap malaltia neurodegenerativa subjacent i que probablement es tracta de pacients amb malalties psiquiàtriques (Gossink *et al*, 2015; Kipps *et al*, 2010; Hornberger *et al*, 2009). Aquesta hipòtesi esta recolzada per la descripció d'alguns casos puntuals amb estudi patològic sense evidències de FTLD o cap altre malaltia neurodegeneratives (Devenney *et al*, 2016). Tot i així, cal tenir cura alhora de fer el diagnòstic de síndrome de fenocòpia i cal sempre deixar la porta oberta a una FTLD. Hi ha casos reportats de vertadera FTLD amb estabilitat clínica durant dècades (Brodtmann *et al*, 2013), especialment casos associats en un expansió d'hexanuclèotids en el gen *C9orf72* (Khan *et al*, 2012). A més, estudis suggereixen que les alteracions estructurals i funcionals en el cervell dels pacients amb una síndrome de fenocòpia son semblants als de bvFTD, suggerint que la síndrome de fenocòpia podria ser un subtipus particular en l'espectre de les FTLDs (Steketee *et al*, 2016). De nou, són necessaris estudis amb més pacients inclosos i amb estudi patològic disponible.

### **AFÀSIES PROGRESSIVES PRIMÀRIES**

El concepte d'afàsia progressiva primària va ser introduït per Mesulam el 1982 per descriure aquells pacients que presenten una alteració progressiva del llenguatge (d'aquí el terme progressiu), en què l'alteració del llenguatge és la principal simptomatologia i que no poden ser atribuïts a altres malalties no degeneratives del

sistema nerviós (com un ictus o un tumor) o altres trastorns mèdics (d'aquí el concepte de primari) (Mesulam, 1982). Els últims criteris diagnòstics van ser definits el 2011 i es van classificar les PPA en 3 subtipus: (1) la variant semàntica (svPPA); (2) la variant agramàtica-no fluent (nfvPPA); i la variant logopènica (lvPPA). Mentre les dues primeres s'associen habitualment a una FTLD, la patologia més freqüent en la lvPPA es la malaltia d'Alzheimer.

Encara hi ha casos que no es poden classificar clarament en un d'aquests tres subtipus. Aquest pacients Mesulam els anomenà com a mixtes (PPA-M) (Mesulam *et al*, 2009) o, més recentment com a PPA no especificada (Harris *et al*, 2013). Entre ells, cal destacar la presència de mutacions en *GRN* (Rohrer *et al*, 2010a).

### **svPPA**

La variant semàntica de la PPA (svPPA) representa el 20% dels casos de FTD, és habitualment esporàdica i la edat mitjana d'inici és els 60 anys (amb un rang que pot anar des de els 40 als 70 anys) (Rohrer *et al*, 2009a; Woollacott & Rohrer, 2016; Johnson *et al*, 2005; Hodges *et al*, 2010). El terme svPPA substitueix el de demència semàntica que en els criteris del 1998 agrupava aquells pacients amb afàsia semàntica i agnòsia associativa (Neary *et al*, 1998).

En la svPPA destaca la important atrofia en els lòbuls temporals anteriors, on la degeneració s'inicia i es propaga a altres àrees del cervell. Els lòbuls temporals anteriors són el *hubs* pel coneixement semàntic, el que explica els símptomes principals d'aquests pacients (Guo *et al*, 2013; Brambati *et al*, 2009; Seeley *et al*, 2005). La atrofia temporal anterior acostuma a ser asimètrica i, segons el lòbul afectat definim dos subtipus de svPPA: (1) la variant esquerra, l-svPPA, i (2) la variant dreta o FTD variant temporal dreta (Karageorgiou & Miller, 2014; Woollacott & Rohrer, 2016).

La variant esquerra de la svPPA (l-svPPA) és, per raons no conegudes, com a mínim tres vegades més freqüent que la dreta (Thompson *et al*, 2003) i es caracteritza pel predomini en l'afectació del llenguatge, sobretot caracteritzada per la evident anomia en la confrontació i per la, molt específica, pèrdua de la comprensió de paraules aïllades. Aquestes dues característiques formen part dels criteris *core* pel seu diagnòstic (Gorno-Tempini *et al*, 2011).

A diferència de les altres variants de la PPA, el llenguatge és fluent i es pot acompanyar de circumloquis o de parafràsies semàntiques. L'anomia es molt més severa en les tasques de denominació per confrontació que en el llenguatge, el que explica que, sorprenentment, el llenguatge espontani sigui fluent i no ocorrin pauses o bloquejos en el llenguatge amb tanta freqüència com es donen en la variant logopènica.



Sovint, els pacients tenen dificultats per llegir i escriure paraules amb ortografia atípica o que es pronuncien de forma diferent a com es pronuncien, un fenomen anomenat dislèxia o disgrafia superficial (Warrington, 1975). Altres aspectes del llenguatge, com la prosòdia, la gramàtica o la repetició estan conservats o, afectats en menor mesura.

En la variant temporal dreta de la FTD les manifestacions conductuals predominen per sobre de les del llenguatge, especialment en fases inicials de la malaltia (Chan *et al*, 2009). Destaquen sobretot la rigidesa mental, el distanciament emocional, les conductes obsessives, la irritabilitat, els canvis en les preferències alimentaries i una important manca d'*insight* de la seva malaltia (Chan *et al*, 2009; Thompson *et al*, 2003; Seeley *et al*, 2005). Alguns pacients presenten algunes alteracions de la personalitat més curioses com la hiperreligiositat o, en un pacient visitat en el nostre centre, un fort i desmesurat patriotisme. Aquests símptomes conductuals, que poden recordar a la síndrome de Geschwind associada a la epilèpsia lobular temporal, poden ser subtils i confondre's amb trastorns de la personalitat o altres problemes psiquiàtrics, pel que el diagnòstic d'aquesta síndrome es retarda freqüentment. Una manifestació molt típica, i que pot ser útil en el diagnòstic d'aquests pacients, és la prosopagnòsia (Evans *et al*, 1995; Gainotti, 2013; Thompson *et al*, 2003; Joubert *et al*, 2006).

En els dos subtipus de svPPA (esquerra i dreta), la degeneració acostuma a propagar-se a l'altre hemisferi de tal manera que, en fases avançades, les dues síndromes es fusionen i els pacients presenten símptomes resultants de l'afectació d'ambdós lòbuls temporals anteriors (Karageorgiou & Miller, 2014). També es pot afectar en fases avançades el lòbul frontal que pot resultar, conjuntament amb el símptomes resultants de la degeneració temporal anterior dreta, en un quadre clínic de predomini conductual difícil de diferenciar d'una síndrome bvFTD. En tot cas, la patologia subjacent més freqüent en ambdues variants svPPA es una FTLT-TDP de tipus C, mentre que els pacients amb una síndrome bvFTD rarament tenen aquest subtipus patològic (Rohrer *et al*, 2011; Lashley *et al*, 2011).

### ***nfvPPA***

La síndrome d'afàsia progressiva primària no fluent-agramàtica (*nfvPPA*) representa els 25% dels casos de FTD (Johnson *et al*, 2005) i es caracteritza pel llenguatge no fluent, l'agramatisme i l'apràxia de la parla (Gorno-Tempini *et al*, 2011). En els criteris de 1998 era coneguda com a afàsia progressiva no fluent (*nfvPPA*) (Neary *et al*, 1998). Aquests símptomes s'associen amb una atrofia del còrtex frontal posterior i inferior esquerra, així com, del còrtex insular esquerra (Rohrer *et al*, 2009b).

L'agramatisme es manifesta en l'ús de frases simples i curtes, que hom ha anomenat telegràfiques, que ometen mots connectors, preposicions o conjuncions. Poden haver-hi també alteracions dels temps verbals, en el gènere de les paraules i confusió entre la veu activa i passiva d'una frase. Els diferents components de la frase poden estar desordenats (Mesulam *et al*, 2003; Woollacott & Rohrer, 2016). En alguns pacients hi ha una curiosa alteració, que pot portar a certs equívocs, que és la confusió de parelles de paraules contràries, com el "sí/no". El pacient pot ser conscient de voler dir "sí" però li surt dir "no" (Frattali *et al*, 2003). L'agramatisme no només es posa de manifest quan els pacients parlen sinó que també presenten dificultats per entendre la gramàtica. Així, frase complexes, amb subordinacions, veus passives o amb diferents temps verbals, poden resultar difícils d'entendre (Grossman, 2005).

L'apràxia de la parla consisteix en la incapacitat de convertir el que hom vol dir en un pla motor, amb la conseqüent dificultat per la formació de sons i la producció adequada de la parla (Ogar *et al*, 2007, 2005). És molt característic l'esforç que han de fer aquests pacients per aconseguir parlar; es pot observar com fan diverses temptatives en els moviments orofacials per tal de poder emetre el sons correctes. Aquest fenomen s'anomena llenguatge laboriós o amb esforç (en anglès, *effortful language*) (Josephs, 2006; Gorno-Tempini *et al*, 2004). La prosòdia de la parla està afectada: i el llenguatge presenta alteracions del ritme, l'entonació i el volum. Són molt freqüents els errors en els sons al parla, deguts a la deficient execució dels programes motors de la parla, i el llenguatge és florit en distorsions, delecions, substitucions i insercions dels sons (Ogar *et al*, 2007; Gorno-Tempini *et al*, 2011). El llenguatge pot arribar a deteriorar-se tant que pot ser fins i tot inintelligible. L'apràxia de la parla es pot acompanyar de apràxia orofacial (el que es pot explorar a la consulta demanant al pacient moviments com el de xuclar, empassar o fer un petó) i, en alguns casos, també apràxia en les extremitats, sobretot a l'hemicòs dret.

L'agramatisme i l'apràxia de la parla són els criteris *core* per el diagnòstic de la nfvPPA. En alguns pacients, sobretot en fases inicials, pot haver-hi un predomini d'una o altre simptomatologia (Rohrer *et al*, 2010b), el que també té el seu correlat neuropatològic. La presència de apràxia del llenguatge està estretament associada a la neuropatologia FTLT-tau, sobretot 4R. De fet, no és infreqüent que aquest casos puguin evolucionar a una CBS o, sobretot, una PSP-S. Els casos de nfvPPA sense apràxia de la parla poden correspondre tant a una FTLT-tau o com a una FTLT-TDP, sobretot del tipus A (Grossman, 2010; Josephs *et al*, 2011; Josephs, 2006; Snowden *et al*, 2012b).

Altres aspectes del llenguatge estan conservats o menys afectats que en altres variants. La comprensió es bona, excepte en frases sintàcticament complexes, l'anòmia

és molt menys severa que en les variants semàntica i logopènica, i la repetició està intacte (encara que es cometin errors en l'emissió del sons quan es nomina o es repeteix).

---

## Genètica de la degeneració lobular frontotemporal

---

Fins en un 40% dels casos de FTLD existeix una història familiar, tot i que un patró clarament autosòmic dominant només s'observa en un 10% dels casos (Rohrer *et al*, 2009a). En tot cas, és un percentatge molt més elevat que el que troben en la malaltia d'Alzheimer o en altres malalties neurodegeneratives. És per això que l'estudi genètic està indicat en aquells casos de FTLD amb una història familiar clara o amb manifestacions clíniques que poguessin suggerir un origen genètic (com ara la presència associada de malaltia de motoneurona o de miopatia per cossos d'inclusió) (Goldman *et al*, 2011). Les mutacions en els gens *C9orf72*, *GRN* i *MAPT* són els més freqüents i, per això, es descriuen en més detall les característiques clíniques d'aquests pacients. En la Taula 5 es proporciona un resum de les principals mutacions associades amb la FTLD.

### **C9ORF72**

La presentació clínica més freqüent dels pacients amb una expansió en *C9orf72* és el d'una síndrome bvFTD o una malaltia de motoneurona o ambdues. Dues de les característiques diferencials dels pacients *C9orf72* són les següents. Primer, una major freqüència d'alteracions en la memòria, fet que si es tracta de pacients en edats avançades pot provocar la confusió amb una malaltia d'Alzheimer. Segon, sovint presenten alteracions psicòtiques en forma d'al·lucinacions i deliris, simptomatologia poc freqüent en la resta de bvFTD (Woollacott & Rohrer, 2016; Rohrer *et al*, 2015). Precisament, en el primer article d'aquesta tesi s'aborda com és d'important no excloure sempre el diagnòstic de FTLD en pacients amb problemes de memòria o símptomes psicòtics ja que, tot i ser infreqüents, poden presentar-se en alguns pacients com aquells amb una expansió en *C9orf72*.

Molt probablement, una de les característiques més particulars en els pacients amb aquesta mutació és la gran variabilitat clínica, no només amb la forma de presentació però també amb la edat d'inici que pot anar dels 21 als 83 anys (Majounie *et al*, 2012; Snowden *et al*, 2012b). A diferència d'altres malalties amb expansió de repeticions de nucleòtids, com la malaltia de Huntington, l'edat d'inici no es relaciona aparentment amb el nombre de repeticions (Dols-Icardo *et al*, 2014).

### **GRN**

Les mutacions en el gen de la Progranulina (*GRN*) van ser descobertes el 2006 (Baker *et al*, 2006; Cruts *et al*, 2006; Gass *et al*, 2006), tot i que ja es coneixia des de fa

temps l'existència de casos familiars de FTLD lligats al cromosoma 17 però amb l'absència de mutacions en gen *MAPT* (Mackenzie, 2006; Rademakers *et al*, 2002). L'edat d'inici de la malaltia es normalment al voltant dels 59-65 anys (Gass *et al*, 2006; van Swieten & Heutink, 2008). Aquesta edat d'inici és, però, variable, i està influenciada per polimorfismes en el gen *TMEM106B* (Cruchaga *et al*, 2011; Finch *et al*, 2011). Fins ara, s'han descrit 124 mutacions patogèniques en *GRN* ([www.molgen.vib-ua.be/FTDMutations](http://www.molgen.vib-ua.be/FTDMutations); consultat el dia 20.07.2016). Les mutacions en *GRN* s'associen a una haploinsuficiència i, és per això que la concentracions de Progranulina està disminuïda en plasma, sèrum o LCR (Ghidoni *et al*, 2008; Antonell *et al*, 2012; Finch *et al*, 2009; Sleegers *et al*, 2009).

La proteïna codificada pel gen *GRN*, la Progranulina, s'expressa tan en neurones com en micròglia en el sistema nerviós central (Petkau *et al*, 2010; Daniel *et al*, 2000) i està involucrada en la modulació de la neuroinflamació. En concret, models murins deficient per Progranulina mostren un increment en l'activació microglial, astrogliosis i un augment de l'expressió de citokines proinflamatòries (Yin *et al*, 2010; Filiano *et al*, 2013; Minami *et al*, 2014; Ahmed *et al*, 2010; Yin *et al*, 2009; Martens *et al*, 2012).

### **MAPT**

Les mutacions en el gen de *MAPT* van ser les primeres en ser descrites com a causa de FTLD familiar (Hutton *et al*, 1998) i fins ara s'han descrit 50 mutacions diferents ([www.molgen.vib-ua.be/FTDMutations](http://www.molgen.vib-ua.be/FTDMutations); consultat el dia 20.07.2016).

L'edat d'inici és a la dècada dels cinquanta i la duració mitjana de la malaltia de 8 anys, tot i que hi ha força variabilitat entre els pacients (Snowden *et al*, 2015). Clínicament, acostumen a presentar una síndrome de bvFTD, que pot estar ocasionalment acompanyada de alteracions del llenguatge o, més característicament, de parkinsonisme (van Swieten & Spillantini, 2007; Kertesz *et al*, 2011). A diferència de les mutacions en *GRN* i la expansió en *C9orf72*, l'apatia és menys freqüent i té més pes el component de desinhibició i de conductes repetitives (van Swieten & Spillantini, 2007; Snowden *et al*, 2015) (van Swieten and Spillantini 2007; Snowden *et al*. 2015). El parkinsonisme es pot presentar abans o després del les alteracions conductuals i pot estar en el context d'una síndrome corticobasal (CBS) o una síndrome de paràlisi supranuclear progressiva (PSP-S).

**Taula 5.** Principals gens associats a la FTLD.

Gens	Edat d'inici Mitjana (rang)	Presentació clínica típica
<b>MAPT</b>	50 (20-80)	bvFTD ± parkinsonisme (PSP-S, CBS)
<b>GRN</b>	63 (35-89)	Variable: bvFTD>PPA>CBS
<b>C9orf72</b>	50 (21-83)	bvFTD ± MND
<b>TBK1</b>	69 (48-80)	bvFTD ± MND
<b>VCP</b>	57 (49-60) <sup>a</sup>	Miopatia, malaltia de Paget FTD (30%)
<b>CHMP2B</b>	58 (46-65)	bvFTD
<b>TARDBP</b>	(29-77)	MND sola o, rarament, FTD-MND
<b>SQSTM1</b>	60 (48-73)	FTD-MND o MND sola. Pot associar-se a malaltia de Paget
<b>FUS</b>	40-50	MND sola o, rarament, FTD-MND
<b>UBQLN2</b>	41 (16-71)	MND sola o, rarament, FTD-MND
<b>TREM2</b>	30-40	Malaltia de Nasu-Hakola o <i>FTD-like syndrome</i>

<sup>a</sup> La miopatia s'inicia habitualment de forma més precoç a la malaltia neurològica (edat mitjana d'inici: 42 anys).

Abreviatures: bvFTD, variant conductual de la demència frontotemporal; CBS, síndrome corticobasal; MND, malaltia de la motoneurona; PPA, afàsia progressiva primària; PSP-S, síndrome de paràlisi supranuclear progressiva.

Taula modificada de (Woollacott & Rohrer, 2016)

### Biomarcadors

---

El diagnòstic *antemortem* de la FTLD està basat només en les manifestacions clíniques i, en els criteris clínics més recents, també en criteris de neuroimatge (Rascovsky *et al*, 2011; Gorno-Tempini *et al*, 2011). En els casos genètics, es pot assolir un diagnòstic de certesa si s'identifica la mutació responsable de la malaltia. Tanmateix, la heterogeneïtat clínica i patològica que hem ja subratllat de la malaltia, així com el grau de solapament entre les diferents síndromes, fan encara difícil un diagnòstic acurat de la malaltia i, encara més, del subtipus concret. S'estima que aproximadament entre el 10-30% del pacients diagnosticats de FTLD en realitat pateixen una malaltia d'Alzheimer. En el sentit contrari, es sospita que la FTLD està infradiagnosticada i que una estimable part dels pacients amb FTLD és diagnosticada d'altres malalties neurodegeneratives o trastorns psiquiàtrics (Rascovsky *et al*, 2011; Rabinovici & Miller, 2010).

Tant és així, que el desenvolupament de biomarcadors que ajudin a millorar la sensibilitat i la especificitat del diagnòstic i a determinar el subtipus patològic subjacent és d'extraordinària importància. La experiència en la malaltia d'Alzheimer ens ha ensenyat com d'essencial és en els assajos clínics disposar de bons biomarcadors per incloure pacients ben diagnosticats (Lleó *et al*, 2014). En aquesta introducció, ens centrarem en les biomarcadors en sang i LCR, ja que aquesta és una de les àrees de recerca de la present tesi.

Actualment, no existeixen bons biomarcadors en LCR per diagnosticar la FTLD, però, en canvi, disposem d'excel·lents biomarcadors per diagnosticar la malaltia d'Alzheimer. La combinació de la mesura de A $\beta$ 42, T-tau i P-tau (els anomenats biomarcadors core de la malaltia d'Alzheimer) ha mostrat alta sensibilitat i especificitat per diagnosticar la malaltia d'Alzheimer fins i tot en fases preclíniques (Blennow *et al*, 2010). El principal diagnòstic diferencial de la FTLD és amb la malaltia d'Alzheimer. Per tant, aquests biomarcadors poden ser utilitzats per descartar una malaltia d'Alzheimer en un pacient amb un quadre clínic suggestiu de FTLD. Una llarga sèrie d'estudis ha demostrat que A $\beta$ 42 està disminuït i T-tau i P-tau augmentat en malaltia d'Alzheimer comparat amb FTLD, entre ells un estudi realitzat en el nostre centre (Alcolea *et al*, 2014). Aquests resultats han estat resumits en meta-anàlisis per A $\beta$ 42 (Tang *et al*, 2014a), per T-tau (van Harten *et al*, 2011) i per P-tau (Tang *et al*, 2014b; van Harten *et al*, 2011). Curiosament, en la FTLD, T-tau i P-tau no estan augmentades (o molt lleugerament). Aquest fet és sorprenent ja que T-tau és considerat un marcador de mort neuronal i està augmentat en diverses malalties neurodegeneratives, incloses aquelles no considerades taupaties, com és el cas de la demència per cossos de Lewy o, de forma

dramàtica, a la malaltia de Creutzfeldt-Jakob. En la mateixa línia, seria esperable un augment de P-tau en les FTLD o, com a mínim, en les FTLD-tau. Tanmateix, en aquells estudis en què s'ha estudiat PSP-S i/o CBS (síndromes clarament associats a FTLD-tau), els nivells de T-tau o P-tau trobats han estat augmentats, sense canvis o disminuïts (Hall *et al*, 2012; Constantinescu & Mondello, 2013; Süßmuth *et al*, 2010; Wagshal *et al*, 2015; Bäckström *et al*, 2015). Altres formes fosforilades de Tau (pTau231, pTau199) han estat estudiades en la FTLD però en cap d'aquests casos els nivells són superiors a aquells trobats en malaltia d'Alzheimer (Hempel *et al*, 2004; Buerger *et al*, 2002). Més prometedor és el ratio P-tau/T-tau que es troba disminuït en les FTLD-TDP i en l' esclerosi lateral amiotròfica comparat amb la FTLD-tau i altres malalties neurodegeneratives (Hu *et al*, 2013; Pijnenburg *et al*, 2015).

Els neurofilaments (en concret, la cadena lleugera del neurofilament -NfL- i la cadena pesada fosforilada del neurofilament) són considerats marcadors de dany axonal i, en conseqüència, estan augmentats en sang i LCR de diverses malalties neurodegeneratives i, en especial, en la esclerosi múltiple i en l'esclerosi lateral amiotròfica (Gaiottino *et al*, 2013; Steinacker *et al*, 2015; Weydt *et al*, 2016; Abdelhak *et al*, 2015). És també un dels biomarcadors més prometedors de la FTLD, ja que diversos estudi mostren que està consistentment augmentat en FTLD comparat amb la malaltia d'Alzheimer, tot i que el grau de solapament és destacable (Landqvist Waldö *et al*, 2013; de Jong *et al*, 2007; Skillback *et al*, 2014). Com a mínim, la mesura de NfL pot ser útil en combinació amb altres biomarcadors per diferenciar FTD i malaltia d'Alzheimer (de Jong *et al*, 2007; Oeckl *et al*, 2016). A més, la mesura de NfL ha demostrat ser útil per diferenciar PSP-S/CBS d'altres parkinsonismes que no estan sota l'espectre de la FTLD, com la malaltia de Parkinson, la malaltia de Parkinson associada a demència o la demència per cossos de Lewy (Hall *et al*, 2012; Bäckström *et al*, 2015; Holmberg *et al*, 1998, 2001; Constantinescu & Mondello, 2013; Magdalinou *et al*, 2015). Finalment, cal esmentar que noves tècniques ultrasensibles permeten mesurar NfL en sang i, aquesta mesura, pot ajudar a diferenciar la major part de malalties neurodegeneratives (on NfL està augmentat en major o menor mesura) de pacients controls (Bacioglu *et al*, 2016; Kuhle *et al*, 2016). A més, NfL té valor pronòstic en malalties com la PSP o l'esclerosi lateral amiotròfica (Lu *et al*, 2015; Kuhle *et al*, 2011). En definitiva, NfL (en sang o en LCR) és sense cap mena de dubte un dels biomarcadors del futur.

Altres biomarcadors interessants són la mesura de sAPP $\beta$  (Gabelle *et al*, 2011; Perneczky *et al*, 2011; Alexopoulos *et al*, 2012; Alcolea *et al*, 2014), Neurogranina (Janelidze *et al*, 2016) o Endostatina (Salza *et al*, 2015) que es troben disminuïts en la FTLD comparat amb malaltia d'Alzheimer, o la proteïna acídica fibrillar glial (GFAP) (Ishiki



et al, 2016) que es troba augmentada en FTLD comparada amb la malaltia d'Alzheimer. En la Taula 6 i es mostren de forma resumida els principals biomarcadors en LCR estudiats en la FTLD.

Finalment, cal esmentar l'estudi de TDP-43 i la seva forma fosforilada en les serines 409 i 410 (pTDP-43) en sang i en LCR. Diversos estudis han mostrat resultats prometedors en FTLD i esclerosi lateral amiotròfica, que són revisats en detall en la discussió (Foulds et al, 2008, 2009; Kasai et al, 2009; Noto et al, 2011; Feneberg et al, 2014; Steinacker et al, 2008). El segon article d'aquesta tesi té com objectiu investigar la mesura de TDP-43 i pTDP-43 en sang i LCR de formes genètiques de FTLD.

**Taula 6.** Principals biomarcadors en LCR estudiats en la FTLD.

Biomarcador	Resultat	Comentaris	Referència
<b>Progranulina</b>	Portadors GRN << No portadors	Útil per detectar portadors de mutacions en GRN. Tanmateix, també es pot determinar en plasma/sèrum	(Ghidoni et al, 2008; Van Damme et al, 2008; Philips et al, 2010)
<b>Aβ42</b>	AD << FTLD o controls LBD < FTLD o controls	Útil per diferenciar AD de FTLD, però no FTLD de controls. Pot ser també útil per diferenciar LBD de FTLD	(Tang et al, 2014a)
<b>T-tau</b>	AD > FTD o controls	Útil per diferenciar AD de FTLD, però no FTLD de controls.	(van Harten et al, 2011)
<b>P-tau<sup>a</sup></b>	AD > FTLD o controls	Útil per diferenciar AD de FTLD, però no FTLD de controls.	(Tang et al, 2014b; van Harten et al, 2011)
<b>NfL</b>	FTLD > AD >> controls,		(de Jong et al, 2007; Landqvist Waldö et al, 2013; Skillback et al, 2014; Scherling et al, 2014)
<b>sAPPα</b>		Resultats inconsistents	(Gabelle et al, 2011; Steinacker et al, 2011; Perneczky et al, 2011)
<b>sAPPβ</b>	FTLD < AD, Controls	sAPPβ està disminuït en FTLDs comparada a AD, MCI i, en alguns estudis, també controls	(Gabelle et al, 2011; Steinacker et al, 2011; Perneczky et al, 2011; Alcolea et al, 2014; Perneczky et al, 2011)
<b>YKL-40</b>		En FTLD valors intermedis entre control i AD	(Olsson et al, 2013; Alcolea et al, 2014)
<b>Endostatin</b>	Endostatin/Aβ42 bvFTD vs AD		(Salza et al, 2015)
<b>Neurogranin</b>	AD > FTLD		(Janelidze et al, 2016)
<b>Ubiquitin</b>	AD > FTLD		(Oeckl et al, 2014)
<b>GFAP</b>	FTLD > LBD/PDD and AD		(Ishiki et al, 2016)

<sup>a</sup> La majoria d'estudis han investigat pTau181. Alguns també han estudiat pTau231 o pTau199 però només han trobat augments en AD (Buerger 2002; Hampel 2004).  
Abreviatures: AD, malaltia d'Alzheimer; APP, proteïna precursora de l'amiloide; LBD, demència per cossos de Lewy; FTLD, demència frontotemporal; GFAP, Proteïna àcida fibril·lar glial; GRN, gen de la Progranulina; NfL, cadena lleugera del neurofilament.

---

## Tractament

---

Actualment, no hi ha fàrmacs que hagin demostrat modificar el curs de la malaltia. Així, el tractament es centra en el maneig de la simptomatologia. Desafortunadament, la majoria de les evidències en el tractament provenen d'estudis no controlats o de sèries de casos (Tsai & Boxer, 2016).

### TRACTAMENTS MODIFICADORS DE LA MALALTIA

El avenços recents en la recerca de la FTLD han ajudat a identificar algunes potencials dianes terapèutiques. Aquestes dianes es basen en les proteïnes dipositades en cada patologia. Així, per les FTLD-tau s'han proposat tractaments per inhibir la formació d'agregats de tau, la inhibició de algunes modificacions postraduccionals (fosforilació, acetilació) o l'estabilització de microtúbuls. Una diana molt prometedora és la inhibició de la propagació interneuronal d'espècies tòxiques de Tau. La capacitat de propagació de Tau (com també d'altres proteïnes com  $\alpha$ -sinucleína) ha estat demostrada *in vivo* (Clavaguera *et al*, 2009; de Calignon *et al*, 2012; Polydoro *et al*, 2013) i la seva interrupció podria aturar la progressió de la malaltia.

Donat el mecanisme d'haploinsuficiència en les mutacions per *GRN*, s'ha hipotetitzat que augmentar els nivells de Progranulina podria ser útil com a tractament en aquests pacients. En estudis preclínic, s'ha demostrat que els fàrmacs alcalinitzants (com la cloroquina o l'amiodorona) o inhibidors selectius de la ATPasa vacuolar (com la baflomicina) estimulen la producció de Progranulina (Capell *et al*, 2011). Desafortunadament, la amiodorona no ha demostrat cap efectivitat en un assaig clínic pilot recent (Alberici *et al*, 2014). Altres fàrmacs que augment la expressió o la secreció de Progranulina estan sent estudiats (Taula 7).

En les FTLD degudes a expansions de hexanucleòtids *C9orf72* s'especula que la toxicitat podria ser deguda de l'acumulació de RNA en *foci* nuclears, els quals segrestarien proteïnes d'unió al RNA. Una alternativa, que no és incompatible amb l'anterior, és la toxicitat deguda al dipòsit de DPRs. Tenint aquests mecanismes en compte, s'estan assajant, d'una banda, tractaments amb oligonucleòtids *antisense* (en anglès, *antisense oligonucleotides*, ASO) que s'uneixen a les repeticions d'hexanucleòtids i, de l'altre, anticossos anti-DPRs.

En la Taula 7 es mostren els assajos clínics actualment en marxa o aquells amb resultats recents.

### TRACTAMENTS SIMPTOMÀTICS

En la Taula 8 es mostren els principals tractaments simptomàtics que han estat estudiats en assajos clínics.

Els inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS) són freqüentment utilitzats en la pràctica clínica i han mostrat de ser d'utilitat clínica en el control d'algunes alteracions conductuals com l'agitació, l'agressivitat, la impulsivitat, les conductes compulsives o en els trastorns de l'alimentació (Lebert *et al*, 2004; Swartz *et al*, 1997; Manoochehri & Huey, 2012). La base racional de l'ús d'aquesta família de medicaments és el fet que existeixen evidències de dèficits en la funció serotoninèrgica en la FTLD basades en estudis patològics (Sparks & Markesbery, 1991; Procter *et al*, 1999) i en LCR (Engelborghs *et al*, 2004).

L'ús de antipsicòtics atípics pot també ajudar al control d'aquestes alteracions conductuals, sobretot de les més severes (Asmal *et al*, 2013; Fellgiebel *et al*, 2007; Moretti *et al*). Cal tenir en compte que alguns pacients amb FTLD poden a més presentar parkinsonisme (sobretots aquells amb una FTLD-tau subjacent) i que aquest pot ser agreujat amb la introducció de fàrmacs antipsicòtics (Pijnenburg *et al*, 2003). Es per això que cal remarcar que, en el cas que sigui necessari utilitzar fàrmacs antipsicòtics, és recomanable utilitzar-ne d'atípics i, en concret, aquells amb un menor perfil antagonista contra els receptors D2, com és el cas de la quetiapina (Komossa *et al*, 2010). A més, aquests fàrmacs han de ser utilitzats amb cura (sobretot en pacients ancians) ja que poden augmentar el risc de caigudes, problemes cardíacs, infeccions i, per tant, incrementar la mortalitat (Pijnenburg *et al*, 2003). La levodopa pot estar indicada en aquells casos amb parkinsonisme, com en els casos deguts a mutacions en el gen *MAPT*. Tot i així, la resposta a la levodopa en els síndrome FTLD, incloent CBS i PSP-S, és limitada (Birdi *et al*, 2002; Chow & Mendez).

Alguns antiepilèptics amb efecte estabilitzador de l'ànim poden ser d'ajuda pel control d'algunes alteracions conductuals, com ara la carbamazepina (Nestor, 2012; Poetter & Stewart, 2012), l'àcid valproic (Chow & Mendez) o el topiramal (Cruz *et al*, 2008; Nestor, 2012; Shinagawa *et al*, 2013; Singam *et al*). L'evidència, però, es basa de nou en la descripció de casos aïllats o sèries de casos.

No es infreqüent trobar a la pràctica clínica diària pacients diagnosticats amb una variant de FTLD i tractats amb fàrmacs inhibidors de l'acetilcolinesterasa (donepezil, rivastigmina, galantamina) o amb memantina, especialment en aquells pacients en què existeixen dubtes diagnòstics amb una malaltia d'Alzheimer. Tot i així, les evidències basades en estudis aleatoritzats no recolzen aquesta indicació i, en el cas dels fàrmacs anticolinesteràsics, poden fins i tot empitjorar els símptomes conductuals (Boxer *et al*,

2013b; Mendez *et al*, 2007). Un estudi obert mostrà que pacients amb afàsies progressives primàries tractats amb galantamina mostraven una tendència a la milloria comparats amb els controls (Kertesz *et al*, 2008). Aquest estudi, però, incloïa afàsies logopèniques i, per tant, amb malaltia d'Alzheimer subjacent.

Una nova aproximació pel tractament dels símptomes conductuals ha estat l'ús d'oxitocina intranasal. En un estudi aleatori, controlat i a doble-cec en 23 pacients, els pacients tractats amb oxitocina van presentar una tendència a la milloria en apatia i empatia que aquells tractats amb placebo (Finger *et al*, 2015).

### TRACTAMENTS NO FARMACOLÒGICS

En la FTLD, els tractaments no farmacològics son tan o més importants que els farmacològics. Aquests tractaments inclouen logopèdia en les afàsies progressives primàries o en aquells pacients amb disfàgia, fisioteràpia pels trastorns motors, teràpia ocupacional, exercici i, sobretot, l'educació a pacients i familiars (Cheng *et al*, 2014; Tsai & Boxer, 2016).

Donada la gravetat de la malaltia i el fort impacte familiar i social, és fonamental el suport a les famílies, l'assessorament per part de treballadors socials i el paper de les associacions de pacients i familiars. És per això que és altament recomanable l'existència de centres especialitzats amb grups multidisciplinaris que siguin capaços de proporcionar el millor suport als pacients que pateixen una FTLD i, no cal oblidar-ho, a les seves famílies.

**Taula 7.** Assajos clínics recents de tractaments modificadors de la malaltia.

Tractament	mecanisme	Indicació	Fase	Resultat
<b>Tau</b>				
<b>C2N-8E12</b>	Anticòs anti-Tau	PSP	I	En marxa
<b>BMS-986168</b>	Anticòs anti-Tau	PSP	I	En marxa
<b>LMTx</b>	Inhibidor de l'agregació de Tau	bvFTD	III	En marxa
<b>Tideglusib</b>	Inhibidor de GSK-3	PSP	II	Sense efecte
<b>Salsalate</b>	Inhibidor de l'acetilació de Tau	PSP	I	En marxa
<b>Davunetide</b>	Estabilitzador de microtúbuls	PSP	II/III	Sense efecte
<b>Progranulin</b>				
<b>FRM-0334</b>	Augment de l'expressió de Progranulina	Portadors mutació GRN	II	En marxa
<b>Nimodipine</b>	Augment de la secreció de Progranulina	Portadors mutació GRN	I	En marxa

Taula modificada de (Tsai & Boxer, 2016; Boxer *et al*, 2013a).

Abreviatures: bvFTD, variant conductual de la demència frontotemporal; GSK-3, Glycogen syntase kinase 3; PSP, paràlisi supranuclear progressiva.

**Taula 8.** Tractaments simptomàtics.

Medicació	Dosis	Síndrome clínica	Efecte	Efectes secundaris	Assaig Clínic
Tractament de les alteracions conductuals					
<i>Antidepressius</i>					
<b>Trazodona</b>	Fins 300mg/d	bvFTD	Millora general de la conducta	Fatiga, mareig, hipotensió	✓
<b>Fluvoxamina</b>	50-150mg/d	bvFTD, svPPA	Milloria de les estereotípies	Pèrdua de gana	
<b>Paroxetina</b>	Fins a 40mg/d	bvFTD	Millora de l'estat d'ànim i conductes compulsives	Ben tolerada	✓
<b>Fluoxetina</b>	20mg/d	bvFTD	Millora de l'estat d'ànim i conductes compulsives	Ben tolerada	
<b>Sertralina</b>	50-125mg/d	bvFTD	Milloria de les estereotípies	Ben tolerada	
<b>Citalopram</b>	40mg/d	bvFTD	Millora general de la conducta	Ben tolerada	
<i>Antipsicòtics</i>					
<b>Quetiapina</b>	Fins a 150mg/d	bvFTD, svPPA, nfvPPA	Lieu alleujament de l'agressivitat	Somnolència	✓
<b>Olanzapina</b>	Fins a 10mg/d	bvFTD	Milloria de l'agitació i l'ansietat	Somnolència, molèsties gastrointestinals	
<i>Antiepilètics</i>					
<b>Carbamazepina</b>	Fins 600mg/d	bvFTD	Poden millorar simptomatologia (només sèries de casos) Topiramats pot ser especialment útil per trastorns de l'alimentació		
<b>Topiramats</b>	Fins 100mg/d	bvFTD			
<b>Àcid valproic</b>	Fins 1.125 mg/d	bvFTD			
Tractament de les alteracions cognitives					
<b>Donepezil</b>	Fins a 10mg/d	bvFTD	No benefici	Empitjorament dels símptomes conductuals	
<b>Galantamina</b>	Fins a 24mg/d	bvFTD, PPA	No benefici. Tendència a milloria en algunes PPA	Lleus molèsties gastrointestinals	✓
<b>Rivastigmina</b>	Fins a 9mg/d	bvFTD	No benefici	Ben tolerada	
<b>Memantina</b>	Fins a 20mg/d	bvFTD, svPPA, nfvPPA	No benefici	Ben tolerada	✓
Tractament del parkinsonisme					

# OBJECTIUS

Els objectius d'aquesta tesi doctoral són els següents:

1. Avaluat l'aplicabilitat dels nous criteris diagnòstics de la variant conductual de la demència frontotemporal (bvFTD).

**Hipòtesi:** *els nous criteris de la bvFTD (criteris FTDC) són més sensibles als anteriors (criteris de Neary de 1998).*

2. Investigar els nivells de la proteïna TDP-43 i la seva forma fosforilada (pTDP-43) en plasma i en líquid cefaloraquídi (LCR) com a biomarcador en la degeneració lobular frontotemporal.

**Hipòtesi:** *pTDP-43 està augmentada en plasma i LCR d'alguns subtipus de FTLD.*

3. Investigar el patró de metilació de la proteïna FUS en la degeneració lobular frontotemporal amb inclusions positives per FUS i FET (FTLD-FET) i en l'esclerosi lateral amiotròfica amb mutacions en el gen *FUS* (ALS-FUS).

**Hipòtesi:** *el patró de metilació de FUS és diferent en FTLD-FET comparat amb ALS-FUS.*



# RESULTATS

## **Capítol 1: COMPARISON OF 2 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE BEHAVIORAL VARIANT OF FRONTOTEMPORAL DEMENTIA. EARLY CEREBELLAR HYPOMETABOLISM IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING THE C9ORF72 EXPANSION.**

---

- Costa S\*, **Suárez-Calvet M\***, Antón S, Dols-Icardo O, Clarimón J, Alcolea D, Fortea J, Carmona M, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Blesa R, Lleó A. COMPARISON OF 2 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE BEHAVIORAL VARIANT OF FRONTOTEMPORAL DEMENTIA. **American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias** 2013; 28(5):469-76.
  
- **Suárez-Calvet M\***, Camacho V\*, Gómez-Ansón B, Antón S, Vives-Gilabert Y, Dols-Icardo O, Clarimón J, Alcolea D, Blesa R, Fortea J, Lleó A. EARLY CEREBELLAR HYPOMETABOLISM IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING THE C9ORF72 EXPANSION. **Alzheimer's Disease and Associated Disorders** 2015 Oct-Dec;29(4):353-6





(article)

Costa S\*, **Suárez-Calvet M\***, Antón S, Dols-Icardo O, Clarimón J, Alcolea D, Fortea J, Carmona M, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Blesa R, Lleó A.  
COMPARISON OF 2 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE BEHAVIORAL VARIANT OF FRONTOTEMPORAL DEMENTIA. **American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias** 2013; 28(5):469-76.

(article)

Costa S\*, **Suárez-Calvet M\***, Antón S, Dols-Icardo O, Clarimón J, Alcolea D, Fortea J, Carmona M, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Blesa R, Lleó A.  
COMPARISON OF 2 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE BEHAVIORAL VARIANT OF FRONTOTEMPORAL DEMENTIA. **American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias** 2013; 28(5):469-76.

(article)

Costa S\*, **Suárez-Calvet M\***, Antón S, Dols-Icardo O, Clarimón J, Alcolea D, Fortea J, Carmona M, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Blesa R, Lleó A.  
COMPARISON OF 2 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE BEHAVIORAL VARIANT OF FRONTOTEMPORAL DEMENTIA. **American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias** 2013; 28(5):469-76.

(article)

Costa S\*, **Suárez-Calvet M\***, Antón S, Dols-Icardo O, Clarimón J, Alcolea D, Fortea J, Carmona M, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Blesa R, Lleó A.  
COMPARISON OF 2 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE BEHAVIORAL VARIANT OF FRONTOTEMPORAL DEMENTIA. **American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias** 2013; 28(5):469-76.

(article)

Costa S\*, **Suárez-Calvet M\***, Antón S, Dols-Icardo O, Clarimón J, Alcolea D, Fortea J, Carmona M, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Blesa R, Lleó A.  
COMPARISON OF 2 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE BEHAVIORAL VARIANT OF FRONTOTEMPORAL DEMENTIA. **American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias** 2013; 28(5):469-76.

(article)

Costa S\*, **Suárez-Calvet M\***, Antón S, Dols-Icardo O, Clarimón J, Alcolea D, Fortea J, Carmona M, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Blesa R, Lleó A.  
COMPARISON OF 2 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE BEHAVIORAL VARIANT OF FRONTOTEMPORAL DEMENTIA. **American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias** 2013; 28(5):469-76.

(article)

Costa S\*, **Suárez-Calvet M\***, Antón S, Dols-Icardo O, Clarimón J, Alcolea D, Fortea J, Carmona M, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Blesa R, Lleó A.  
COMPARISON OF 2 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE BEHAVIORAL VARIANT OF FRONTOTEMPORAL DEMENTIA. **American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias** 2013; 28(5):469-76.



(article)

Costa S\*, **Suárez-Calvet M\***, Antón S, Dols-Icardo O, Clarimón J, Alcolea D, Fortea J, Carmona M, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Blesa R, Lleó A.  
COMPARISON OF 2 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE BEHAVIORAL VARIANT OF FRONTOTEMPORAL DEMENTIA. **American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias** 2013; 28(5):469-76.

(article)

**Suárez-Calvet M\***, Camacho V\*, Gómez-Ansón B, Antón S, Vives-Gilabert Y, Dols-Icardo O, Clarimón J, Alcolea D, Blesa R, Fortea J, Lleó A. EARLY CEREBELLAR HYPOMETABOLISM IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING THE C9ORF72 EXPANSION. **Alzheimer's Disease and Associated Disorders** 2015 Oct-Dec;29(4):353-6

(article)

**Suárez-Calvet M\***, Camacho V\*, Gómez-Ansón B, Antón S, Vives-Gilabert Y, Dols-Icardo O, Clarimón J, Alcolea D, Blesa R, Fortea J, Lleó A. EARLY CEREBELLAR HYPOMETABOLISM IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING THE C9ORF72 EXPANSION. **Alzheimer's Disease and Associated Disorders** 2015 Oct-Dec;29(4):353-6

(article)

**Suárez-Calvet M\***, Camacho V\*, Gómez-Ansón B, Antón S, Vives-Gilabert Y, Dols-Icardo O, Clarimón J, Alcolea D, Blesa R, Fortea J, Lleó A. EARLY CEREBELLAR HYPOMETABOLISM IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING THE C9ORF72 EXPANSION. **Alzheimer's Disease and Associated Disorders** 2015 Oct-Dec;29(4):353-6

(article)

**Suárez-Calvet M\***, Camacho V\*, Gómez-Ansón B, Antón S, Vives-Gilabert Y, Dols-Icardo O, Clarimón J, Alcolea D, Blesa R, Fortea J, Lleó A. EARLY CEREBELLAR HYPOMETABOLISM IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING THE C9ORF72 EXPANSION. **Alzheimer's Disease and Associated Disorders** 2015 Oct-Dec;29(4):353-6

**Capítol 2: PLASMA PHOSPHORYLATED TDP-43 LEVELS ARE ELEVATED IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING A C9ORF72 REPEAT EXPANSION OR A GRN MUTATION.**

---

- **Suárez-Calvet M**, Dols-Icardo O, Lladó A, Sánchez-Valle R, Hernández I, Amer G, Antón-Aguirre S, Alcolea D, Fortea J, Ferrer I, van der Zee J, Dillen L, Van Broeckhoven C, Molinuevo JL, Blesa R, Clarimón J, Lleó A. PLASMA PHOSPHORYLATED TDP-43 LEVELS ARE ELEVATED IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING A C9ORF72 REPEAT EXPANSION OR A GRN MUTATION. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry** 2014; 85(6):684-91.



(article)

**Suárez-Calvet M**, Dols-Icardo O, Lladó A, Sánchez-Valle R, Hernández I, Amer G, Antón-Aguirre S, Alcolea D, Fortea J, Ferrer I, van der Zee J, Dillen L, Van Broeckhoven C, Molinuevo JL, Blesa R, Clarimón J, Lleó A. PLASMA PHOSPHORYLATED TDP-43 LEVELS ARE ELEVATED IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING A C9ORF72 REPEAT EXPANSION OR A GRN MUTATION. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry** 2014; 85(6):684-91.



(article)

**Suárez-Calvet M**, Dols-Icardo O, Lladó A, Sánchez-Valle R, Hernández I, Amer G, Antón-Aguirre S, Alcolea D, Fortea J, Ferrer I, van der Zee J, Dillen L, Van Broeckhoven C, Molinuevo JL, Blesa R, Clarimón J, Lleó A. PLASMA PHOSPHORYLATED TDP-43 LEVELS ARE ELEVATED IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING A C9ORF72 REPEAT EXPANSION OR A GRN MUTATION. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry** 2014; 85(6):684-91.

(article)

**Suárez-Calvet M**, Dols-Icardo O, Lladó A, Sánchez-Valle R, Hernández I, Amer G, Antón-Aguirre S, Alcolea D, Fortea J, Ferrer I, van der Zee J, Dillen L, Van Broeckhoven C, Molinuevo JL, Blesa R, Clarimón J, Lleó A. PLASMA PHOSPHORYLATED TDP-43 LEVELS ARE ELEVATED IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING A C9ORF72 REPEAT EXPANSION OR A GRN MUTATION. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry** 2014; 85(6):684-91.

(article)

**Suárez-Calvet M**, Dols-Icardo O, Lladó A, Sánchez-Valle R, Hernández I, Amer G, Antón-Aguirre S, Alcolea D, Fortea J, Ferrer I, van der Zee J, Dillen L, Van Broeckhoven C, Molinuevo JL, Blesa R, Clarimón J, Lleó A. PLASMA PHOSPHORYLATED TDP-43 LEVELS ARE ELEVATED IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING A C9ORF72 REPEAT EXPANSION OR A GRN MUTATION. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry** 2014; 85(6):684-91.

(article)

**Suárez-Calvet M**, Dols-Icardo O, Lladó A, Sánchez-Valle R, Hernández I, Amer G, Antón-Aguirre S, Alcolea D, Fortea J, Ferrer I, van der Zee J, Dillen L, Van Broeckhoven C, Molinuevo JL, Blesa R, Clarimón J, Lleó A. PLASMA PHOSPHORYLATED TDP-43 LEVELS ARE ELEVATED IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING A C9ORF72 REPEAT EXPANSION OR A GRN MUTATION. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry** 2014; 85(6):684-91.

(article)

**Suárez-Calvet M**, Dols-Icardo O, Lladó A, Sánchez-Valle R, Hernández I, Amer G, Antón-Aguirre S, Alcolea D, Fortea J, Ferrer I, van der Zee J, Dillen L, Van Broeckhoven C, Molinuevo JL, Blesa R, Clarimón J, Lleó A. PLASMA PHOSPHORYLATED TDP-43 LEVELS ARE ELEVATED IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING A C9ORF72 REPEAT EXPANSION OR A GRN MUTATION. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry** 2014; 85(6):684-91.

(article)

**Suárez-Calvet M**, Dols-Icardo O, Lladó A, Sánchez-Valle R, Hernández I, Amer G, Antón-Aguirre S, Alcolea D, Fortea J, Ferrer I, van der Zee J, Dillen L, Van Broeckhoven C, Molinuevo JL, Blesa R, Clarimón J, Lleó A. PLASMA PHOSPHORYLATED TDP-43 LEVELS ARE ELEVATED IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING A C9ORF72 REPEAT EXPANSION OR A GRN MUTATION. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry** 2014; 85(6):684-91.

(article)

**Suárez-Calvet M**, Dols-Icardo O, Lladó A, Sánchez-Valle R, Hernández I, Amer G, Antón-Aguirre S, Alcolea D, Fortea J, Ferrer I, van der Zee J, Dillen L, Van Broeckhoven C, Molinuevo JL, Blesa R, Clarimón J, Lleó A. PLASMA PHOSPHORYLATED TDP-43 LEVELS ARE ELEVATED IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA CARRYING A C9ORF72 REPEAT EXPANSION OR A GRN MUTATION. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry** 2014; 85(6):684-91.

**Capítol 3: MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS.**

---

- **Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C. MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604





(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604



(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.

MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604



(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604



(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

(article)

**Suárez-Calvet M**, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp MD, Mackenzie IR, Ansorge O, Dormann D, Haass C.  
MONOMETHYLATED AND UNMETHYLATED FUS EXHIBIT INCREASED BINDING TO TRANSPORTIN AND DISTINGUISH FTLD-FUS FROM ALS-FUS. **Acta Neuropathologica** 2016 Apr;131(4):587-604

# DISCUSSIÓ

## Capítol 1

---

El primer estudi inclòs en aquesta tesi tenia com a objectiu avaluar l'aplicabilitat dels nous criteris clínics de la variant conductual de la demència frontotemporal (bvFTD) descrits els 2011 per el *International bvFTD Criteria Consortium* (FTDC) (Rascovsky et al, 2011) i comparar-los amb els anteriorment publicats per Neary et al. el 1998 (Neary et al, 1998) que, fins en aquell moment, eren àmpliament acceptats i utilitzats.

Els criteris publicats el 1998 (també coneguts com els criteris de Neary) van substituir els anteriors criteris dels grups de Lund i Manchester del 1994 (Brun et al, 1994), i suposaren un gran pas endavant en el diagnòstic de la bvFTD. Tanmateix, els criteris de 1998 mostraren algunes limitacions a mesura que es començaren a aplicar. La primera fou l'ambigüitat i la poca especificitat de la descripció dels canvis conductuals que formaven part del criteris nuclears (o core). Alguns dels criteris com ara la "disminució precoç de la conducta social interpersonal" o el "deteriorament precoç en la regulació de la conducta personal" són força generals i podrien estar presents en altres malalties neurològiques o psiquiàtriques. Els criteris de suport del 1998 eren, en canvi, més específics (deteriorament de la higiene personal, hiperoralitat, conductes estereotipades, etc.) però, cap d'aquests criteris de suport era necessari per fer el diagnòstic de la bvFTD. Una segona limitació dels criteris del 1998 era la poca flexibilitat: era obligatori complir tots els 5 criteris core, sense excepcions. En conseqüència, alguns pacients amb formes inicials de bvFTD que no presentaven tota la simptomatologia típica (i, per tant, no complien els 5 criteris core) podien no ser diagnosticats de bvFTD. Per últim, i potser la limitació més crítica, els criteris de 1998 contenien uns criteris d'exclusió molt rígids que, si bé podien ser útils per augmentar la especificitat del diagnòstic, tenien la contrapartida que disminuïen ostensiblement la sensibilitat, com demostrem aquí.

És per aquesta raó que, més d'una dècada després, s'actualitzaren els criteris de la bvFTD per part de l'anomenat *International bvFTD Criteria Consortium* (FTDC). Aquests nous criteris van ser elaborats per un panel d'experts a partir de la seva pròpia

experiència clínica i una extensa revisió de la literatura. El resultat més palès fou uns criteris més flexibles: no hi havia criteris *core* o de suport i, en canvi, havia una sèrie de característiques conductuals típiques de la bvFTD organitzades en 6 categories. Per tal de complir els criteris de bvFTD possible n'hi havia prou amb complir amb un mínim de 3 de les 6 ítems, el que contrastava amb els 5 ítems obligatoris (*core*) del 1998. A més, aquestes 6 característiques conductuals dels criteris del FTDC eren més específiques (i semblants als criteris de suports del 1998) i podien acomodar bvFTD amb presentacions diverses, com aquelles amb predomini de desinhibició o aquelles amb predomini d'apatia. La seva flexibilitat també es manifestava per la opció de poder fer un diagnòstic possible, probable o definitiu de la malaltia, seguint el patró dels criteris de la malaltia d'Alzheimer. Per primer cop, a més, incorporava criteris de neuroimatge, ja sigui estructural o funcional. Finalment, els criteris d'exclusió eren menys rígids i simplement consistien en què el quadre clínic no es podia explicar millor per alguna altre malaltia neurodegenerativa o una malaltia psiquiàtrica. La utilitat d'aquests nous criteris diagnòstics va ser posada a prova aplicant-los a 137 casos confirmats patològicament. D'aquests casos, el 86% complien els criteris de possible bvFTD i el 76% els de probable bvFTD. En canvi, només el 53% satisfieia els criteris del 1998 (Rascovsky *et al*, 2011).

Coincidint amb l'aparició d'aquests nous criteris, vàrem plantejar un estudi en el nostre centre amb l'objectiu de estudiar la seva aplicabilitat a la pràctica clínica diària. A falta de confirmació patològica, el nostre estudi tenia un disseny pragmàtic i, per això, vàrem incloure tots aquells pacients que havien sigut diagnosticats de bvFTD per neuròlegs del nostre servei basats en la clínica i els estudis neuropsicològics i de neuroimatge, independentment de si aquells pacients satisfieien estrictament els criteris clínics de 1998 i/o de FTDC. Vam detectar 30 pacients que responien a aquesta condició i que en aquell moment eren seguits a la nostra unitat amb un diagnòstic de bvFTD. A tots aquests pacients se'ls va avaluar en detall si complien cada un dels ítems inclosos en sengles criteris. El principal resultat de l'estudi fou que mentre tots els pacients complien els criteris de FTDC (40% possible, 60% probable bvFTD), només el 66.7% complien el criteris de 1998. En tots els casos, el fet de no complir els criteris de 1998 era degut a la presència de criteris d'exclusió: en concret, 3 pacients presentaven alteracions primerenques de la memòria, 4 desorientació espacial, 2 mioclònies i 2 alcoholisme crònic. La menor sensibilitat dels criteris del 1998 va ser confirmada quan vam estudiar un subgrup de pacients (n = 20) amb neuroimatge estructural (RM/TC) o funcional (SPECT/PET-FDG) suggestiva de bvFTD. En concret, mentre tots aquest pacients complien els criteris de bvFTD, només el 70% complien els del 1998. Un observació destacable va ser que l'acompliment dels criteris del 1998 diferia segons

l'edat. Mentre el 76.5% dels pacients menors de 65 anys satisfien aquests criteris, només el 53.8% dels pacients per sobre del 65 anys els acomplien. Aquests resultats són consistents amb els resultats del mateix estudi patològic de la FTDC (Rascovsky *et al*, 2011), en què la sensibilitat dels criteris de 1998 era del 53% i baixava al 30% en pacients majors de 65 anys. Prèviament, altres estudis havien reportat una sensibilitat major dels criteris del 1998, d'entre el 85 i el 100% (Knopman *et al*, 2005; Snowden *et al*, 2011). En aquests estudis, però, no s'havien aplicat els criteris al peu de la lletra (com realitzàrem en aquest estudi) sinó amb certa flexibilitat en la interpretació dels criteris clínics, especialment en els d'exclusió, com de fet s'acostuma a fer a la pràctica clínica habitual.

Així doncs, la principal conclusió de l'estudi va ser que els nous criteris de la FTDC eren més sensibles i aquesta major sensibilitat era deguda principalment a uns criteris d'exclusió menys rígids que, estrictament aplicats, exclouïen pacients amb una probable o possible bvFTD.

Una ullada detallada d'aquests criteris d'exclusió revela el seu caràcter restrictiu. L'alcoholisme pot donar a lloc a trastorns cognitius i alteracions de la conducta similars a les de la bvFTD i, fins i tot, atròfia frontal, pel què és un dels diagnòstics diferencials de la FTLD (Moselhy *et al*, 2001). En el sentit contrari, el consum excessiu d'alcohol és precisament una de les manifestacions clíniques de la bvFTD. Les mioclònies són signes que poden estar presents en nombroses malalties neurodegeneratives i especialment en la CBD, malaltia de l'espectre de la FTLD (Caviness, 2003). L'amnèsia i la desorientació espacial són més característiques de la malaltia d'Alzheimer però no és extraordinari trobar-les també en la FTLD, tal com diverses sèries de casos clínics i estudis com el present han mostrat (Piguet *et al*, 2009; Knopman *et al*, 2005; Graham *et al*, 2005; Hornberger & Piguet, 2012).

Finalment, una troballa molt destacable d'aquest estudi fou el fet que un pacient amb una expansió en *C9orf72*, i per tant amb confirmació genètica d'una FTLD, no complia els criteris del 1998 degut a la presència de desorientació espacial. La presentació clínica dels pacients amb una expansió en *C9orf72* és molt heterogènia i, a més, poden presentar símptomes atípics com ara alteracions de la memòria, símptomes psicòtics o l'esmentada desorientació espacial (Snowden *et al*, 2012a, 2012b; Mahoney *et al*, 2012; Boeve *et al*, 2012).

Aquest estudi tenia les següents limitacions: (1) mida mostral petita; (2) no hi havia confirmació patològica; (3) es tractava d'una mostra de pacients seguits en un hospital de tercer nivell i, per tant, una població molt seleccionada.



Adicionalment, en el segon article d'aquest capítol, vam descriure 2 casos clínics de pacients diagnosticats de bvFTD amb una expansió en *C9orf72* en què s'observava un hipometabolisme cerebel·lós (mesurat per <sup>18</sup>F-FDG-PET) comparat amb altres casos de bvFTD no portadors de l'expansió. Aquests dos pacients estaven en fases inicials de la malaltia, el que suggereix que es podria tractar d'un signe precoç en l'evolució de la malaltia. Tot i que els pacients amb una expansió en *C9orf72* no presenten habitualment cap signe cerebel·lós, en la neuropatologia es pot observar una característica presència en el cerebel de inclusions p62/ubiquitina positives i TDP-43 negatives (Al-Sarraj *et al*, 2011).

---

## Capítol 2

---

Tal i com s'ha esmentat en la introducció, una de les àrees de major interès és el descobriment de biomarcadors capaços de detectar la FTLD i, encara més important, diferenciar els seus subtipus patològics. És per això que ens vam plantejar l'estudi de la proteïna TDP-43 en LCR i sang com a possible biomarcador per diagnosticar FTLD i, en particular, aquelles amb dipòsits de TDP-43. Aquesta hipòtesi es sustentava en estudi previs del grup de Manchester en què es mesurà TDP-43 i TDP-43 fosforilada (pTDP-43) en plasma mitjançant una tècnica d'ELISA. En un primer estudi, Foulds et al. van ser capaços de detectar nivells de TDP-43 elevat en plasma de 46% de pacients amb FTLD, 22% amb malaltia d'Alzheimer i només el 8% dels controls (Foulds et al, 2008). Aquests percentatges eren semblants a aquelles proporcions de pacients que en estudis patològics mostraven dipòsits de TDP-43 en FTLD i malaltia d'Alzheimer, respectivament. En un segon estudi, van mesurar nivells de pTDP-43, en concret fosforilada en les serines 409 i 410, una fosforilació que es troba de forma constant en els casos de FTLD-TDP (Neumann et al, 2009a). La principal troballa fou que els nivells de pTDP-43 tendien a estar elevats (sense ser estadísticament significatius) en casos FTLD-TDP comparat a casos FTLD que no contenien TDP-43 dipositada o comparat amb casos amb la malaltia d'Alzheimer. A més, els nivells de pTDP-43 en plasma es correlacionaven amb els dipòsits de pTDP-43 quantificats en la histopatologia. Posteriorment a aquests estudis, Steinacker et al. van demostrar que TDP-43 podia ser detectable en el LCR mitjançant *immunoblot* i que els pacients amb FTLD o esclerosi lateral amiotròfica tenien nivells superiors que els controls (Steinacker et al, 2008). Per últim, Kasai et al. demostraren que TDP-43 total estava augmentat en LCR de pacients amb esclerosi lateral amiotròfica comparat amb controls (Kasai et al, 2009) i el mateix grup demostrà que TDP-43 està augmentat en l'esclerosi lateral amiotròfica comparat a altres malalties neurològiques com ara la malaltia de Parkinson, l'esclerosi múltiple o la síndrome de Guillain-Barré (Noto et al, 2011). En els Taules 9 i 10 es resumeixen els estudis on es mesura TDP-43 i pTDP-43 en sang o LCR, respectivament.

## Discussió

**Taula 9.** Estudis amb mesura de TDP-43 o pTDP-43 en plasma o sèrum.

Biomarcador	Grups estudiats	Resultat	Tècnica	Referència
<b>TDP-43</b>				
	Controls, FTLD i AD	FTLD > AD > Controls	immunoassaig	(Foulds <i>et al</i> , 2008)
	Controls, FTLD i ALS	FTLD o ALS > Control	immunoassaig	(Steinacker <i>et al</i> , 2008)
	Controls i FTLD	FTLD = controls		
	FTLD C9/GRN vs no portadors	FTLD C9/GRN = FTLD no portadors	immunoassaig	(Suarez-Calvet <i>et al</i> , 2014)
	Controls, FTLD i ALS	FTLD o ALS > Control	espectrometria de masses	(Feneberg <i>et al</i> , 2014)
	FTLD vs ALS	ALS > FTD		
	FTLD/ALS C9 vs no portadors	C9 portadors = no portadors	immunoassaig	(Junttila <i>et al</i> , 2016)
<b>pTDP-43</b>				
	Controls, FTLD i AD	FTLD > Controls	immunoassaig	(Foulds <i>et al</i> , 2009)
	Controls vs FTLD	FTLD = controls		
	FTLD C9/GRN vs no portadors	FTLD C9/GRN > FTLD no portadors i controls	immunoassaig	(Suarez-Calvet <i>et al</i> , 2014)

Abreviatures; AD, malaltia d'Alzheimer; ALS, esclerosi lateral amiotròfica; C9, *C9orf72*; FTLD, degeneració lobular frontotemporal; GRN, gen de la Progranulin.

**Taula 10.** Estudis amb mesura de TDP-43 o pTDP-43 en LCR

Biomarcador	Grups estudiats	Resultat	Tècnica	Referència
<b>TDP-43</b>				
	Controls, FTLD i ALS	FTLD o ALS > Control	immunoassaig	(Steinacker <i>et al</i> , 2008)
	FTLD vs controls	FTLD = controls		
	FTLD C9/GRN vs no portadors	FTLD C9/GRN = FTLD no portadors	immunoassaig	(Suarez-Calvet <i>et al</i> , 2014)
	Controls, FTLD i ALS	FTLD o ALS > Control	espectrometria de masses	(Feneberg <i>et al</i> , 2014)
	FTLD vs ALS	ALS > FTD		
	Portadors expansió C9orf72 vs no portadors	C9 portadors = no portadors	immunoassaig	(Junttila <i>et al</i> , 2016)
<b>pTDP-43</b>				
	FTLD vs controls	FTLD = controls		
	FTLD C9/GRN vs no portadors	FTLD C9/GRN > FTLD no portadors	immunoassaig	(Suarez-Calvet <i>et al</i> , 2014)

Abreviatures; AD, malaltia d'Alzheimer; ALS, esclerosi lateral amiotròfica; C9, *C9orf72*; FTLD, degeneració lobular frontotemporal; GRN, gen de la Progranulin.

En el segon estudi inclòs en aquesta tesi doctoral, l'objectiu fou estudiar els nivells de TDP-43 i pTDP43 (també fosforilada en les Ser 409/410) en mostres de plasma i de LCR de pacients clínicament diagnosticats de FTLD. La principal novetat en el nostre estudi fou incloure pacients amb mutacions causants de FTLD, en concret, mutacions en *GRN* i pacients amb una expansió en *C9orf72*, el que no havia sigut estudiat fins llavors. A més, el fet d'estudiar aquestes mutacions oferien els avantatges de què coneixíem la patologia subjacent que, en el cas de les mutacions en *GRN* i *C9orf72*, es una FTLD-TDP.

Per tal de fer aquestes mesures vam utilitzar ELISAs comercials. L'ELISA per mesurar pTDP-43 no havia sigut prèviament utilitzat en cap estudi publicat i, per aquesta raó, el primer pas fou validar-lo amb homogenats de cervells amb confirmació patològica de FTLD-TDP comparat amb cervells controls. Aquests homogenats van ser processats per obtenir un fracció soluble i una insoluble i, tal i com es mostra en el material suplementari de l'article, les mostres amb FTLD-TDP donaven una senyal enormement elevada en la seva fracció insoluble comparada amb els cervells controls.

Un cop validat l'assaig, vam procedir a mesurar les mostres de plasma. Els valors de TDP-43 no eren diferents entre els diferents grups estudiats (control, FTLD esporàdic, *C9orf72* i *GRN*). En canvi, els valors de pTDP-43 estaven significativament augmentats en els grups de *C9orf72* i *GRN*. Aquesta troballa es podria explicar pel fet que els casos amb *C9orf72* i *GRN* contenen dipòsits de TDP-43, mentre el grup de FTLD esporàdic (amb diagnòstic clínic) probablement incloïa una barreja de diferents patologies. Aquest resultat era consistent amb el publicat prèviament per Foulds et al. en què pTDP-43 tendia a estar augmentat en FTLD-TDP. En una petita mostra de LCR, no vam trobar diferències ni en TDP-43 ni en pTDP-43 entre controls i FTLD. Tres pacients amb mutacions (2 *C9orf72* i 3 *GRN*) tenien nivells més elevats que la resta de FTLDs, resultats que s'havien d'interpretar de forma molt cautelosa degut a l'escàs nombre de pacients.

En conclusió, aquest estudi demostrà nivells augmentats en pTDP-43 en plasma en casos genètics de FTLD. El solapament entre els valors i el nombre reduït de pacients no permetien afirmar que la seva mesura fos útil per el diagnòstic però apuntaven a que era un biomarcador a explorar i a estudiar en cohorts més grans de pacients. Un únic estudi posterior ha mesurat TDP-43 en LCR de pacients amb una expansió en *C9orf72* (Junttila et al, 2016). Consistent amb els nostres resultats no van trobar diferències en els nivells de TDP-43. En aquest estudi, però, no es va mesurar pTDP-43. En paral·lel, el nostre grup també havia determinat que no existien diferències en els nivells de

Progranulina en plasma de pacients amb FTLD deguda a una expansió en *C9orf72* comparats amb FTLD sense una expansió (Dols-Icardo *et al*, 2012).

Les principals limitacions d'aquest estudi eren: (1) la manca de confirmació patològica dels participants inclosos; (2) el nombre reduït de pacients en algunes categories i, sobretot, en el subgrup amb LCR; (3) la manca de confirmació dels resultats amb altres tècniques com immunoblot o espectrometria de masses; (4) la correlació entre les mesures de pTDP-43 i TDP-43 en plasma i LCR suggereixen que el TDP-43 trobat en LCR molt probablement prové de la sang i específicament del sistema nerviós central, tal i com ja s'ha apuntat en altres publicacions (Feneberg *et al*, 2014).

---

## Capítol 3

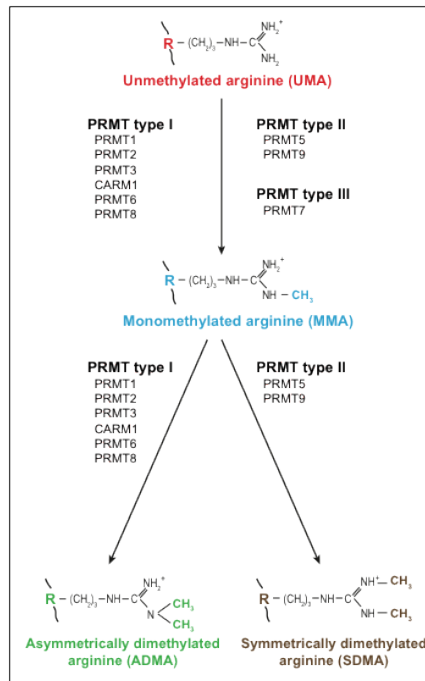
---

L'objectiu principal del treball presentat en aquest capítol fou aprofundir en el paper de la metilació de la proteïna FUS en la patogènia de la FTLD. Diversos estudis anteriors ja havien apuntat que aquesta modificació postraduccional participava en la regulació del transport de FUS entre el nucli i el citoplasma (Dormann *et al*, 2010, 2012; Leemann-Zakaryan *et al*, 2011; Tradewell *et al*, 2012). Molt més important, el grup en què el doctorand va realitzar aquest treball havia demostrat amb anterioritat que les inclusions en la ALS-FUS contien FUS metilat, fet que no es donava en la FTLD-FET (Dormann *et al*, 2012). És per això que vàrem hipotetitzar que en la FTLD-FET hi havia un estat d'hipometilació de FUS (i de la resta de proteïnes FET) que explicava aquesta troballa histopatològica. Aquest va ser el punt de partida del treball inclòs en aquest capítol i els passos que seguidament es van prendre foren: (1) estudiar el patró de metilació en la FTLD-FET; (2) aprofundir en quin patró de metilació es donava (monometilació, dimetilació), (3) determinar si aquest canvi en la metilació tenia alguna conseqüència funcional, en particular amb la seva unió a la proteïna Transportina 1 (TRN); i (4) estudiar si existien canvis en el patró de metilació en les altres proteïnes de la família FET (EWS, TAF-15).

Fins ara, dues modificacions postraduccional (PTM) s'han descrit en la proteïnes FET: la metilació d'arginines, objectiu del present estudi, i la fosforilació (Deng *et al*, 2014; Gardiner *et al*, 2008; Klevernic *et al*, 2009; Lee *et al*, 2004). La metilació és portada a terme per un grup d'enzims anomenat *N*-arginine methyltransferases (PRMTs), dels quals se'n han descrit 9 en mamífers (Bedford & Clarke, 2009; Yang & Bedford, 2013) (Figura 5). La metilació es realitza en dos passos: (1) l'adició d'un primer grup metil (CH<sub>3</sub>) a una arginina (R) per donar a lloc a la forma **monometilada**; (2) l'adició d'un segon grup metil per donar a lloc a una forma **dimetiliada**. Aquest segon pas es pot realitzar de dues maneres diferents. D'una banda, el segon grup metil es pot afegir de forma asimètrica al primer grup metil (així, obtenim una forma **asimètricament dimetilada**). De l'altra, es pot afegir el segon grup metil de forma simètrica (així, obtenim una forma **simètricament dimetilada**). De fet, els diferents PRMTs es classifiquen en dues grans categories segons portin a terme una dimetilació asimètrica (**PRMT tipus I**: PRMT1, PRMT2, PRMT3, PRMT4/CARM1, PRMT6 i PRMT8) o una dimetilació simètrica (**PRMT tipus II**: PRMT5 i PRMT9) (Bedford & Clarke, 2009; Yang & Bedford, 2013) (Figura 5). PRMT7 és capaç de realitzar només el primer pas (la monometilació) i per això és classificada a banda com a PRMT tipus III (Zurita-Lopez *et al*, 2012). En cèl·lules de mamífers més del 90% de la dimetilació asimètrica es portada a

terme per la PRMT1 (Tang *et al*, 2000). Les proteïnes FET contenen els anomenats dominis rics en arginines i glicines (RGG) (Figura 6), els quals contenen les arginines que son metilades. En el cas de les proteïnes FET, aquestes arginines només són asimètricament dimetilades (Rappsilber *et al*, 2003). Per això, quan en aquesta discussió ens referim per breuetat a dimetilació, sempre ens estem referint a la dimetilació asimètrica i no a la simètrica.

**Figura 5.** Esquema dels passos de metilació catalitzada pels enzims PRMTs



En un primer pas, tots els PRMTs afageixen un únic grup metil i s'obté una forma monometilada (en blau, MMA, *monomethylated arginine*). En un segon pas, el segon grup metil pot ser afegit de forma asimètrica (en verd, ADMA, *asymmetrically dimethylated arginine*) o simètrica (en vermell, SDMA, *symmetrically dimethylated arginine*). Figura modificada de (Suárez-Calvet *et al*, 2016)

**Figura 6.** Esquema de la proteïna FUS i els anticossos metil-específics

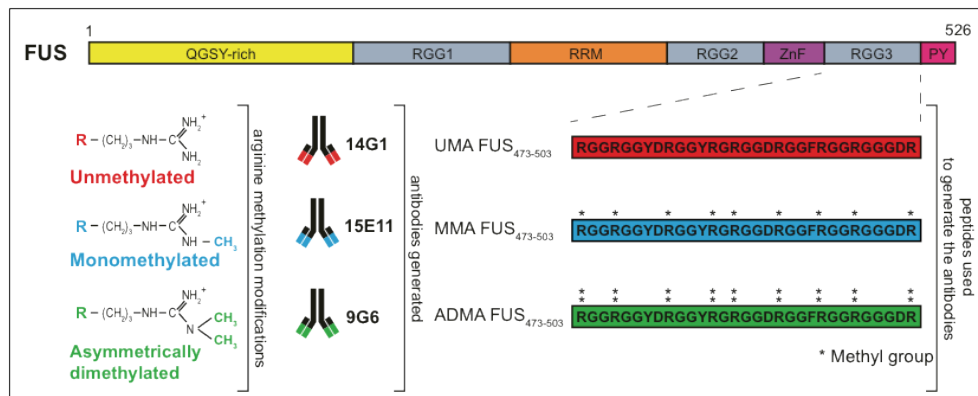


Figura esquemàtica de la proteïna FUS, la qual conté diversos motius: un domini activador de la transcripció ric en glutamines, glicines, serines i tirosines (QGSY); els tres dominis rics en arginines i glicines (RGG); un domini de reconeixement de RNA (RRM); un domini Zinc finger (ZnF); i la senyal de localització nuclear prolina-tirosina (PY-NLS). Es representa també els anticossos que reconeixen les diferents espècies metilades de FUS i els pèptids utilitzats per generar-los. Figura modificada de (Suárez-Calvet *et al*, 2016)

No és ben conegut si la monometilació es simplement un pas transitori per arribar a la dimetilació o si té una funció pròpia. Dos estudi de proteòmica recents han descrits arginines monometilades en un llarg nombre de proteïnes i, el que és més interessant, moltes d'aquest proteïnes eren proteïnes d'unió al RNA (com ho son les proteïnes FET) (Guo *et al*, 2014; Sylvestersen *et al*, 2014). L'aminoàcid lisina (semblant bioquímicament a l'arginina) també pot ser monometilat i aquesta modificació té una funció biològica pròpia: la de dirigir proteïnes per ser degradades per el sistema *methyl degron* (Lee *et al*, 2012). Queda per aclarir quina és la funció biològica de la monometilació d'arginines.

Per tal de portar a terme aquest estudi, el primer pas fou generar i caracteritzar anticossos específics per FUS no metilat, monometilat i dimetat (Figura 6). Es van immunitzar rates amb pèptids corresponents a la regió RGG3 de FUS amb els 3 patrons de metilació i es va fer un cribratge dels millors anticossos mitjançant ELISA, primer, seguit de *western blot* i immunofluorescència de mostres de cèl·lules HeLa prèviament tractades amb el reactiu Adox (un inhibidor global de la metilació). Un cop obtingut aquests anticossos, es van posar a prova en cèl·lules embrioniques de ratolí *knock-out* per PRMT1. Com ja s'ha esmentat, PRMT1 és el principal enzim encarregat de dur a terme la transferència de grups metils en cèl·lules de mamífers. D'aquesta manera, aquestes cèl·lules podien ser considerades com un model cel·lular de hipometilació, tal i com hipotetitzavem que succeïa en la FTLD-FET. En aquestes cèl·lules vam observar que, en condicions fisiològiques, les formes dimetilades de les proteïnes FET eren les més abundants. En canvi, quan mancava PRMT1, hi havia un augment tan de les seves formes no metilades com de les monometilades. Aquest fenomen també ocorria en cèl·lules més rellevants, com són en cultius de neurones corticals de ratolí. A més, aquesta troballa bioquímica tenia conseqüències funcionals. Mitjançant assajos *pull-down*, confirmats posteriorment amb calorimetria isotèrmica de titulació (en anglès, *isothermal titration calorimetry*, ITC), vam observar que la afinitat de FUS no metilat o monometilat pel seu transportador nuclear, la TRN, era molt menor que la del FUS dimetat. Finalment, vàrem demostrar que mentre FUS estava dimetilada en la ALS-FUS, en la FTLD-FET hi havia dipòsits de FUS hipometilat (no metilat o monometilat).

Aquesta última troballa afegia una diferència més entre les dues fusopaties, la ALS-FUS i la FTLD-FET i que es troben resumides en la Taula 11. En aquest sentit, val la pena obrir una reflexió sobre el paper que ha tingut el descobriment de les proteïnes dipositades en la classificació les diferents malalties neurodegeneratives. El seu descobriment ens ha permès millorar i afinar les classificacions i apropar-les als seus mecanismes moleculars. A més, ens ha permès revelar mecanismes comuns en



diferents malalties. Un exemple evident, és la descoberta de l'acumulació de TDP-43 o de FUS tan en FTLD com en ALS, malalties amb molts trets en comú en la seva patogènia. Tot i així, cal tenir cura de no simplificar la heterogeneïtat d'aquestes malalties amb aquestes classificacions. Mentre la ALS-FUS és una entitat en què el paper de FUS és clarament primordial (és deguda a mutacions en *FUS* i les inclusions citoplasmàtiques estan principalment compostes per FUS), en la FTLD-FET aquest paper primordial és més discutible per varies raons. Primer, FTLD-FET no és deguda a mutacions en *FUS*. La segona, i ja apuntada en la introducció, no hi ha cap raó per pensar que les altres proteïnes FET (EWS, TAF-15) són més importants que FUS en aquesta malaltia. A més, la FTLD-FET comprèn 3 entitats clínicopatològiques (aFTLD-U, NIFID, BIBD) clarament diferents i que, tot i que comparteixen el dipòsit de les proteïnes FET i TRN, probablement difereixen en la seva patogènia. Finalment, cal recordar que hi ha altres malalties neurodegeneratives que no són habitualment classificades com a fusopaties però en què també hi ha presència de dipòsits de FUS. És el cas de la malaltia de Huntington i d'algunes atàxies espinocerebel·loses (Woulfe *et al*, 2010). En aquestes malalties es reconeix que el factor primordial i iniciador en la seva patogènia es la repetició de triplets i, en el cas de la malaltia de Huntington, també el dipòsit de Huntingtina, considerant-se el dipòsit de FUS com a secundari o com un fenomen *downstream* en la cascada patogènica. És possible que el paper de FUS en la FTLD-FET és més proper al que juga a la malaltia de Huntington que no pas al que juga en la ALS-FUS. Tanmateix, aquest fet no restaria importància al paper de FUS, ans el contrari: en la proteïna FUS convergrien diferents processos neurodegeneratius de causes diverses i, per tant, pot ser una diana terapèutica comú a totes elles. Dit d'una altra manera, el dipòsit de FUS podria ser un fenomen *downstream* en què conflueixen diversos processos neurodegeneratius de diferents etiologies, tal i com passa amb el dipòsit de TDP-43 (que pot ser degut a etiologies tan diverses com mutacions en *GRN* o *C9orf72*) o el dipòsit de Tau que ocorre després del dipòsit d'amiloide en la malaltia d'Alzheimer però que també es pot dipositar en malalties sense la presència d'amiloide com la PSP o la CBD.

**Taula 11.** Diferències entre FTLD-FET i ALS-FUS

	FTLD-FET	ALS-FUS	Referències
<b>Dipòsit de FUS</b>	✓	✓	(Vance <i>et al</i> , 2009; Neumann <i>et al</i> , 2009b; Munoz <i>et al</i> , 2009; Neumann <i>et al</i> , 2009c; Kwiatkowski <i>et al</i> , 2009)
<b>Mutacions en FUS</b>	-	✓	(Vance <i>et al</i> , 2009; Kwiatkowski <i>et al</i> , 2009)
<b>Dipòsit de TRN</b>	✓	-	(Neumann <i>et al</i> , 2012; Troakes <i>et al</i> , 2013; Brelstaff <i>et al</i> , 2011)
<b>Dipòsit de EWS</b>	✓	-	(Neumann <i>et al</i> , 2011)
<b>Dipòsit de TAF-15</b>	✓	-	(Neumann <i>et al</i> , 2011)
<b>ADMA FUS</b>	-	✓	(Dormann <i>et al</i> , 2012)
<b>MMA FUS</b>	✓	-	(Suárez-Calvet <i>et al</i> , 2016)
<b>UMA FUS</b>	✓	-	(Suárez-Calvet <i>et al</i> , 2016)

Abreviatures: ADMA, *asymmetrically dimethylated arginine*; MMA, *monomethylated arginine*; UMA, *unmethylated arginine*.

Com succeeix amb altres troballes histopatològiques en malalties neurodegeneratives, la principal qüestió per aclarir és si la hipometilació que trobem en les proteïnes FET en la FTLD-FET és simplement un epifenomen o té una relació amb el mecanisme patogènic de la malaltia. El fet que les espècies hipometilades s'uneixin amb més afinitat a TRN apunten a una participació en el mecanisme. Tanmateix, no queda clar quin seria l'origen d'aquesta d'hipometilació. Una possibilitat podria ser la presència d'una mutació en un enzim PRMT, però aquesta possibilitat ja ha estat descartada en altres estudis (Ravenscroft *et al*, 2013).

En resum, les principals troballes de l'estudi foren les següents. Primer de tot, es va descriure la primera modificació postraducciona característica dels dipòsits de FUS de la FTLD-FET: la presència d'una monometilació. Així mateix, es va confirmar que la dimetilació de FUS era específica de la ALS-FUS i no estava present en la FTLD-FET. En la FTLD-FET els dipòsits de FUS estan majoritàriament no metilats i, en menys mesura, monometilats. Segon, aquesta troballa histopatològica tenia conseqüències funcionals, ja que l'afinitat de FUS no metilat o monometilat per TRN era molt menor que la del FUS dimetilat. D'aquesta manera s'explicava perquè en la FTLD-FET existeix un co-dipòsit de TRN que, en canvi, no està present en la ALS-FUS. Per últim, també vam poder demostrar que les altres proteïnes FET (EWS, TAF-15) també existien en models cel·lulars en formes mono i dimetilades i, finalment, vam confirmar totes aquestes troballes en cultius neuronals.

Les limitacions d'aquest estudi foren: (1) la manca d'anticossos específics contra les formes no metilades i monometilades de les altres proteïnes FET, EWS i TAF-15; (2) els anticossos contra FUS monometilat, tot i que van demostrar que clarament reconeixen aquesta modificació postraducciona, també tenien de forma inespecífica la

substància blanca en la IHC, el que impossibilitava estudiar la distribució fisiològica de FUS monometilat; (3) l'estudi es centrà en la principal metil transferasa, PRMT1, però cal estudiar el paper de les altres PRMT, especialment de PRMT8 que, a diferència de les altres, només esta present en sistema nerviós central.

# CONCLUSIONS

Les conclusions d'aquesta tesi doctoral són les següents:

1. Els nous criteris diagnòstics de la variant conductual de la demència frontotemporal (bvFTD) milloren la sensibilitat del diagnòstic.

2. TDP-43 fosforilada (pTDP-43) es troba augmentada en plasma de casos genètics de FTLD amb mutacions en els gens *GRN* o amb expansions d'hexanucleòtids del gen *C9orf72*.

3. Les inclusions en els tres subtipus de FTLD-FET (aFTLD-U, BIBD i NIFID) es caracteritzen per contenir la proteïna FUS no metilada o monometilada, la qual té una major afinitat per la proteïna Transportina, i aquesta característica la diferencia de la ALS-FUS.



# BIBLIOGRAFIA

- Abdelhak A, Junker A, Brettschneider J, Kassubek J, Ludolph A, Otto M & Tumani H (2015) Brain-Specific Cytoskeletal Damage Markers in Cerebrospinal Fluid: Is There a Common Pattern between Amyotrophic Lateral Sclerosis and Primary Progressive Multiple Sclerosis? *Int. J. Mol. Sci.* 16: 17565–17588
- Ahmed RM, Iodice V, Daveson N, Kiernan MC, Piguet O & Hodges JR (2015) Autonomic dysregulation in frontotemporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86: 1048–1049
- Ahmed Z, Bigio EH, Budka H, Dickson DW, Ferrer I, Ghetti B, Giaccone G, Hatanpaa KJ, Holton JL, Josephs KA, Powers J, Spina S, Takahashi H, White CL, Revesz T & Kovacs GG (2013) Globular glial tauopathies (GGT): Consensus recommendations. *Acta Neuropathol.* 126: 537–544
- Ahmed Z, Doherty KM, Silveira-Moriyama L, Bandopadhyay R, Lashley T, Mamais A, Hondhamuni G, Wray S, Newcombe J, O’Sullivan SS, Wroe S, de Silva R, Holton JL, Lees AJ & Revesz T (2011) Globular glial tauopathies (GGT) presenting with motor neuron disease or frontotemporal dementia: an emerging group of 4-repeat tauopathies. *Acta Neuropathol.* 122: 415–428
- Ahmed Z, Sheng H, Xu Y-F, Lin W-L, Innes AE, Gass J, Yu X, Hou H, Chiba S, Yamanouchi K, Leissring M, Petrucelli L, Nishihara M, Hutton ML, McGowan E, Dickson DW & Lewis J (2010) Accelerated Lipofuscinosis and Ubiquitination in Granulin Knockout Mice Suggest a Role for Progranulin in Successful Aging. *Am. J. Pathol.* 177: 311–324
- Aizawa H, Kimura T, Hashimoto K, Yahara O, Okamoto K & Kikuchi K (2000) Basophilic cytoplasmic inclusions in a case of sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 176: 109–113
- Al-Sarraj S, King A, Troakes C, Smith B, Maekawa S, Bodi I, Rogelj B, Al-Chalabi A, Hortobágyi T & Shaw CE (2011) p62 positive, TDP-43 negative, neuronal cytoplasmic and intranuclear inclusions in the cerebellum and hippocampus define the pathology of C9orf72-linked FTL and MND/ALS. *Acta Neuropathol.* 122: 691–702

- Alberici A, Archetti S, Pilotto A, Premi E, Cosseddu M, Bianchetti A, Semeraro F, Salvetti M, Muiesan ML, Padovani A & Borroni B (2014) Results from a pilot study on amiodarone administration in monogenic frontotemporal dementia with granulin mutation. *Neurol. Sci.* 35: 1215–1219
- Alcolea D, Carmona-Iragui M, Suárez-Calvet M, Sánchez-Saudinós MB, Sala I, Antón-Aguirre S, Blesa R, Clarimón J, Fortea J & Lleó A (2014) Relationship between  $\beta$ -secretase, inflammation and core cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers. Dis.* 42: 157–167
- Alexopoulos P, Guo LH, Tsolakidou A, Kratzer M, Grimmer T, Westerteicher C, Jiang M, Bujo H, Diehl-Schmid J, Kurz A & Pernecky R (2012) Interrelations between CSF soluble A $\beta$ PP $\beta$ , amyloid- $\beta$  1-42, SORL1, and tau levels in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers. Dis.* 28: 543–552
- Alzheimer A & Jahre I (1911) Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift fuer die gesamte Neurol. und Psychiatr.* 4: 356–385
- Amador-Ortiz C, Lin WL, Ahmed Z, Personett D, Davies P, Duara R, Graff-Radford NR, Hutton ML & Dickson DW (2007) TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 61: 435–445
- Antonell A, Gil S, Sánchez-Valle R, Balasa M, Bosch B, Prat MC, Chiollaz AC, Fernández M, Yagüe J, Molinuevo JL & Lladó A (2012) Serum progranulin levels in patients with frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease: detection of GRN mutations in a Spanish cohort. *J. Alzheimers. Dis.* 31: 581–591
- Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y & Oda T (2006) TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 351: 602–611
- Arai T, Mackenzie IRA, Hasegawa M, Nonaka T, Niizato K, Tsuchiya K, Iritani S, Onaya M & Akiyama H (2009) Phosphorylated TDP-43 in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol.* 117: 125–136
- Arvand A & Denny CT (2001) Biology of EWS/ETS fusions in Ewing's family tumors. *Oncogene* 20: 5747–5754
- Ash PEA, Bieniek KF, Gendron TF, Caulfield T, Lin W-L, DeJesus-Hernandez M, van Blitterswijk MM, Jansen-West K, Paul JW, Rademakers R, Boylan KB, Dickson DW & Petrucelli L (2013) Unconventional Translation of C9ORF72 GGGGCC Expansion Generates Insoluble Polypeptides Specific to c9FTD/ALS. *Neuron* 77: 639–646
- Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K & Leucht S (2013) Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. In *Cochrane Database of*

- Systematic Reviews*, Asmal L (ed) Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd
- Attwooll C, Tariq M, Harris M, Coyne JD, Telford N & Varley JM (1999) Identification of a novel fusion gene involving hTAFII68 and CHN from a t(9;17)(q22;q11.2) translocation in an extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Oncogene* 18: 7599–7601
- Bacioglu M, Maia LF, Preische O, Schelle J, Apel A, Kaeser SA, Schweighauser M, Eninger T, Lambert M, Pilotto A, Shimshek DR, Neumann U, Kahle PJ, Staufenbiel M, Neumann M, Maetzler W, Kuhle J & Jucker M (2016) Neurofilament Light Chain in Blood and CSF as Marker of Disease Progression in Mouse Models and in Neurodegenerative Diseases. *Neuron* 91: 56–66
- Bäckström DC, Eriksson Domellöf M, Linder J, Olsson B, Öhrfelt A, Trupp M, Zetterberg H, Blennow K & Forsgren L (2015) Cerebrospinal Fluid Patterns and the Risk of Future Dementia in Early, Incident Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 72: 1175–1182
- Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, Snowden J, Adamson J, Sadovnick AD, Rollinson S, Cannon A, Dwosh E, Neary D, Melquist S, Richardson A, Dickson D, Berger Z, Eriksen J, Robinson T, Zehr C, et al (2006) Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 442: 916–919
- Bang J, Spina S & Miller BL (2015) Frontotemporal dementia. *Lancet* 386: 1672–1682
- Bedford MT & Clarke SG (2009) Protein arginine methylation in mammals: who, what, and why. *Mol. Cell* 33: 1–13
- Benajiba L, Le Ber I, Camuzat A, Lacoste M, Thomas-Anterion C, Couratier P, Legallic S, Salachas F, Hannequin D, Decousus M, Lacomblez L, Guedj E, Golfier V, Camu W, Dubois B, Campion D, Meininger V & Brice A (2009) TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. *Ann. Neurol.* 65: 470–473
- Bigio EH, Brown DF & White CL (1999) Progressive supranuclear palsy with dementia: cortical pathology. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 58: 359–364
- Bigio EH, Lipton AM, White CL, Dickson DW & Hirano A (2003) Frontotemporal and motor neurone degeneration with neurofilament inclusion bodies: additional evidence for overlap between FTD and ALS. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 29: 239–253
- Bigio EH, Lipton AM, Yen SH, Hutton ML, Baker M, Nacharaju P, White CL, Davies P, Lin W & Dickson DW (2001) Frontal lobe dementia with novel tauopathy: sporadic multiple system tauopathy with dementia. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 60: 328–341
- Birdi S, Rajput AH, Fenton M, Donat JR, Rozdilsky B, Robinson C, Macaulay R & George D (2002) Progressive supranuclear palsy diagnosis and confounding features: Report



- on 16 autopsied cases. *Mov. Disord.* 17: 1255–1264
- Blennow K, Hampel H, Weiner M & Zetterberg H (2010) Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 6: 131–144
- Bodea LG, Eckert A, Ittner LM, Piguet O & Götz J (2016) Tau physiology and pathomechanisms in frontotemporal lobar degeneration. *J. Neurochem.* 138: 71–94
- Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, DeJesus-Hernandez M, Knopman DS, Pedraza O, Vemuri P, Jones D, Lowe V, Murray ME, Dickson DW, Josephs K a, Rush BK, Machulda MM, Fields JA, Ferman TJ, Baker M, Rutherford NJ, Adamson J, Wszolek ZK, et al (2012) Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Brain* 135: 765–783
- Borroni B, Bonvicini C, Alberici A, Buratti E, Agosti C, Archetti S, Papetti A, Stuani C, Di Luca M, Gennarelli M & Padovani A (2009) Mutation within TARDBP leads to Frontotemporal Dementia without motor neuron disease. *Hum. Mutat.* 30: E974–E983
- Boxer AL, Gold M, Huey E, Gao FB, Burton EA, Chow T, Kao A, Leavitt BR, Lamb B, Grether M, Knopman D, Cairns NJ, Mackenzie IR, Mitic L, Roberson ED, Van Kammen D, Cantillon M, Zahs K, Salloway S, Morris J, et al (2013a) Frontotemporal degeneration, the next therapeutic frontier: Molecules and animal models for frontotemporal degeneration drug development. *Alzheimer's Dement.* 9: 176–188
- Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, Mendez M, Kerwin D, Lerner A, Wu C-K, Koestler M, Shapira J, Sullivan K, Klepac K, Lipowski K, Ullah J, Fields S, Kramer JH, Merrilees J, Neuhaus J, et al (2013b) Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 12: 149–156
- Brambati SM, Rankin KP, Narvid J, Seeley WW, Dean D, Rosen HJ, Miller BL, Ashburner J & Gorno-Tempini ML (2009) Atrophy progression in semantic dementia with asymmetric temporal involvement: A tensor-based morphometry study. *Neurobiol. Aging* 30: 103–111
- Von Braunmühl A (1930) über Stammganglien Veränderungen bei Pickscher Krankheit. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 124: 214–221
- Von Braunmühl A (1932) Picksche Krankheit und amyotrophische Lateralsklerose. *Allg. Zeitschrift für Psychiatr. und Psych. Medizin* 96: 364
- Brelstaff J, Lashley T, Holton JL, Lees AJ, Rossor MN, Bandopadhyay R & Revesz T (2011) Transportin1: a marker of FTLD-FUS. *Acta Neuropathol.* 122: 591–600

- Brodtmann A, Cowie T, McLean C & Darby D (2013) Phenocopy or variant: a longitudinal study of very slowly progressive frontotemporal dementia. *Case Reports* 2013: bcr2012008077-bcr2012008077
- Brun A (1987) Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 6: 193–208
- Brun A, Englund B, Gustafson L, Passant U, Mann DMA & Snowden JS (1994) Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 57: 416–418
- Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Tapiola T, Arai H, Blennow K, Andreasen N, Hofmann-Kiefer K, DeBernardis J, Kerkman D, McCulloch C, Kohnken R, Padberg F, Pirttilä T, Schapiro MB, Rapoport SI, Möller H-J, Davies P & Hampel H (2002) Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. *Arch. Neurol.* 59: 1267–1272
- Burrell JR, Kiernan MC, Vucic S & Hodges JR (2011) Motor Neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain* 134: 2582–2594
- Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee VM-Y, Hatanpaa KJ, White CL, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, et al (2007) Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol.* 114: 5–22
- Cairns NJ, Grossman M, Arnold SE, Burn DJ, Jaros E, Perry RH, Duyckaerts C, Stankoff B, Pillon B, Skullerud K, Cruz-Sanchez FF, Bigio EH, Mackenzie IRA, Gearing M, Juncos JL, Glass JD, Yokoo H, Nakazato Y, Mosaheb S, Thorpe JR, et al (2004) Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Neurology* 63: 1376–1384
- Cairns NJ, Perry RH, Jaros E, Burn D, McKeith IG, Lowe JS, Holton J, Rossor MN, Skullerud K, Duyckaerts C, Cruz-Sanchez FF & Lantos PL (2003) Patients with a novel neurofilamentopathy: dementia with neurofilament inclusions. *Neurosci. Lett.* 341: 177–180
- de Calignon A, Polydoro M, Suárez-Calvet M, Williams C, Adamowicz DH, Kopeikina KJ, Pitstick R, Sahara N, Ashe KH, Carlson GA, Spires-Jones TL & Hyman BT (2012) Propagation of Tau Pathology in a Model of Early Alzheimer's Disease. *Neuron* 73: 685–697
- Capell A, Liebscher S, Fellerer K, Brouwers N, Willem M, Lammich S, Gijssels I, Bittner T, Carlson AM, Sasse F, Kunze B, Steinmetz H, Jansen R, Dormann D, Sleegers K,

- Cruts M, Herms J, Van Broeckhoven C & Haass C (2011) Rescue of Progranulin Deficiency Associated with Frontotemporal Lobar Degeneration by Alkalizing Reagents and Inhibition of Vacuolar ATPase. *J. Neurosci.* 31: 1885–1894
- Caviness JN (2003) Myoclonus and neurodegenerative disease—what’s in a name? *Parkinsonism Relat. Disord.* 9: 185–192
- Chan D, Anderson V, Pijnenburg Y, Whitwell J, Barnes J, Scahill R, Stevens JM, Barkhof F, Scheltens P, Rossor MN & Fox NC (2009) The clinical profile of right temporal lobe atrophy. *Brain* 132: 1287–1298
- Cheng S-T, Chow PK, Song Y-Q, Yu ECS, Chan ACM, Lee TMC & Lam JHM (2014) Mental and Physical Activities Delay Cognitive Decline in Older Persons with Dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 22: 63–74
- Chow TW & Mendez MF Goals in symptomatic pharmacologic management of frontotemporal lobar degeneration. *Am. J. Alzheimers. Dis. Other Demen.* 17: 267–272
- Clark CN, Lashley T, Mahoney CJ, Warren JD, Revesz T & Rohrer JD (2015) Temporal Variant Frontotemporal Dementia Is Associated with Globular Glial Tauopathy. *Cogn. Behav. Neurol.* 28: 92–97
- Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, Abramowski D, Frank S, Probst A, Fraser G, Stalder AK, Beibel M, Staufenbiel M, Jucker M, Goedert M & Tolnay M (2009) Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nat. Cell Biol.* 11: 909–913
- Constantinescu R & Mondello S (2013) Cerebrospinal Fluid Biomarker Candidates for Parkinsonian Disorders. *Front. Neurol.* 3: 187
- Constantinidis J, Richard J & Tissot R (1974) Pick’s disease. Histological and clinical correlations. *Eur. Neurol.* 11: 208–217
- Costa S, Suarez-Calvet M, Anton S, Dols-Icardo O, Clarimon J, Alcolea D, Fortea J, Carmona M, Sala I, Sanchez-Saudinos MB, Blesa R & Lleó A (2013) Comparison of 2 Diagnostic Criteria for the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Am. J. Alzheimers. Dis. Other Demen.* 28: 469–476
- Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, Lansdall CJ, Dawson KE, Wiggins J, Mead S, Brayne C & Rowe JB (2016) Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 86: 1736–1743
- Crozat A, Åman P, Mandahl N & Ron D (1993) Fusion of CHOP to a novel RNA-binding protein in human myxoid liposarcoma. *Nature* 363: 640–644
- Cruchaga C, Graff C, Chiang H-H, Wang J, Hinrichs AL, Spiegel N, Bertelsen S, Mayo K,

- Norton JB, Morris JC & Goate A (2011) Association of TMEM106B Gene Polymorphism With Age at Onset in Granulin Mutation Carriers and Plasma Granulin Protein Levels. *Arch. Neurol.* 68: 581–586
- Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, Rademakers R, Vandenberghe R, Dermaut B, Martin J-J, van Duijn C, Peeters K, Sciot R, Santens P, De Pooter T, Mattheijssens M, Van den Broeck M, Cuijt I, Vennekens K, De Deyn PP, et al (2006) Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 442: 920–924
- Cruz M, Marinho V, Fontenelle LF, Engelhardt E & Laks J (2008) Topiramate may Modulate Alcohol Abuse But not Other Compulsive Behaviors in Frontotemporal Dementia. *Cogn. Behav. Neurol.* 21: 104–106
- Van Damme P, Van Hoecke A, Lambrechts D, Vanacker P, Bogaert E, van Swieten J, Carmeliet P, Van Den Bosch L & Robberecht W (2008) Progranulin functions as a neurotrophic factor to regulate neurite outgrowth and enhance neuronal survival. *J. Cell Biol.* 181: 37–41
- Daniel R, He Z, Carmichael KP, Halper J & Bateman A (2000) Cellular localization of gene expression for progranulin. *J. Histochem. Cytochem.* 48: 999–1009
- Davidson Y, Robinson AC, Liu X, Wu D, Troakes C, Rollinson S, Masuda-Suzukake M, Suzuki G, Nonaka T, Shi J, Tian J, Hamdalla H, Ealing J, Richardson A, Jones M, Pickering-Brown S, Snowden JS, Hasegawa M & Mann DMA (2016) Neurodegeneration in frontotemporal lobar degeneration and motor neurone disease associated with expansions in C9orf72 is linked to TDP-43 pathology and not associated with aggregated forms of dipeptide repeat proteins. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 42: 242–254
- Davies RR, Kipps CM, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM & Hodges JR (2006) Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Arch. Neurol.* 63: 1627–1631
- Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, Bird TD, Yuan W, Elman LB, Clay D, Wood EM, Chen-Plotkin AS, Martinez-Lage M, Steinbart E, McCluskey L, Grossman M, Neumann M, Wu I-L, Yang W-S, Kalb R, Galasko DR, Montine TJ, Trojanowski JQ, et al (2008) TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol.* 7: 409–416
- DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung G-YR, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, et al

- (2011) Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron* 72: 245–256
- Delattre O, Zucman J, Plougastel B, Desmaze C, Melot T, Peter M, Kovar H, Joubert I, de Jong P, Rouleau G, Aurias A & Thomas G (1992) Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature* 359: 162–165
- Delay K, Brion S & Escourolle R (1957) Limites et conception actuelle de la maladie de Pick: son diagnostic différentiel. *Ann. Médicopsychologiques* 1: 609–634
- Deng H-X, Chen W, Hong S-T, Boycott KM, Gorrie GH, Siddique N, Yang Y, Fecto F, Shi Y, Zhai H, Jiang H, Hirano M, Rampersaud E, Jansen GH, Donkervoort S, Bigio EH, Brooks BR, Ajroud K, Sufit RL, Haines JL, et al (2011) Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature* 477: 211–215
- Deng Q, Holler CJ, Taylor G, Hudson KF, Watkins W, Gearing M, Ito D, Murray ME, Dickson DW, Seyfried NT & Kukar T (2014) FUS is phosphorylated by DNA-PK and accumulates in the cytoplasm after DNA damage. *J. Neurosci.* 34: 7802–7813
- Devenney E, Forrest SL, Xuereb J, Kril JJ & Hodges JR (2016) The bvFTD phenocopy syndrome: a clinicopathological report. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 87: 1155–1156
- Devenney E, Vucic S, Hodges JR & Kiernan MC (2015) Motor neuron disease-frontotemporal dementia: a clinical continuum. *Expert Rev. Neurother.* 15: 509–522
- Dols-Icardo O, Garcia-Redondo A, Rojas-Garcia R, Sanchez-Valle R, Noguera A, Gomez-Tortosa E, Pastor P, Hernandez I, Esteban-Perez J, Suarez-Calvet M, Anton-Aguirre S, Amer G, Ortega-Cubero S, Blesa R, Fortea J, Alcolea D, Capdevila A, Antonell A, Llado A, Munoz-Blanco JL, et al (2014) Characterization of the repeat expansion size in C9orf72 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Hum. Mol. Genet.* 23: 749–754
- Dols-Icardo O, Suárez-Calvet M, Hernández I, Amer G, Antón-Aguirre S, Alcolea D, Fortea J, Boada M, Tárraga L, Blesa R, Lleó A & Clarimón J (2012) Expansion mutation in C9ORF72 does not influence plasma progranulin levels in frontotemporal dementia. *Neurobiol. Aging* 33: 1851.e17-9
- Dormann D & Haass C (2011) TDP-43 and FUS: a nuclear affair. *Trends Neurosci.* 34: 339–348
- Dormann D, Madl T, Valori CF, Bentmann E, Tahirovic S, Abou-Ajram C, Kremmer E, Ansorge O, Mackenzie IR, Neumann M & Haass C (2012) Arginine methylation next

- to the PY-NLS modulates Transportin binding and nuclear import of FUS. *EMBO J.* 31: 4258–4275
- Dormann D, Rodde R, Edbauer D, Bentmann E, Fischer I, Hruscha A, Than ME, Mackenzie IR, Capell A, Schmid B, Neumann M & Haass C (2010) ALS-associated fused in sarcoma (FUS) mutations disrupt Transportin-mediated nuclear import. *EMBO J.* 29: 2841–2857
- Drubin DG, Caput D & Kirschner MW (1984) Studies on the expression of the microtubule-associated protein, tau, during mouse brain development, with newly isolated complementary DNA probes. *J. Cell Biol.* 98: 1090–1097
- Duyckaerts C, Mokhtari K, Fontaine B & Hauw J-J (2003) Maladie de Pick généralisée: une démence mal nommée caractérisée par des inclusions neurofilamentaires. *Rev Neurol (Paris).* 159: 219
- Engelborghs S, Vloeberghs E, Maertens K, Marescau B & De Deyn PP (2004) Evidence for an association between the CSF HVA:5-HIAA ratio and aggressiveness in frontotemporal dementia but not in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75: 1080
- Evans JJ, Hegggs AJ, Antoun N & Hodges JR (1995) Progressive prosopagnosia associated with selective right temporal lobe atrophy. *Brain* 118: 1–13
- Fellgiebel A, Müller MJ, Hiemke C, Bartenstein P & Schreckenberger M (2007) Clinical improvement in a case of frontotemporal dementia under aripiprazole treatment corresponds to partial recovery of disturbed frontal glucose metabolism. *World J. Biol. Psychiatry* 8: 123–126
- Feneberg E, Steinacker P, Lehnert S, Schneider A, Walther P, Thal DR, Linsenmeier M, Ludolph AC & Otto M (2014) Limited role of free TDP-43 as a diagnostic tool in neurodegenerative diseases. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 15: 351–356
- Fernandez-Duque D & Black SE (2005) Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 43: 1673–1687
- Ferraro A & Jervis GA (1936) Pick's disease. *Arch. Neurol. Psychiatry* 36: 739–767
- Ferrer I, Hernández I, Boada M, Llorente A, Rey MJ, Cardozo A, Ezquerra M & Puig B (2003) Primary progressive aphasia as the initial manifestation of corticobasal degeneration and unusual tauopathies. *Acta Neuropathol.* 106: 419–435
- Filiano AJ, Martens LH, Young AH, Warmus BA, Zhou P, Diaz-Ramirez G, Jiao J, Zhang Z, Huang EJ, Gao F-B, Farese R V & Roberson ED (2013) Dissociation of Frontotemporal Dementia-Related Deficits and Neuroinflammation in Progranulin Haploinsufficient Mice. *J. Neurosci.* 33: 5352–5361

- Finch N, Baker M, Crook R, Swanson K, Kuntz K, Surtees R, Bisceglia G, Rovelet-Lecrux A, Boeve B, Petersen RC, Dickson DW, Younkin SG, Deramecourt V, Crook J, Graff-Radford NR & Rademakers R (2009) Plasma progranulin levels predict progranulin mutation status in frontotemporal dementia patients and asymptomatic family members. *Brain* 132: 583–591
- Finch N, Carrasquillo MM, Baker M, Rutherford NJ, Coppola G, DeJesus-Hernandez M, Crook R, Hunter T, Ghidoni R, Benussi L, Crook J, Finger E, Hantanpaa KJ, Karydas AM, Sengdy P, Gonzalez J, Seeley WW, Johnson N, Beach TG, Mesulam M, et al (2011) TMEM106B regulates progranulin levels and the penetrance of FTLD in GRN mutation carriers. *Neurology* 76: 467–474
- Finger EC, MacKinley J, Blair M, Oliver LD, Jesso S, Tartaglia MC, Borrie M, Wells J, Dziobek I, Pasternak S, Mitchell DG V., Rankin K, Kertesz A & Boxer A (2015) Oxytocin for frontotemporal dementia: A randomized dose-finding study of safety and tolerability. *Neurology* 84: 174–181
- Fischer O (1911) Der spongiöse Rindenschwund ein besonderer Destruktionprozess der Hirnrinde. *Z Ges. Neurol. Psychiatr.* 7: 1–33
- Fletcher PD, Downey LE, Golden HL, Clark CN, Slattery CF, Paterson RW, Rohrer JD, Schott JM, Rossor MN & Warren JD (2015) Pain and temperature processing in dementia: a clinical and neuroanatomical analysis. *Brain* 138: 3360–3372
- Foulds P, McAuley E, Gibbons L, Davidson Y, Pickering-Brown SM, Neary D, Snowden JS, Allsop D & Mann DM a (2008) TDP-43 protein in plasma may index TDP-43 brain pathology in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* 116: 141–146
- Foulds PG, Davidson Y, Mishra M, Hobson DJ, Humphreys KM, Taylor M, Johnson N, Weintraub S, Akiyama H, Arai T, Hasegawa M, Bigio EH, Benson FE, Allsop D & Mann DM a (2009) Plasma phosphorylated-TDP-43 protein levels correlate with brain pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* 118: 647–658
- Frattali C, Duffy JR, Litvan I, Patsalides AD & Grafman J (2003) Yes/no reversals as neurobehavioral sequela: a disorder of language, praxis, or inhibitory control? *Eur. J. Neurol.* 10: 103–106
- Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Müller K, Marroquin N, Nordin F, Hübers A, Weydt P, Pinto S, Press R, Millicamps S, Molko N, Bernard E, Desnuelle C, Soriani M-H, Dorst J, Graf E, Nordström U, et al (2015) Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nat. Neurosci.* 18: 631–636
- Fu Y-J, Nishihira Y, Kuroda S, Toyoshima Y, Ishihara T, Shinozaki M, Miyashita A, Piao Y-S, Tan C-F, Tani T, Koike R, Iwanaga K, Tsujihata M, Onodera O, Kuwano R, Nishizawa

- M, Kakita A, Ikeuchi T & Takahashi H (2010) Sporadic four-repeat tauopathy with frontotemporal lobar degeneration, Parkinsonism, and motor neuron disease: a distinct clinicopathological and biochemical disease entity. *Acta Neuropathol.* 120: 21–32
- Fujita K, Ito H, Nakano S, Kinoshita Y, Wate R & Kusaka H (2008) Immunohistochemical identification of messenger RNA-related proteins in basophilic inclusions of adult-onset atypical motor neuron disease. *Acta Neuropathol.* 116: 439–445
- Gabelle A, Roche S, Gény C, Bennys K, Labauge P, Tholance Y, Quadrio I, Tiers L, Gor B, Boulanghien J, Chaulet C, Vighetto A, Croisile B, Krolak-Salmon P, Perret-Liaudet A, Touchon J & Lehmann S (2011) Decreased sA $\beta$ PP $\beta$ , A $\beta$ 38, and A $\beta$ 40 cerebrospinal fluid levels in frontotemporal dementia. *J. Alzheimers. Dis.* 26: 553–563
- Gainotti G (2013) Is the Right Anterior Temporal Variant of Prosopagnosia a Form of ‘Associative Prosopagnosia’ or a Form of ‘Multimodal Person Recognition Disorder’? *Neuropsychol. Rev.* 23: 99–110
- Gaiottino J, Norgren N, Dobson R, Topping J, Nissim A, Malaspina A, Bestwick JP, Monsch AU, Regeniter A, Lindberg RL, Kappos L, Leppert D, Petzold A, Giovannoni G & Kuhle J (2013) Increased Neurofilament Light Chain Blood Levels in Neurodegenerative Neurological Diseases. *PLoS One* 8: 1–9
- Gans A (1923a) Betrachtungen über Art und Ausbreitung des krankhaften Prozesses in einem Fall von Pickscher Atrophie des Stirnhirns. *Zeitschrift für die Gesamte Neurol. und Psychiatr.* 80: 10–28
- Gans A (1923b) Zwei Fälle von Picksher Atrophie des Stirnhirns. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 33: 516–517
- Gardiner M, Toth R, Vandermoere F, Morrice NA & Rouse J (2008) Identification and characterization of FUS/TLS as a new target of ATM. *Biochem. J.* 415: 297–307
- Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, Boeve B, Baker M, Adamson J, Crook R, Melquist S, Kuntz K, Petersen R, Josephs K, Pickering-Brown SM, Graff-Radford N, Uitti R, Dickson D, Wszolek Z, Gonzalez J, Beach TG, Bigio E, Johnson N, et al (2006) Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum. Mol. Genet.* 15: 2988–3001
- Gearing M, Castellano A, Hunter S, Brat D & Glass J (2003) Unusual neuropathologic findings in a case of primary lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 62: 555
- Gelpi E, Cullel F, Navarro-Otano J & Lladó A (2013) Globular glial-like inclusions in a patient with advanced Alzheimer’s disease. *Acta Neuropathol.* 126: 155–157
- Ghidoni R, Benussi L, Glionna M, Franzoni M & Binetti G (2008) Low plasma progranulin levels predict progranulin mutations in frontotemporal lobar degeneration.



- Neurology* 71: 1235–1239
- Gijssels I, Van Mossevelde S, van der Zee J, Sieben A, Philtjens S, Heeman B, Engelborghs S, Vandenbulcke M, De Baets G, Bäumer V, Cuijt I, Van den Broeck M, Peeters K, Mattheijssens M, Rousseau F, Vandenberghe R, De Jonghe P, Cras P, De Deyn PP, Martin J-J, et al (2015) Loss of TBK1 is a frequent cause of frontotemporal dementia in a Belgian cohort. *Neurology* 85: 2116–2125
- Gitcho MA, Baloh RH, Chakraverty S, Mayo K, Norton JB, Levitch D, Hatanpaa KJ, White CL, Bigio EH, Caselli R, Baker M, Al-Lozi MT, Morris JC, Pestronk A, Rademakers R, Goate AM & Cairns NJ (2008) TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Ann. Neurol.* 63: 535–538
- Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D & Crowther RA (1989a) Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 3: 519–526
- Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J & Crowther RA (1989b) Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *EMBO J.* 8: 393–399
- Goedert M, Wischik CM, Crowther RA, Walker JE & Klug A (1988) Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: identification as the microtubule-associated protein tau. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 85: 4051–4055
- Goldman JS, Rademakers R, Huey ED, Boxer AL, Mayeux R, Miller BL & Boeve BF (2011) An algorithm for genetic testing of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 76: 475–483
- Gomez-Tortosa E, Gallego J, Guerrero-Lopez R, Marcos A, Gil-Neciga E, Sainz MJ, Diaz A, Franco-Macias E, Trujillo-Tiebas MJ, Ayuso C & Perez-Perez J (2013) C9ORF72 hexanucleotide expansions of 20-22 repeats are associated with frontotemporal deterioration. *Neurology* 80: 366–370
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM & Grossman M (2011) Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 76: 1006–1014
- Gorno-Tempini ML, Murray RC, Rankin KP, Weiner MW & Miller BL (2004) Clinical, Cognitive and Anatomical Evolution from Nonfluent Progressive Aphasia to Corticobasal Syndrome: A Case Report. *Neurocase* 10: 426–436

- Gossink FT, Dols A, Kerssens CJ, Krudop WA, Kerklaan BJ, Scheltens P, Stek ML & Pijnenburg YAL (2015) Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioural variant frontotemporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 87: jnnp-2014-308284
- Graff-Radford J, Josephs KA, Parisi JE, Dickson DW, Giannini C & Boeve BF (2016) Globular Glial Tauopathy Presenting as Semantic Variant Primary Progressive Aphasia. *JAMA Neurol.* 73: 123–125
- Graham A, Davies R, Xuereb J, Halliday G, Kril J, Creasey H, Graham K & Hodges J (2005) Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia. *Brain* 128: 597–605
- Grossman M (2005) A longitudinal study of sentence comprehension difficulty in primary progressive aphasia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76: 644–649
- Grossman M (2010) Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat. Rev. Neurol.* 6: 88–97
- Guo A, Gu H, Zhou J, Mulhern D, Wang Y, Lee KA, Yang V, Aguiar M, Kornhauser J, Jia X, Ren J, Beausoleil SA, Silva JC, Vemulapalli V, Bedford MT & Comb MJ (2014) Immunoaffinity enrichment and mass spectrometry analysis of protein methylation. *Mol. Cell. Proteomics* 13: 372–387
- Guo CC, Gorno-Tempini ML, Gesierich B, Henry M, Trujillo A, Shany-Ur T, Jovicich J, Robinson SD, Kramer JH, Rankin KP, Miller BL & Seeley WW (2013) Anterior temporal lobe degeneration produces widespread network-driven dysfunction. *Brain* 136: 2979–2991
- Gustafson L (1987) Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 6: 209–223
- Hall S, Öhrfelt A, Constantinescu R, Andreasson U, Surova Y, Bostrom F, Nilsson C, Håkan W, Decraemer H, Någga K, Minthon L, Londos E, Vanmechelen E, Holmberg B, Zetterberg H, Blennow K & Hansson O (2012) Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders. *Arch. Neurol.* 69: 1445–1452
- Hamada K, Fukazawa T, Yanagihara T, Yoshida K, Hamada T, Yoshimura N & Tashiro K (2014) Dementia with ALS features and diffuse Pick body-like inclusions (atypical Pick's disease?). *Clin. Neuropathol.* 14: 1–6
- Hempel H, Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Goernitz A, Andreasen N, Sjoegren M, DeBernardis J, Kerkman D, Ishiguro K, Ohno H, Vanmechelen E, Vanderstichele H, McCulloch C, Moller H-J, Davies P & Blennow K (2004) Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a

- comparative cerebrospinal fluid study. *Arch. Gen. Psychiatry* 61: 95–102
- Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AMT, Neary D, du Plessis D, Pal P, Mann DMA, Snowden JS & Jones M (2013) Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology* 81: 1832–1839
- van Harten AC, Kester MI, Visser P-J, Blankenstein MA, Pijnenburg YAL, van der Flier WM & Scheltens P (2011) Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 49: 353–366
- Hasegawa M, Arai T, Akiyama H, Nonaka T, Mori H, Hashimoto T, Yamazaki M & Oyanagi K (2007) TDP-43 is deposited in the Guam parkinsonism-dementia complex brains. *Brain* 130: 1386–1394
- Higashi S, Iseki E, Yamamoto R, Minegishi M, Hino H, Fujisawa K, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Furukawa Y, Kosaka K & Arai H (2007) Concurrence of TDP-43, tau and  $\alpha$ -synuclein pathology in brains of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain Res.* 1184: 284–294
- Hilton DA & McLean B (2002) December 2001: Rapidly progressive motor weakness, starting in pregnancy. *Brain Pathol.* 12: 267–269
- Hodges JR, Mitchell J, Dawson K, Spillantini MG, Xuereb JH, McMonagle P, Nestor PJ & Patterson K (2010) Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain* 133: 300–306
- Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, Roberts JI, Pearson D, Smith EE, Roach P, Kirk A, Pringsheim T & Maxwell CJ (2016) The Prevalence and Incidence of Dementia: a Systematic Review and Meta-analysis. *Can. J. Neurol. Sci. / J. Can. des Sci. Neurol.* 43: S3–S50
- Holm IE, Englund E, Mackenzie IR, Johannsen P & Isaacs AM (2007) A reassessment of the neuropathology of frontotemporal dementia linked to chromosome 3. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 66: 884–891
- Holm IE, Isaacs AM & Mackenzie IR (2009) Absence of FUS-immunoreactive pathology in frontotemporal dementia linked to chromosome 3 (FTD-3) caused by mutation in the CHMP2B gene. *Acta Neuropathol.* 118: 719–720
- Holmberg B, Johnels B, Ingvarsson P, Eriksson B & Rosengren L (2001) CSF-neurofilament and levodopa tests combined with discriminant analysis may contribute to the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat. Disord.* 8: 23–31
- Holmberg B, Rosengren L, Karlsson J-E & Johnels B (1998) Increased cerebrospinal fluid levels of neurofilament protein in progressive supranuclear palsy and multiple-system atrophy compared with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 13: 70–77

- Hornberger M & Piguet O (2012) Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain* 135: 678–692
- Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM, Piguet O & Hodges JR (2009) Can progressive and non-progressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80: 591–593
- Hu WT, Watts K, Grossman M, Glass J, Lah JJ, Hales C, Shelnett M, Van Deerlin V, Trojanowski JQ & Levey AI (2013) Reduced CSF p-Tau181 to Tau ratio is a biomarker for FTLT-DTP. *Neurology* 81: 1945–1952
- Hutton M, Heutink P, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, Pickering-Brown S, Chakraverty S, Isaacs A, Grover A, Hackett J, Adamson J, Lincoln S, Dickson D, Davies P, Petersen RC, Stevens M, de Graaff E, Wauters E, et al (1998) No Title. *Nature* 393: 702–705
- Irwin DJ, Cairns NJ, Grossman M, McMillan CT, Lee EB, Van Deerlin VM, Lee VM-Y & Trojanowski JQ (2014) Frontotemporal lobar degeneration: defining phenotypic diversity through personalized medicine. *Acta Neuropathol.* 129: 469–491
- Ishihara K, Araki S, Ihori N, Shiota J, Kawamura M & Nakano I (2006) An autopsy case of frontotemporal dementia with severe dysarthria and motor neuron disease showing numerous basophilic inclusions. *Neuropathology* 26: 447–454
- Ishiki A, Kamada M, Kawamura Y, Terao C, Shimoda F, Tomita N, Arai H & Furukawa K (2016) Glial fibrillar acidic protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer’s disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal lobar degeneration. *J. Neurochem.* 136: 258–261
- Ito D, Seki M, Tsunoda Y, Uchiyama H & Suzuki N (2011) Nuclear transport impairment of amyotrophic lateral sclerosis-linked mutations in FUS/TLS. *Ann. Neurol.* 69: 152–162
- Janelidze S, Hertze J, Zetterberg H, Landqvist Waldö M, Santillo A, Blennow K & Hansson O (2016) Cerebrospinal fluid neurogranin and YKL-40 as biomarkers of Alzheimer’s disease. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 3: 12–20
- Jobert L, Argentini M & Tora L (2009) PRMT1 mediated methylation of TAF15 is required for its positive gene regulatory function. *Exp. Cell Res.* 315: 1273–1286
- Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, Neuhaus J, Shapira JS, Forman M, Chute DJ, Roberson ED, Pace-Savitsky C, Neumann M, Chow TW, Rosen HJ, Forstl H, Kurz A & Miller BL (2005) Frontotemporal Lobar Degeneration. *Arch. Neurol.* 62: 925–930
- de Jong D, Jansen RWMM, Pijnenburg YAL, van Geel WJA, Borm GF, Kremer HPH & Verbeek MM (2007) CSF neurofilament proteins in the differential diagnosis of dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78: 936–938

- Josephs KA (2003) Neurofilament inclusion body disease: a new proteinopathy? *Brain* 126: 2291–2303
- Josephs KA (2006) Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 129: 1385–1398
- Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, Mackenzie IR, Neumann M, Mann DM & Dickson DW (2011) Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol.* 122: 137–153
- Josephs KA, Katsuse O, Beccano-Kelly DA, Lin W-L, Uitti RJ, Fujino Y, Boeve BF, Hutton ML, Baker MC & Dickson DW (2006a) Atypical Progressive Supranuclear Palsy With Corticospinal Tract Degeneration. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 65: 396–405
- Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, Whitwell JL, Duffy JR, Parisi JE & Dickson DW (2006b) Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 66: 41–48
- Joubert S, Felician O, Barbeau E, Ranjeva J-P, Christophe M, Didic M, Poncet M & Ceccaldi M (2006) The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia. *J. Neurol.* 253: 1447–1458
- Junttila A, Kuvaja M, Hartikainen P, Siloaho M, Helisalmi S, Moilanen V, Kiviharju A, Jansson L, Tienari PJ, Remes AM & Herukka S-K (2016) Cerebrospinal Fluid TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients with and without the C9ORF72 Hexanucleotide Expansion. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra* 6: 142–149
- Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, Spiegelman D, McConkey BJ, Velde C Vande, Bouchard J-P, Lacomblez L, Pochigaeva K, Salachas F, Pradat P-F, Camu W, Meininger V, Dupre N & Rouleau GA (2008) TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Genet.* 40: 572–574
- Karageorgiou E & Miller B (2014) Frontotemporal Lobar Degeneration: A Clinical Approach. *Semin. Neurol.* 34: 189–201
- Karenberg A (2001) Zur Frühgeschichte der Pickschen Erkrankung. *Fortschritte der Neurol. · Psychiatr.* 69: 545–550
- Kasai T, Tokuda T, Ishigami N, Sasayama H, Foulds P, Mitchell DJ, Mann DM a, Allsop D & Nakagawa M (2009) Increased TDP-43 protein in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* 117: 55–62
- Kertesz A, McMonagle P & Jesso S (2011) Extrapyramidal Syndromes in Frontotemporal Degeneration. *J. Mol. Neurosci.* 45: 336–342
- Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S & Brashear R (2008) Galantamine in Frontotemporal Dementia and Primary Progressive Aphasia.

- Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 25: 178–185
- Khan BK, Yokoyama JS, Takada LT, Sha SJ, Rutherford NJ, Fong JC, Karydas AM, Wu T, Ketelle RS, Baker MC, Hernandez M-D, Coppola G, Geschwind DH, Rademakers R, Lee SE, Rosen HJ, Rabinovici GD, Seeley WW, Rankin KP, Boxer AL, et al (2012) Atypical, slowly progressive behavioural variant frontotemporal dementia associated with C9ORF72 hexanucleotide expansion. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83: 358–364
- Kipps CM, Davies RR, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM & Hodges JR (2007) Clinical Significance of Lobar Atrophy in Frontotemporal Dementia: Application of an MRI Visual Rating Scale. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 23: 334–342
- Kipps CM, Hodges JR & Hornberger M (2010) Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the ‘bvFTD phenocopy syndrome’. *Curr. Opin. Neurol.* 23: 628–632
- Klevvernic IV, Morton S, Davis RJ & Cohen P (2009) Phosphorylation of Ewing’s sarcoma protein (EWS) and EWS-Fli1 in response to DNA damage. *Biochem. J.* 418: 625–634
- Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, Dickson DW, Smith GE, Ivnik RJ, Josephs KA & Petersen RC (2005) Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann. Neurol.* 57: 480–488
- Knopman DS, Mastri AR, Frey WH, Sung JH & Rustan T (1990) Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* 40: 251–256
- Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, Kissling W & Leucht S (2010) Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Komossa K (ed) p CD006625. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd
- Kovacs GG, Majtenyi K, Spina S, Murrell JR, Gelpi E, Höftberger R, Fraser G, Crowther RA, Goedert M, Budka H & Ghetti B (2008) White Matter Tauopathy With Globular Glial Inclusions: A Distinct Sporadic Frontotemporal Lobar Degeneration. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 67: 963–975
- Kovacs GG, Rozemuller AJM, van Swieten JC, Gelpi E, Majtenyi K, Al-Sarraj S, Troakes C, Bódi I, King A, Hortobágyi T, Esiri MM, Ansorge O, Giaccone G, Ferrer I, Arzberger T, Bogdanovic N, Nilsson T, Leisser I, Alafuzoff I, Ironside JW, et al (2013) Neuropathology of the hippocampus in FTLD-Tau with Pick bodies: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 39: 166–178
- Kovacs GG, van der Zee J, Hort J, Kristoferitsch W, Leitha T, Höftberger R, Ströbel T, Van

- Broeckhoven C & Matej R (2016) Clinicopathological description of two cases with *SQSTM1* gene mutation associated with frontotemporal dementia. *Neuropathology* 36: 27–38
- Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å, Liman V, Norgren N, Blennow K & Zetterberg H (2016) Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin. Chem. Lab. Med.* 54: 1655–1661
- Kuhle J, Leppert D, Petzold A, Regeniter A, Schindler C, Mehling M, Anthony DC, Kappos L & Lindberg RLP (2011) Neurofilament heavy chain in CSF correlates with relapses and disability in multiple sclerosis. *Neurology* 76: 1206–1213
- Kumfor F & Piguet O (2012) Disturbance of Emotion Processing in Frontotemporal Dementia: A Synthesis of Cognitive and Neuroimaging Findings. *Neuropsychol. Rev.* 22: 280–297
- Kusaka H, Matsumoto S & Imai T (1990) An adult-onset case of sporadic motor neuron disease with basophilic inclusions. *Acta Neuropathol.* 80: 660–665
- Kusaka H, Matsumoto S & Imai T (1993) Adult-onset motor neuron disease with basophilic intraneuronal inclusion bodies. *Clin. Neuropathol.* 12: 215–218
- Kwiatkowski TJ, Bosco DA, LeClerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, Davis A, Gilchrist J, Kasarskis EJ, Munsat T, Valdmanis P, Rouleau GA, Hosler BA, Cortelli P, de Jong PJ, Yoshinaga Y, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yan J, Ticozzi N, et al (2009) Mutations in the FUS/TLS Gene on Chromosome 16 Cause Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science* (80-. ). 323: 1205–1208
- Landqvist Waldö M, Frizell Santillo A, Passant U, Zetterberg H, Rosengren L, Nilsson C & Englund E (2013) Cerebrospinal fluid neurofilament light chain protein levels in subtypes of frontotemporal dementia. *BMC Neurol.* 13: 54
- Van Langenhove T, van der Zee J, Slegers K, Engelborghs S, Vandenberghe R, Gijssels I, Van den Broeck M, Mattheijssens M, Peeters K, De Deyn PP, Cruts M & Van Broeckhoven C (2010) Genetic contribution of FUS to frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 74: 366–371
- Lashley T, Rohrer JD, Bandopadhyay R, Fry C, Ahmed Z, Isaacs AM, Brelstaff JH, Borroni B, Warren JD, Troakes C, King A, Al-Saraj S, Newcombe J, Quinn N, Ostergaard K, Schroder HD, Bojsen-Moller M, Braendgaard H, Fox NC, Rossor MN, et al (2011) A comparative clinical, pathological, biochemical and genetic study of fused in sarcoma proteinopathies. *Brain* 134: 2548–2564
- Lavenu I, Pasquier F, Lebert F, Petit H & Van der Linden M Perception of emotion in

- frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 13: 96–101
- Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C & Pasquier F (2004) Frontotemporal Dementia: A Randomised, Controlled Trial with Trazodone. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 17: 355–359
- Lee HJ, Kim S, Pelletier J & Kim J (2004) Stimulation of hTAFII68 (NTD)-mediated transactivation by v-Src. *FEBS Lett.* 564: 188–198
- Lee JM, Lee JS, Kim H, Kim K, Park H, Kim JY, Lee SH, Kim IS, Kim J, Lee M, Chung CH, Seo SB, Yoon JB, Ko E, Noh DY, Kim KI, Kim KK & Baek SH (2012) EZH2 generates a methyl degron that is recognized by the DCAF1/DDB1/CUL4 E3 ubiquitin ligase complex. *Mol. Cell* 48: 572–586
- Lee VM-Y, Goedert M & Trojanowski JQ (2001) Neurodegenerative tauopathies. *Annu. Rev. Neurosci.* 24: 1121–1159
- Leemann-Zakaryan RP, Pahlich S, Grossenbacher D & Gehring H (2011) Tyrosine phosphorylation in the C-terminal nuclear localization and retention signal (C-NLS) of the EWS protein. *Sarcoma* 2011: 218483
- Lladó A, Sánchez-Valle R, Rey MJ, Ezquerra M, Tolosa E, Ferrer I & Molinuevo JL (2008) Clinicopathological and genetic correlates of frontotemporal lobar degeneration and corticobasal degeneration. *J. Neurol.* 255: 488–494
- Lleó A, Cavado E, Parnetti L, Vanderstichele H, Herukka SK, Andreasen N, Ghidoni R, Lewczuk P, Jeromin A, Winblad B, Tsolaki M, Mroczko B, Visser PJ, Santana I, Svenningsson P, Blennow K, Aarsland D, Molinuevo JL, Zetterberg H & Mollenhauer B (2014) Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases. *Nat. Rev. Neurol.* 11: 41–55
- Lomen-Hoerth C, Anderson T & Miller B (2002) The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 59: 1077–1079
- Lough S, Kipps CM, Treise C, Watson P, Blair JR & Hodges JR (2006) Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 44: 950–958
- Lu C-H, Petzold A, Topping J, Allen K, Macdonald-Wallis C, Clarke J, Pearce N, Kuhle J, Giovannoni G, Fratta P, Sidle K, Fish M, Orrell R, Howard R, Greensmith L & Malaspina A (2015) Plasma neurofilament heavy chain levels and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: insights from a longitudinal study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86: 565–573
- M. Isaacs A, Johannsen P, Holm I, E. Nielsen J & Consortium Fr (2011) Frontotemporal Dementia Caused by CHMP2B Mutations. *Curr. Alzheimer Res.* 8: 246–251
- Mackenzie IR (2006) A family with tau-negative frontotemporal dementia and neuronal



- intranuclear inclusions linked to chromosome 17. *Brain* 129: 853–867
- Mackenzie IRA, Baborie A, Pickering-Brown S, Plessis D Du, Jaros E, Perry RH, Neary D, Snowden JS & Mann DM a (2006) Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol.* 112: 539–549
- Mackenzie IRA & Feldman H Neurofilament inclusion body disease with early onset frontotemporal dementia and primary lateral sclerosis. *Clin. Neuropathol.* 23: 183–193
- Mackenzie IRA, Foti D, Woulfe J & Hurwitz TA (2007) Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions. *Brain* 131: 1282–1293
- Mackenzie IRA, Munoz DG, Kusaka H, Yokota O, Ishihara K, Roeber S, Kretschmar H a, Cairns NJ & Neumann M (2011a) Distinct pathological subtypes of FTL-D-FUS. *Acta Neuropathol.* 121: 207–218
- Mackenzie IRA & Neumann M (2016) Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J. Neurochem.* 138: 54–70
- Mackenzie IRA, Neumann M, Baborie A, Sampathu DM, Du Plessis D, Jaros E, Perry RH, Trojanowski JQ, Mann DM a & Lee VMY (2011b) A harmonized classification system for FTL-D-TDP pathology. *Acta Neuropathol.* 122: 111–113
- Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJM, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al (2010a) Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol.* 119: 1–4
- Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJM, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al (2010b) Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol.* 119: 1–4
- Mackenzie IR, Arzberger T, Kremmer E, Troost D, Lorenzl S, Mori K, Weng S-M, Haass C, Kretschmar HA, Edbauer D & Neumann M (2013) Dipeptide repeat protein pathology in C9ORF72 mutation cases: clinico-pathological correlations. *Acta Neuropathol.* 126: 859–879
- Magdalinou NK, Paterson RW, Schott JM, Fox NC, Mummery C, Blennow K, Bhatia K, Morris HR, Giunti P, Warner TT, de Silva R, Lees AJ & Zetterberg H (2015) A panel of

- nine cerebrospinal fluid biomarkers may identify patients with atypical parkinsonian syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86: 1240–1247
- Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, Lashley T, Mok K, Shakespeare T, Yeatman T, Warrington EK, Schott JM, Fox NC, Rossor MN, Hardy J, Collinge J, Revesz T, Mead S & Warren JD (2012) Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain* 135: 736–750
- Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopper EG, Waite A, Rollinson S, Chiò A, Restagno G, Nicolaou N, Simon-Sanchez J, van Swieten JC, Abramzon Y, Johnson JO, Sendtner M, Pampillet R, Orrell RW, Mead S, Sidle KC, Houlden H, Rohrer JD, et al (2012) Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 11: 323–330
- Mann DM, South PW, Snowden JS & Neary D (1993) Dementia of frontal lobe type: neuropathology and immunohistochemistry. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 56: 605–614
- Manoochehri M & Huey ED (2012) Diagnosis and Management of Behavioral Issues in Frontotemporal Dementia. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 12: 528–536
- Martens LH, Zhang J, Barmada SJ, Zhou P, Kamiya S, Sun B, Min S-W, Gan L, Finkbeiner S, Huang EJ & Farese R V (2012) Progranulin deficiency promotes neuroinflammation and neuron loss following toxin-induced injury. *J. Clin. Invest.* 122: 3955–3959
- Matsumoto S, Kusaka H, Murakami N, Hashizume Y, Okazaki H & Hirano A (1992) Basophilic inclusions in sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis: an immunocytochemical and ultrastructural study. *Acta Neuropathol.* 83: 579–583
- McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ & Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease (2001) Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch. Neurol.* 58: 1803–1809
- Mendez MF & Shapira JS (2011) Loss of emotional insight in behavioral variant frontotemporal dementia or 'frontal anosodiaphoria'. *Conscious. Cogn.* 20: 1690–1696
- Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A & Licht E (2007) Preliminary Findings: Behavioral Worsening on Donepezil in Patients With Frontotemporal Dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 15: 84–87
- Mesulam M, Wieneke C, Rogalski E, Cobia D, Thompson C & Weintraub S (2009)

- Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Arch. Neurol.* 66: 1545–1551
- Mesulam MM (1982) Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann. Neurol.* 11: 592–598
- Mesulam MM, Grossman M, Hillis A, Kertesz A & Weintraub S (2003) The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia. *Ann. Neurol.* 54: S11–S14
- Minami SS, Min S-W, Krabbe G, Wang C, Zhou Y, Asgarov R, Li Y, Martens LH, Elia LP, Ward ME, Mucke L, Farese R V & Gan L (2014) Progranulin protects against amyloid  $\beta$  deposition and toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Nat. Med.* 20: 1157–1164
- Mizutani T, Sakamaki S, Tsuchiya N, Kamei S, Kohzu H, Horiuchi R, Ida M, Shiozawa R & Takasu T (1992) Amyotrophic lateral sclerosis with ophthalmoplegia and multisystem degeneration in patients on long-term use of respirators. *Acta Neuropathol.* 84: 372–377
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Griggio S & Bava A Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. *Am. J. Alzheimers. Dis. Other Demen.* 18: 205–214
- Mori K, Arzberger T, Grässer F a, Gijssels I, May S, Rentzsch K, Weng S-M, Schludi MH, van der Zee J, Cruts M, Van Broeckhoven C, Kremmer E, Kretzschmar H a, Haass C & Edbauer D (2013a) Bidirectional transcripts of the expanded C9orf72 hexanucleotide repeat are translated into aggregating dipeptide repeat proteins. *Acta Neuropathol.* 126: 881–893
- Mori K, Weng S-M, Arzberger T, May S, Rentzsch K, Kremmer E, Schmid B, Kretzschmar HA, Cruts M, Van Broeckhoven C, Haass C & Edbauer D (2013b) The C9orf72 GGGGCC Repeat Is Translated into Aggregating Dipeptide-Repeat Proteins in FTL/ALS. *Science (80-. ).* 339: 1335–1338
- Morita M, Al-Chalabi A, Andersen PM, Hosler B, Sapp P, Englund E, Mitchell JE, Habgood JJ, de Belleruche J, Xi J, Jongjaroenprasert W, Horvitz HR, Gunnarsson L-G & Brown RH (2006) A locus on chromosome 9p confers susceptibility to ALS and frontotemporal dementia. *Neurology* 66: 839–844
- Moselhy HF, Georgiou G & Kahn A (2001) Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol* 36: 357–368
- Van Mossevelde S, van der Zee J, Gijssels I, Engelborghs S, Sieben A, Van Langenhove T, De Bleecker J, Baets J, Vandenbulcke M, Van Laere K, Ceysens S, Van den Broeck M, Peeters K, Mattheijssens M, Cras P, Vandenberghe R, De Jonghe P,

- Martin J-J, De Deyn PP, Cruts M, et al (2016) Clinical features of TBK1 carriers compared with C9orf72, GRN and non-mutation carriers in a Belgian cohort. *Brain* 139: 452–467
- Munoz-Garcia D & Ludwin SK (1984) Classic and generalized variants of Pick's disease: A clinicopathological, ultrastructural, and immunocytochemical comparative study. *Ann. Neurol.* 16: 467–480
- Munoz DG, Neumann M, Kusaka H, Yokota O, Ishihara K, Terada S, Kuroda S & Mackenzie IR (2009) FUS pathology in basophilic inclusion body disease. *Acta Neuropathol.* 118: 617–627
- Nakashima-Yasuda H, Uryu K, Robinson J, Xie SX, Hurtig H, Duda JE, Arnold SE, Siderowf A, Grossman M, Leverenz JB, Woltjer R, Lopez OL, Hamilton R, Tsuang DW, Galasko D, Masliah E, Kaye J, Clark CM, Montine TJ, Lee VM-Y, et al (2007) Co-morbidity of TDP-43 proteinopathy in Lewy body related diseases. *Acta Neuropathol.* 114: 221–229
- Neary D, Snowden JS, Bowen DM, Sims NR, Mann DM, Yates PO & Davison N (1986) Cerebral biopsy in the investigation of presenile dementia due to cerebral atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 49: 157–162
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J & Benson DF (1998) Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51: 1546–1554
- Neary D, Snowden JS, Mann DM, Northen B, Goulding PJ & Macdermott N (1990) Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 53: 23–32
- Nelson JS & Prensley AL (1972) Sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis. A clinicopathological study of a case with neuronal cytoplasmic inclusions containing RNA. *Arch. Neurol.* 27: 300–306
- Nestor PJ (2012) Reversal of abnormal eating and drinking behaviour in a frontotemporal lobar degeneration patient using low-dose topiramate: Table 1. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83: 349–350
- Neumann M, Bentmann E, Dormann D, Jawaid A, DeJesus-Hernandez M, Ansorge O, Roeber S, Kretschmar HA, Munoz DG, Kusaka H, Yokota O, Ang LC, Bilbao J, Rademakers R, Haass C & Mackenzie IR (2011) FET proteins TAF15 and EWS are selective markers that distinguish FTLD with FUS pathology from amyotrophic lateral sclerosis with FUS mutations. *Brain* 134: 2595–2609
- Neumann M, Kwong LK, Lee EB, Kremmer E, Flatley A, Xu Y, Forman MS, Troost D,

- Kretzschmar HA, Trojanowski JQ & Lee VM-Y (2009a) Phosphorylation of S409/410 of TDP-43 is a consistent feature in all sporadic and familial forms of TDP-43 proteinopathies. *Acta Neuropathol.* 117: 137–149
- Neumann M, Rademakers R, Roeber S, Baker M, Kretzschmar HA & Mackenzie IR (2009b) A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain* 132: 2922–2931
- Neumann M, Roeber S, Kretzschmar HA, Rademakers R, Baker M & Mackenzie IR (2009c) Abundant FUS-immunoreactive pathology in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Acta Neuropathol.* 118: 605–616
- Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar HA, Trojanowski JQ & Lee VM (2006) Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314: 130–133
- Neumann M, Valori CF, Ansorge O, Kretzschmar HA, Munoz DG, Kusaka H, Yokota O, Ishihara K, Ang LC, Bilbao JM & Mackenzie IR (2012) Transportin 1 accumulates specifically with FET proteins but no other transportin cargos in FTL-D-FUS and is absent in FUS inclusions in ALS with FUS mutations. *Acta Neuropathol.* 124: 705–716
- Niu C, Zhang J, Gao F, Yang L, Jia M, Zhu H & Gong W (2012) FUS-NLS/Transportin 1 complex structure provides insights into the nuclear targeting mechanism of FUS and the implications in ALS. *PLoS One* 7: e47056
- Noto Y-I, Shibuya K, Sato Y, Kanai K, Misawa S, Sawai S, Mori M, Uchiyama T, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Kasai T, Tokuda T, Nakagawa M & Kuwabara S (2011) Elevated CSF TDP-43 levels in amyotrophic lateral sclerosis: Specificity, sensitivity, and a possible prognostic value. *Amyotroph. Lateral Scler.* 12: 140–143
- Oda M, Akagawa N, Tabuchi Y & Tanabe H (1978) A sporadic juvenile case of the amyotrophic lateral sclerosis with neuronal intracytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol.* 44: 211–216
- Oeckl P, Steinacker P, von Arnim CAF, Straub S, Nagl M, Feneberg E, Weishaupt JH, Ludolph AC & Otto M (2014) Intact Protein Analysis of Ubiquitin in Cerebrospinal Fluid by Multiple Reaction Monitoring Reveals Differences in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *J. Proteome Res.* 13: 4518–4525
- Oeckl P, Steinacker P, Feneberg E & Otto M (2016) Neurochemical biomarkers in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration: An update. *J. Neurochem.*: 1–9
- Ogar J, Slama H, Dronkers N, Amici S & Luisa Gorno-Tempini M (2005) Apraxia of Speech:

- An overview. *Neurocase* 11: 427–432
- Ogar JM, Dronkers NF, Brambati SM, Miller BL & Gorno-Tempini ML (2007) Progressive Nonfluent Aphasia and Its Characteristic Motor Speech Deficits. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 21: S23–S30
- Olsson B, Constantinescu R, Holmberg B, Andreasen N, Blennow K & Zetterberg H (2013) The glial marker YKL-40 is decreased in synucleinopathies. *Mov. Disord.* 28: 1882–1885
- Onari K & Spatz H (1926) Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickschen umschriebenen Großhirnrindenatrophie (picksche Krankheit). *Z. Ges. Neurol Psychiat.* 101: 470–511
- Ou SH, Wu F, Harrich D, García-Martínez LF & Gaynor RB (1995) Cloning and characterization of a novel cellular protein, TDP-43, that binds to human immunodeficiency virus type 1 TAR DNA sequence motifs. *J. Virol.* 69: 3584–3596
- Panagopoulos I, Mencinger M, Dietrich CU, Bjerkehagen B, Saeter G, Mertens F, Mandahl N & Heim S (1999) Fusion of the RBP56 and CHN genes in extraskeletal myxoid chondrosarcomas with translocation t(9;17)(q22;q11). *Oncogene* 18: 7594–7598
- Park HK & Chung SJ (2013) New Perspective on Parkinsonism in Frontotemporal Lobar Degeneration. *J. Mov. Disord.* 6: 1–8
- Perneczky R, Tsolakidou A, Arnold A, Diehl-Schmid J, Grimmer T, Forstl H, Kurz A & Alexopoulos P (2011) CSF soluble amyloid precursor proteins in the diagnosis of incipient Alzheimer disease. *Neurology* 77: 35–38
- Petkau TL, Neal SJ, Orban PC, MacDonald JL, Hill AM, Lu G, Feldman HH, Mackenzie IRA & Leavitt BR (2010) Progranulin expression in the developing and adult murine brain. *J. Comp. Neurol.* 518: 3931–3947
- Philips T, De Muynck L, Nguyen Thi Thu H, Weynants B, Vanacker P, Dhondt J, Slegers K, Schelhaas HJ, Verbeek M, Vandenberghe R, Sciot R, Van Broeckhoven C, Lambrechts D, Van Leuven F, Van Den Bosch L, Robberecht W & Van Damme P (2010) Microglial Upregulation of Progranulin as a Marker of Motor Neuron Degeneration. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 69: 1191–1200
- Pick A (1892) Über die Beziehungen der Senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager medizinische Wochenschrift* 17: 165–167
- Pick A (1898) Studien zur Lehre vom Sprachverständnis. In: Pick A: Beiträge zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Centralnervensystems Berlin: Karger
- Pick A (1901) Senile Hirnatrophie als Grundlage für Herderscheinungen. *Wien. Klin. Wochenschr.* 14: 403–404
- Pick A (1904) Zur Symptomatologie der linksseitigen Schläfenlappenatrophie.

- Monatsschr. Psychiatr. Neurol.* 16: 378–388
- Pick A (1906) Über einen weiteren Symptomenkomplex im Rahmen der Dementia senilis, bedingt durch umschriebene stärkere Hirnatrophie (gemischte Apraxie). *Monatsschr. Psychiatr. Neurol.* 19: 97–108
- Piguat O, Halliday GM, Reid WGJ, Casey B, Carman R, Huang Y, Xuereb JH, Hodges JR & Kril JJ (2011) Clinical phenotypes in autopsy-confirmed Pick disease. *Neurology* 76: 253–259
- Piguat O, Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM & Hodges JR (2009) Sensitivity of current criteria for the diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 72: 732–737
- Pijnenburg YAL, Sampson EL, Harvey RJ, Fox NC & Rossor MN (2003) Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 18: 67–72
- Pijnenburg YAL, Verwey NA, van der Flier WM, Scheltens P & Teunissen CE (2015) Discriminative and prognostic potential of cerebrospinal fluid phosphoTau/tau ratio and neurofilaments for frontotemporal dementia subtypes. *Alzheimer's Dement. Diagnosis, Assess. Dis. Monit.* 1: 505–512
- Poetter CE & Stewart JT (2012) Treatment of Indiscriminate, Inappropriate Sexual Behavior in Frontotemporal Dementia With Carbamazepine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 32: 137–138
- Polydoro M, de Calignon A, Suarez-Calvet M, Sanchez L, Kay KR, Nicholls SB, Roe a. D, Pitstick R, Carlson G a., Gomez-Isla T, Spires-Jones TL & Hyman BT (2013) Reversal of Neurofibrillary Tangles and Tau-Associated Phenotype in the rTgTauEC Model of Early Alzheimer's Disease. *J. Neurosci.* 33: 13300–13311
- Pottier C, Bieniek KF, Finch N, van de Vorst M, Baker M, Perkersen R, Brown P, Ravenscroft T, van Blitterswijk M, Nicholson AM, DeTure M, Knopman DS, Josephs KA, Parisi JE, Petersen RC, Boylan KB, Boeve BF, Graff-Radford NR, Veltman JA, Gilissen C, et al (2015) Whole-genome sequencing reveals important role for TBK1 and OPTN mutations in frontotemporal lobar degeneration without motor neuron disease. *Acta Neuropathol.* 130: 77–92
- Procter AW, Qurne M & Francis PT (1999) Neurochemical features of frontotemporal dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 10 Suppl 1: 80–84
- Rabbitts TH, Forster A, Larson R & Nathan P (1993) Fusion of the dominant negative transcription regulator CHOP with a novel gene FUS by translocation t(12;16) in malignant liposarcoma. *Nat. Genet.* 4: 175–180
- Rabinovici GD & Miller BL (2010) Frontotemporal Lobar Degeneration. *CNS Drugs* 24:

375–398

- Rademakers R, Cruts M, Dermaut B, Sleegers K, Rosso SM, Van den Broeck M, Backhovens H, van Swieten J, van Duijn CM & Van Broeckhoven C (2002) Tau negative frontal lobe dementia at 17q21: significant finemapping of the candidate region to a 4.8 cM interval. *Mol. Psychiatry* 7: 1064–1074
- Rappsilber J, Friesen WJ, Paushkin S, Dreyfuss G & Mann M (2003) Detection of arginine dimethylated peptides by parallel precursor ion scanning mass spectrometry in positive ion mode. *Anal. Chem.* 75: 3107–3114
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EGP, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini M-L, Rosen H, Prioleau-Latham CE, et al (2011) Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134: 2456–2477
- Ratti A & Buratti E (2016) Physiological functions and pathobiology of TDP-43 and FUS/TLS proteins. *J. Neurochem.* 138: 95–111
- Ravenscroft TA, Baker MC, Rutherford NJ, Neumann M, Mackenzie IR, Josephs KA, Boeve BF, Petersen R, Halliday GM, Kril J, van Swieten JC, Seeley WW, Dickson DW & Rademakers R (2013) Mutations in protein N-arginine methyltransferases are not the cause of FTL-D-FUS. *Neurobiol. Aging* 34: 2235.e11-2235.e13
- Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, van Swieten JC, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes AM, Kaganovich A, Scholz SW, Duckworth J, Ding J, Harmer DW, Hernandez DG, et al (2011) A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. *Neuron* 72: 257–268
- Richter H (1918) Ein besondere Art von StirnHirnschwund mit Verblödung. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 38: 127–160
- Roeber S, Mackenzie IRA, Kretzschmar HA & Neumann M (2008) TDP-43-negative FTL-D-U is a significant new clinico-pathological subtype of FTL-D. *Acta Neuropathol.* 116: 147–157
- Rohrer JD, Crutch SJ, Warrington EK & Warren JD (2010a) Progranulin-associated primary progressive aphasia: A distinct phenotype? *Neuropsychologia* 48: 288–297
- Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovцова J, Uphill J, Reiman D, Beck J, Isaacs AM, Authier A, Ferrari R, Fox NC, Mackenzie IRA, Warren JD, de Silva R, Holton J, Revesz T, Hardy J, Mead S & Rossor MN (2009a) The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 73: 1451–1456
- Rohrer JD, Lashley T, Schott JM, Warren JE, Mead S, Isaacs AM, Beck J, Hardy J, de Silva



- R, Warrington E, Troakes C, Al-Sarraj S, King A, Borroni B, Clarkson MJ, Ourselin S, Holton JL, Fox NC, Revesz T, Rossor MN, et al (2011) Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 134: 2565–2581
- Rohrer JD, Nicholas JM, Cash DM, van Swieten J, Dopfer E, Jiskoot L, van Minkelen R, Rombouts S a, Cardoso MJ, Clegg S, Espak M, Mead S, Thomas DL, De Vita E, Masellis M, Black SE, Freedman M, Keren R, MacIntosh BJ, Rogaeva E, et al (2015) Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *Lancet Neurol.* 14: 253–262
- Rohrer JD, Rossor MN & Warren JD (2010b) Syndromes of nonfluent primary progressive aphasia: A clinical and neurolinguistic analysis. *Neurology* 75: 603–610
- Rohrer JD, Warren JD, Modat M, Ridgway GR, Douiri A, Rossor MN, Ourselin S & Fox NC (2009b) Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 72: 1562–1569
- Salza R, Oudart J-B, Ramont L, Maquart F-X, Bakchine S, Thoannès H & Ricard-Blum S (2015) Endostatin level in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers. Dis.* 44: 1253–1261
- Sam M, Gutmann L, Schochet SS & Doshi H (1991) Pick's disease: a case clinically resembling amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 41: 1831–1833
- Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, Chou TT, Micsenyi M, Truax A, Bruce J, Grossman M, Trojanowski JQ & Lee VM-Y (2006) Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *Am. J. Pathol.* 169: 1343–52
- SantaCruz KS, Rottunda SJ, Meints JP, Bearer EL, Bigio EH & McCarten JR (2015) A Case of Globular Glial Tauopathy Presenting Clinically as Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 29: 82–84
- Sasaki S, Toi S, Shirata A, Yamane K, Sakuma H & Iwata M (2001) Immunohistochemical and ultrastructural study of basophilic inclusions in adult-onset motor neuron disease. *Acta Neuropathol.* 102: 200–206
- Scherling CS, Hall T, Berisha F, Klepac K, Karydas A, Coppola G, Kramer JH, Rabinovici G, Ahljianian M, Miller BL, Seeley W, Grinberg LT, Rosen H, Meredith J & Boxer AL (2014) Cerebrospinal fluid neurofilament concentration reflects disease severity in frontotemporal degeneration. *Ann. Neurol.* 75: 116–126
- Schneider C (1927) Über Picksche Krankheit. *Monatsschr. Psychiatr. Neurol.* 65: 230–

275

- Schneider C (1929) Weitere Beiträge zur Lehre von der Pickschen Krankheit. *Zeitschrift für die gesamte Neurol. und Psychiatr.* 120: 340–384
- Seeley WW, Bauer AM, Miller BL, Gorno-Tempini ML, Kramer JH, Weiner M & Rosen HJ (2005) The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology* 64: 1384–1390
- Sha S, Hou C, Viskontas I V & Miller BL (2006) Are frontotemporal lobar degeneration, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration distinct diseases? *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2: 658–665
- Shinagawa S, Tsuno N & Nakayama K (2013) Managing abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration patients with topiramate. *Psychogeriatrics* 13: 58–61
- Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin J-J, Boon P, Cras P, De Deyn P-P, Santens P, Van Broeckhoven C & Cruts M (2012) The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* 124: 353–372
- Simon-Sanchez J, Dopper EGP, Cohn-Hokke PE, Hukema RK, Nicolaou N, Seelaar H, de Graaf JRA, de Koning I, van Schoor NM, Deeg DJH, Smits M, Raaphorst J, van den Berg LH, Schelhaas HJ, De Die-Smulders CEM, Majoor-Krakauer D, Rozemuller AJM, Willemsen R, Pijnenburg YAL, Heutink P, et al (2012) The clinical and pathological phenotype of C9ORF72 hexanucleotide repeat expansions. *Brain* 135: 723–735
- Singam C, Walterfang M, Mocellin R, Evans A & Velakoulis D Topiramate for Abnormal Eating Behaviour in Frontotemporal Dementia. *Behav. Neurol.* 27: 285–286
- Siuda J, Fujioka S & Wszolek ZK (2014) Parkinsonian syndrome in familial frontotemporal dementia. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20: 957–964
- Sjögren H, Meis-Kindblom J, Kindblom LG, Aman P & Stenman G (1999) Fusion of the EWS-related gene TAF2N to TEC in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Cancer Res.* 59: 5064–5067
- Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, Chakrabarti L, Lloyd SL, Hummerich H, Nielsen JE, Hodges JR, Spillantini MG, Thusgaard T, Brandner S, Brun A, Rossor MN, Gade A, Johannsen P, Sørensen SA, Gydesen S, Fisher EM & Collinge J (2005) Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat. Genet.* 37: 806–808
- Skillback T, Farahmand B, Bartlett JW, Rosen C, Mattsson N, Nagga K, Kilander L, Religa D, Wimo A, Winblad B, Rosengren L, Schott JM, Blennow K, Eriksdotter M & Zetterberg H (2014) CSF neurofilament light differs in neurodegenerative diseases and predicts severity and survival. *Neurology* 83: 1945–1953

- Sleegers K, Brouwers N, Van Damme P, Engelborghs S, Gijssels I, van der Zee J, Peeters K, Mattheijssens M, Cruts M, Vandenberghe R, De Deyn PP, Robberecht W & Van Broeckhoven C (2009) Serum biomarker for progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration. *Ann. Neurol.* 65: 603–609
- Snowden JS (1989) Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behaviour* 2: 167–182
- Snowden JS, Adams J, Harris J, Thompson JC, Rollinson S, Richardson A, Jones M, Neary D, Mann DM & Pickering-Brown S (2015) Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 16: 497–505
- Snowden JS, Rollinson S, Lafon C, Harris J, Thompson J, Richardson AM, Jones M, Gerhard A, Neary D, Mann DMA & Pickering-Brown S (2012a) Psychosis, C9ORF72 and dementia with Lewy bodies: Table 1. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83: 1031–1032
- Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, Harris JM, Stopford CL, Richardson AMT, Jones M, Gerhard A, Davidson YS, Robinson A, Gibbons L, Hu Q, DuPlessis D, Neary D, Mann DMA & Pickering-Brown SM (2012b) Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain* 135: 693–708
- Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, Richardson AMT, Gerhard A, Neary D & Mann DMA (2011) The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain* 134: 2478–2492
- Sparks DL & Markesbery WR (1991) Altered serotonergic and cholinergic synaptic markers in Pick's disease. *Arch. Neurol.* 48: 796–799
- Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, Ackerley S, Durnall JC, Williams KL, Buratti E, Baralle F, de Belleruche J, Mitchell JD, Leigh PN, Al-Chalabi A, Miller CC, Nicholson G & Shaw CE (2008) TDP-43 Mutations in Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science* (80-. ). 319: 1668–1672
- Steinacker P, Fang L, Kuhle J, Petzold A, Tumani H, Ludolph AC, Otto M & Brettschneider J (2011) Soluble Beta-Amyloid Precursor Protein Is Related to Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One* 6: e23600
- Steinacker P, Feneberg E, Weishaupt J, Brettschneider J, Tumani H, Andersen PM, von Arnim CAF, Böhm S, Kassubek J, Kubisch C, Lulé D, Müller H, Mücke R, Pinkhardt E, Oeckl P, Rosenbohm A, Anderl-Straub S, Volk AE, Weydt P, Ludolph AC, et al (2015) Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study on 455 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*: jnnp-2015-311387

- Steinacker P, Hendrich C, Sperfeld AD, Jesse S, von Arnim C a F, Lehnert S, Pabst A, Uttner I, Tumani H, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Kretzschmar H a, Ludolph A, Neumann M & Otto M (2008) TDP-43 in cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* 65: 1481–1487
- Steketee RME, Meijboom R, Bron EE, Osse RJ, de Koning I, Jiskoot LC, Klein S, de Jong FJ, van der Lugt A, van Swieten JC & Smits M (2016) Structural and functional brain abnormalities place phenocopy frontotemporal dementia (FTD) in the FTD spectrum. *NeuroImage Clin.* 11: 595–605
- Strong MJ, Grace GM, Freedman M, Lomen-Hoerth C, Woolley S, Goldstein LH, Murphy J, Shoesmith C, Rosenfeld J, Leigh PN, Bruijn L, Ince P & Figlewicz D (2009) Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler.* 10: 131–146
- Suarez-Calvet M, Dols-Icardo O, Llado A, Sanchez-Valle R, Hernandez I, Amer G, Anton-Aguirre S, Alcolea D, Fortea J, Ferrer I, van der Zee J, Dillen L, Van Broeckhoven C, Molinuevo JL, Blesa R, Clarimon J & Lleó A (2014) 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* 85: 684–691
- Suárez-Calvet M, Neumann M, Arzberger T, Abou-Ajram C, Funk E, Hartmann H, Edbauer D, Kremmer E, Göbl C, Resch M, Bourgeois B, Madl T, Reber S, Jutzi D, Ruepp M-D, Mackenzie IRA, Ansorge O, Dormann D & Haass C (2016) Monomethylated and unmethylated FUS exhibit increased binding to Transportin and distinguish FTLD-FUS from ALS-FUS. *Acta Neuropathol.* 131: 587–604
- Süssmuth SD, Uttner I, Landwehrmeyer B, Pinkhardt EH, Brettschneider J, Petzold A, Kramer B, Schulz JB, Palm C, Otto M, Ludolph AC, Kassubek J & Tumani H (2010) Differential pattern of brain-specific CSF proteins tau and amyloid-beta in Parkinsonian syndromes. *Mov. Disord.* 25: 1284–1288
- Swartz JR, Miller BL, Lesser IM & Darby AL (1997) Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J. Clin. Psychiatry* 58: 212–216
- van Swieten J & Spillantini MG (2007) Hereditary Frontotemporal Dementia Caused by Tau Gene Mutations. *Brain Pathol.* 17: 63–73
- van Swieten JC & Heutink P (2008) Mutations in progranulin (GRN) within the spectrum of clinical and pathological phenotypes of frontotemporal dementia. *Lancet Neurol.* 7: 965–974
- Sylvestersen KB, Horn H, Jungmichel S, Jensen LJ & Nielsen ML (2014) Proteomic analysis of arginine methylation sites in human cells reveals dynamic regulation

- during transcriptional arrest. *Mol. Cell. Proteomics* 13: 2072–2088
- Tacik P, DeTure M, Lin W-L, Sanchez Contreras M, Wojtas A, Hinkle KM, Fujioka S, Baker MC, Walton RL, Carlomagno Y, Brown PH, Strongosky AJ, Kouri N, Murray ME, Petrucelli L, Josephs KA, Rademakers R, Ross OA, Wszolek ZK & Dickson DW (2015) A novel tau mutation, p.K317N, causes globular glial tauopathy. *Acta Neuropathol.* 130: 199–214
- Takeuchi R, Toyoshima Y, Tada M, Tanaka H, Shimizu H, Shiga A, Miura T, Aoki K, Aikawa A, Ishizawa S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A & Takahashi H (2016) Globular Glial Mixed Four Repeat Tau and TDP-43 Proteinopathy with Motor Neuron Disease and Frontotemporal Dementia. *Brain Pathol.* 26: 82–94
- Tan AY & Manley JL (2009) The TET Family of Proteins: Functions and Roles in Disease. *J. Mol. Cell Biol.* 1: 82–92
- Tang J, Frankel A, Cook RJ, Kim S, Paik WK, Williams KR, Clarke S & Herschman HR (2000) PRMT1 is the predominant type I protein arginine methyltransferase in mammalian cells. *J. Biol. Chem.* 275: 7723–7730
- Tang W, Huang Q, Wang Y, Wang Z-Y & Yao Y-Y (2014a) Assessment of CSF A $\beta$ 42 as an aid to discriminating Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment: A meta-analysis of 50 studies. *J. Neurol. Sci.* 345: 26–36
- Tang W, Huang Q, Yao YY, Wang Y, Wu Y Le & Wang ZY (2014b) Does CSF p-tau181 help to discriminate Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment? A meta-analysis of the literature. *J. Neural Transm.* 121: 1541–1553
- Thandapani P, O'Connor TR, Bailey TL & Richard S (2013) Defining the RGG/RG motif. *Mol. Cell* 50: 613–623
- Thibodeau MP & Miller BL (2012) 'Limits and current knowledge of Pick's disease: its differential diagnosis' A translation of the 1957 Delay, Brion, Escourolle article. *Neurocase* 19: 417–423
- Thompson SA, Patterson K & Hodges JR (2003) Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology* 61: 1196–1203
- Tradewell ML, Yu Z, Tibshirani M, Boulanger MC, Durham HD & Richard S (2012) Arginine methylation by PRMT1 regulates nuclear-cytoplasmic localization and toxicity of FUS/TLS harbouring ALS-linked mutations. *Hum. Mol. Genet.* 21: 136–149
- Troakes C, Hortobágyi T, Vance C, Al-Sarraj S, Rogelj B & Shaw CE (2013) Transportin 1 colocalization with Fused in Sarcoma (FUS) inclusions is not characteristic for amyotrophic lateral sclerosis-FUS confirming disrupted nuclear import of mutant FUS and distinguishing it from frontotemporal lobar degeneration with FUS inclusions. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 39: 553–561

- Tsai RM & Boxer AL (2016) Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. *J. Neurochem.* 138: 211–221
- Tsuchiya K, Ishizu H, Nakano I, Kita Y, Sawabe M, Haga C, Kuyama K, Nishinaka T, Oyanagi K, Ikeda K & Kuroda S (2001) Distribution of basal ganglia lesions in generalized variant of Pick's disease: a clinicopathological study of four autopsy cases. *Acta Neuropathol.* 102: 441–448
- Uryu K, Nakashima-Yasuda H, Forman MS, Kwong LK, Clark CM, Grossman M, Miller BL, Kretzschmar HA, Lee VM-Y, Trojanowski JQ & Neumann M (2008) Concomitant TAR-DNA-Binding Protein 43 Pathology Is Present in Alzheimer Disease and Corticobasal Degeneration but Not in Other Tauopathies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 67: 555–564
- Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J, Hu X, Smith B, Ruddy D, Wright P, Ganesalingam J, Williams KL, Tripathi V, Al-Saraj S, Al-Chalabi A, Leigh PN, Blair IP, Nicholson G, de Belleruche J, Gallo JM, et al (2009) Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 323: 1208–1211
- Vance C, Scotter EL, Nishimura AL, Troakes C, Mitchell JC, Kathe C, Urwin H, Manser C, Miller CC, Hortobágyi T, Dragunow M, Rogelj B & Shaw CE (2013) ALS mutant FUS disrupts nuclear localization and sequesters wild-type FUS within cytoplasmic stress granules. *Hum. Mol. Genet.* 22: 2676–2688
- Wagshal D, Sankaranarayanan S, Guss V, Hall T, Berisha F, Lobach I, Karydas A, Voltarelli L, Scherling C, Heuer H, Tartaglia MC, Miller Z, Coppola G, Ahlijanian M, Soares H, Kramer JH, Rabinovici GD, Rosen HJ, Miller BL, Meredith J, et al (2015) Divergent CSF alterations in two common tauopathies: Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86: 244–250
- Watts GDJ, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, Darvish D, Pestronk A, Whyte MP & Kimonis VE (2004) Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat. Genet.* 36: 377–381
- Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY & Kirschner MW (1975) A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 72: 1858–1862
- Weydt P, Oeckl P, Huss A, Müller K, Volk AE, Kuhle J, Knehr A, Andersen PM, Prudlo J, Steinacker P, Weishaupt JH, Ludolph AC & Otto M (2016) Neurofilament levels as biomarkers in asymptomatic and symptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 79: 152–158
- Woollacott IOC & Rohrer JD (2016) The clinical spectrum of sporadic and familial forms of

- frontotemporal dementia. *J. Neurochem.* 138: 6–31
- Woulfe J, Gray D a & Mackenzie IRA (2010) FUS-Immunoreactive Intranuclear Inclusions in Neurodegenerative Disease. *Brain Pathol.* 20: 589–597
- Yang Y & Bedford MT (2013) Protein arginine methyltransferases and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 13: 37–50
- Yin F, Banerjee R, Thomas B, Zhou P, Qian L, Jia T, Ma X, Ma Y, Iadecola C, Beal MF, Nathan C & Ding A (2009) Exaggerated inflammation, impaired host defense, and neuropathology in progranulin-deficient mice. *J. Exp. Med.* 207: 117–128
- Yin F, Dumont M, Banerjee R, Ma Y, Li H, Lin MT, Beal MF, Nathan C, Thomas B & Ding A (2010) Behavioral deficits and progressive neuropathology in progranulin-deficient mice: a mouse model of frontotemporal dementia. *FASEB J.* 24: 4639–4647
- Yokoo H, Oyama T, Hirato J, Sasaki A & Nakazato Y (1994) A case of Pick's disease with unusual neuronal inclusions. *Acta Neuropathol.* 88: 267–272
- Yokoseki A, Shiga A, Tan C-F, Tagawa A, Kaneko H, Koyama A, Eguchi H, Tsujino A, Ikeuchi T, Kakita A, Okamoto K, Nishizawa M, Takahashi H & Onodera O (2008) TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 63: 538–542
- Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Kuroda S & Akiyama H (2008) Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropathol.* 115: 561–575
- Zhang ZC & Chook YM (2012) Structural and energetic basis of ALS-causing mutations in the atypical proline-tyrosine nuclear localization signal of the Fused in Sarcoma protein (FUS). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109: 12017–12021
- Zhukareva V, Mann D, Pickering-Brown S, Uryu K, Shuck T, Shah K, Grossman M, Miller BL, Hulette CM, Feinstein SC, Trojanowski JQ & Lee VM-Y (2002) Sporadic Pick's disease: A tauopathy characterized by a spectrum of pathological ? isoforms in gray and white matter. *Ann. Neurol.* 51: 730–739
- Zu T, Gibbens B, Doty NS, Gomes-Pereira M, Huguet A, Stone MD, Margolis J, Peterson M, Markowski TW, Ingram MAC, Nan Z, Forster C, Low WC, Schoser B, Somia N V., Clark HB, Schmechel S, Bitterman PB, Gourdon G, Swanson MS, et al (2011) Non-ATG-initiated translation directed by microsatellite expansions. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108: 260–265
- Zurita-Lopez CI, Sandberg T, Kelly R & Clarke SG (2012) Human protein arginine methyltransferase 7 (PRMT7) is a type III enzyme forming  $\omega$ -NG-monomethylated arginine residues. *J. Biol. Chem.* 287: 7859–7870

# ANNEX

## **Capítol 1: TAU PHOSPHORYLATION AND AGGREGATION AS A THERAPEUTIC TARGET IN TAUOPATHIES.**

---

- Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. TAU PHOSPHORYLATION AND AGGREGATION AS A THERAPEUTIC TARGET IN TAUOPATHIES. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727-





(article)

Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. Tau phosphorylation and aggregation as a therapeutic target in tauopathies. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727-

(article)

Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. Tau phosphorylation and aggregation as a therapeutic target in tauopathies. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727

(article)

Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. Tau phosphorylation and aggregation as a therapeutic target in tauopathies. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727

(article)

Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. Tau phosphorylation and aggregation as a therapeutic target in tauopathies. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727

(article)

Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. Tau phosphorylation and aggregation as a therapeutic target in tauopathies. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727

(article)

Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. Tau phosphorylation and aggregation as a therapeutic target in tauopathies. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727

(article)

Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. Tau phosphorylation and aggregation as a therapeutic target in tauopathies. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727



(article)

Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. Tau phosphorylation and aggregation as a therapeutic target in tauopathies. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727

(article)

Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. Tau phosphorylation and aggregation as a therapeutic target in tauopathies. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727

(article)

Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. Tau phosphorylation and aggregation as a therapeutic target in tauopathies. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727

(article)

Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. Tau phosphorylation and aggregation as a therapeutic target in tauopathies. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727

(article)

Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. Tau phosphorylation and aggregation as a therapeutic target in tauopathies. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727

(article)

Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. Tau phosphorylation and aggregation as a therapeutic target in tauopathies. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727

(article)

Badiola N, **Suárez-Calvet M**, Lleó A. Tau phosphorylation and aggregation as a therapeutic target in tauopathies. **CNS Neurol Disord Drug Targets** 2010; 9:727





