

Firma geneticomolecular del espectro de la demencia frontotemporal-esclerosis lateral amiotrófica

Silvia Gil-Navarro

Resumen

La degeneración lobar frontotemporal es extremadamente heterogénea en sus manifestaciones clínicas, sustrato neuropatológico y origen genético, por lo que los biomarcadores son fundamentales para caracterizarla *in vivo*. Un 15% de los pacientes con demencia frontotemporal (DFT) desarrollan una esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Ambas entidades comparten un mismo sustrato geneticomolecular y se consideran dos extremos de un mismo *continuum*. La DFT-ELA se caracteriza por depósitos de la proteína TDP43. Su principal causa genética es la expansión del gen *C9orf72*, que explica casi el 90% de los casos familiares. Para conseguir terapias modificadoras de la enfermedad exitosas es preciso que los ensayos clínicos incorporen biomarcadores que ayuden a un adecuado diagnóstico diferencial *in vivo* y permitan una buena selección y estratificación de los pacientes con una proteinopatía concreta.

Palabras clave: DFT. ELA. TDP43. *C9orf72*. Biomarcadores.

Abstract

Frontotemporal lobar degeneration is extremely heterogeneous in its clinical manifestations, neuropathological hallmarks and genetics. For this reason, the use of biological markers is essential for an adequate in vivo characterization. Up to 15% of patients with frontotemporal dementia (FTD) develop amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Due to the fact that both entities share the same genetic-molecular substrate, they are currently considered as two extremes of the same biological continuum. FTD-ALS is characterized by the presence of TDP43 neuronal inclusions. Its most common genetic cause is the abnormal expansion of C9orf72 gene. This mutation accounts for almost 90% of familiar cases of FTD-ALS. In order to achieve successful disease-modifying therapies, biomarkers play an important role in clinical trials in supporting an accurate in vivo differential diagnosis and allowing a good selection and stratification of patients with the targeted pathology.

Key words: FTD. ALS. TDP43. *C9orf72*. Biomarkers.

INTRODUCCIÓN

La variabilidad clínica de la degeneración lobar frontotemporal (DLFT) es un reflejo de su amplia disparidad geneticomolecular. Aunque la identificación de mutaciones en determinados genes nos ha permitido conocer sustratos moleculares específicos, su tipificación biológica todavía es un enigma sin resolver. El actual reto en investigación es el desarrollo de marcadores (bioquímicos, de neuroimagen y genéticos) que informen *in vivo*

del sustrato histopatológico de cada fenotipo clínico y que nos ayuden al diagnóstico diferencial. Este es el primer paso para una adecuada selección de candidatos en los ensayos clínicos con terapias modificadoras de la enfermedad, y para lograr dianas terapéuticas exitosas dirigidas contra proteínas específicas. La identificación de biomarcadores que apoyen un diagnóstico molecular *in vivo* también es crucial para monitorizar la progresión de la patología y las repuestas a fármacos.

LAS MÚLTIPLES CARAS DEL ESPECTRO MOLECULAR Y CLÍNICO DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

La demencia frontotemporal (DFT) es, tras la enfermedad de Alzheimer (EA), la segunda causa de demencia de inicio precoz¹. Aunque la edad de presentación es variable, la mayoría de los casos debutan entre los 50-60 años. En población mayor de 65 años, la DFT representa la cuarta causa de demencia². Se trata de una entidad secundaria al depósito de proteínas mal plegadas en neuronas y células gliales. Un 25-50% de los casos presenta antecedentes familiares (con un patrón mayoritario de herencia autosómico dominante), considerándose esporádicos el resto de casos. Los principales genes causantes de DFT son los que codifican para la proteína tau asociada a microtúbulos (*MAPT*) y progranulina (*GRN*) (explican el 5-20% de la DFT familiar respectivamente) y la expansión del hexanucleótido G4C2 en una región no codificante del cromosoma 9 (*C9orf72*) (25% de casos familiares de DFT)³. La edad de presentación es más precoz en los casos genéticos que en los esporádicos, si bien cada mutación presenta un amplio rango de variabilidad.

Antes de continuar, merece la pena hacer una distinción conceptual entre DFT y el término DLFT.

La DLFT hace referencia al sustrato genético-molecular del síndrome clínico. Orienta el diagnóstico neuropatológico, caracterizado por neurodegeneración en el córtex frontotemporal y en sus conexiones subcorticales. En los últimos 30 años, los avances en la genética y neuropatología molecular han condicionado la aparición de sucesivas y cada vez más actualizadas clasificaciones diagnósticas de la DLFT según el subtipo de inclusiones celulares identificadas⁴. Actualmente, se reconocen tres grandes grupos moleculares (Fig. 1):

1. La DLFT con inclusiones de la proteína tau asociada al microtúbulo (DLFT-tau) se relaciona genéticamente con *MAPT*. Supone casi la mitad de los casos y se subdivide en tres categorías en función de la inmunorreactividad predominante en las isoformas de tau de 3 repeticiones (3R) o 4 (4R).
2. La DLFT con inclusiones de la proteína fijadora del ADN TAR 43 (DLFT-TDP) es la más variable genéticamente. Aunque predominan los casos de *GRN* y *C9orf72*, también se han descritos mutaciones en el gen de la proteína que contiene valosina (*Valosin Containing Protein*, *VCP*), gen que codifica a la proteína p62 de unión a la ubiquitina o sequestrasoma-1 (*SQSTM1*), *TARDBP* (*TAR DNA Binding Protein*) y *TBK1* (*TANK-Binding Kinase 1*). Presenta, a su vez, cuatro subtipos histológi-

cos (A-D) que suponen el 40% de los casos de DLFT. Algunos de estos subtipos están vinculados a genes concretos: el subtipo A a *GRN*, el subtipo B a *C9orf72* y el subtipo D a *VCP*. Recientemente se ha descrito un nuevo subtipo E vinculado a casos de DLFT rápidamente progresiva⁵.

3. La DLFT con inclusiones de diversas proteínas de la familia FET (DLFT-FET): proteína fusionada en el sarcoma (*Fused in Sarcoma*, *FUS*), proteína del sarcoma de Ewing y la proteína TAF15 (*TATA-binding protein-associated factor 15*). Suponen el 5-10% restante de los casos.

El resto de DLFT sin evidencia de estos tres subtipos moleculares se clasifica como DLFT-otros.

El término DFT hace referencia al diagnóstico clínico. Es un síndrome con fenotipos diversos, frecuentemente solapados, caracterizados por cambios en la conducta, afecto, funciones ejecutivas y lenguaje. Se reconocen tres grandes fenotipos: una forma conductual-disejecutiva (variante conductual de la DFT o DFTvc) y dos variantes de afasias primarias progresivas (APP): la variante no fluente (APPvnf) y la demencia semántica (APPds)^{6,7}. A estos fenotipos se pueden añadir signos motores sugestivos de parkinsonismos atípicos (síndrome corticobasal [SCB] y síndrome de parálisis supranuclear progresiva [SPSP]) y de enfermedad de motoneurona (MN) como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)⁸. A pesar de las aparentes diferencias clínicas entre ellos, todos comparten similitudes moleculares. De hecho, es la patología molecular responsable del depósito proteico celular (así como la progresión de la neurodegeneración en las diferentes redes neuronales conforme la enfermedad evoluciona) la que condiciona el solapamiento clínico y la gran heterogeneidad de la DFT. Adicionalmente, la complejidad clínica del espectro DFT se debe también a la evidencia de copatología de EA en series neuropatológicas. A nivel genético, algunos estudios han relacionado la DLFT con la proteína precursora del amiloide (PPA), una de las principales proteínas patogénicas de la EA⁹.

Los tres principales fenotipos de DFT llevan emparejados diferentes patrones radiológicos (tanto estructurales como funcionales) que muestran una afectación más o menos simétrica o lateralizada de los lóbulos frontales y/o temporales. Los patrones de atrofia cerebral en resonancia magnética (RM) cerebral y de hipoperfusión o hipometabolismo en SPECT/PET-FDG (tomografía computarizada por emisión de fotón único/tomografía por emisión de positrones- fluorodesoxiglucosa) son de gran utilidad en el diagnóstico diferencial y se consideran biomarcadores de apoyo del diagnóstico clínico en las clasificaciones diagnósticas actuales^{6,7}. Además,

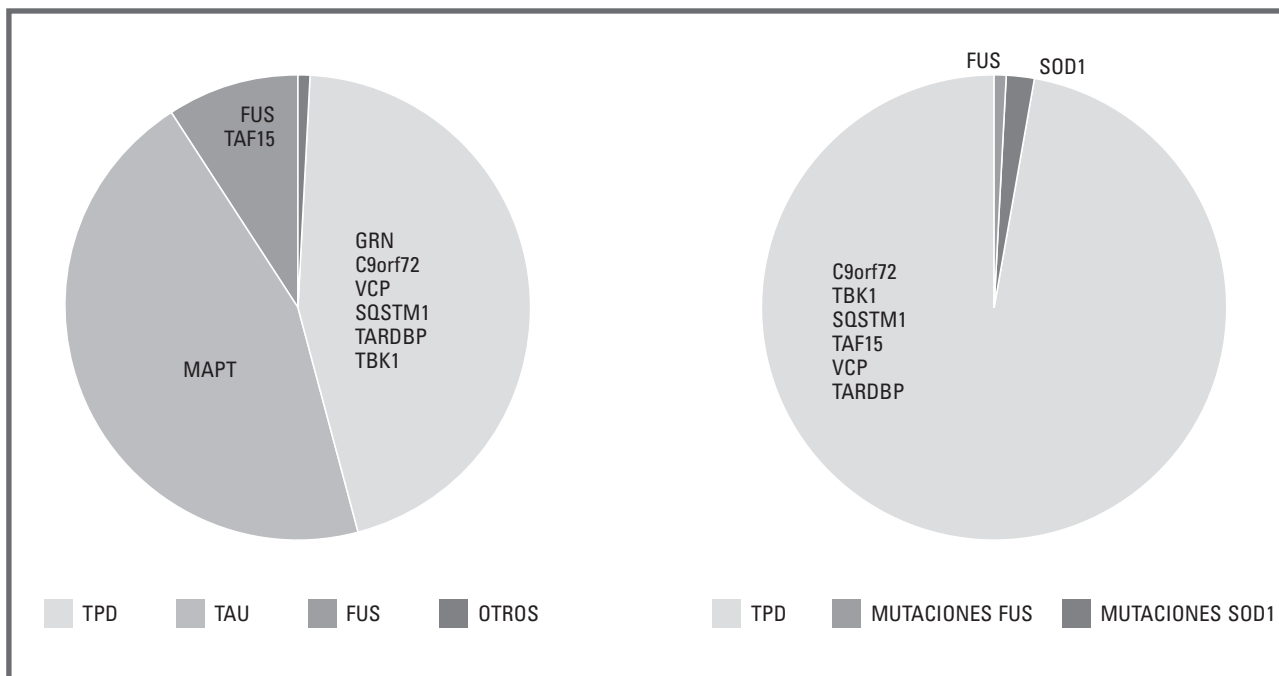


FIGURA 1. Solapamiento del sustrato genético molecular de la DFT (izquierda) y la ELA (derecha). Representación porcentual de cada subtipo molecular y de los genes asociados.

DFT: demencia frontotemporal; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; TAU: proteína tau; TDP: proteína fijadora del ADN TAR 43; FUS: proteína fusionada en el sarcoma.

los nuevos criterios diagnósticos también mencionan a los biomarcadores genéticos (identificación de una mutación patogénica conocida) como marcadores de certeza diagnóstica. Aunque en la actualidad no disponemos de biomarcadores específicos de DLFT, la detección de niveles bajos de progranulina tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo (LCR) se considera un buen marcador para detectar a portadores de mutaciones en *GRN*, un subtipo de DLFT-TDP³.

Por otra parte, en los criterios diagnósticos actuales de la DFTvc, SCB y SPSP, la evidencia de biomarcadores típicos de EA (las proteínas amiloide [Aβ42], tau total [t-tau] y tau fosforilada [p-tau181]) en LCR o en PET de amiloide o tau se consideran factores que disminuyen el grado de su certeza diagnóstica. Este hecho es relevante, ya que la EA puede presentar variantes fenotípicas atípicas frontoparietales y parkinsonismo, por lo que un buen diagnóstico diferencial precisa de biomarcadores.

La DFTvc es el fenotipo de presentación inicial en más de la mitad de los casos. Su gran variabilidad en la edad de inicio, síntomas y progresión de la enfermedad refleja su heterogéneo sustrato patológico, que incluye DLFT-tau, DLFT-TDP y DLFT-FUS. A pesar de no disponer de biomarcadores específicos *in vivo* de los diferentes sustratos moleculares, con base en los datos clinicopatológicos conocidos hay algunas asociaciones aceptadas en

la DFTvc. Por ejemplo, la presencia de ELA orienta a una DLFT-TDP tipo B, un SPSP a una DFT-tau4R, y la aparición de problemas semánticos con atrofia temporal anterior predice una DLFT-TDP tipo C¹⁰. La trayectoria biológica de progresión de la enfermedad de este último caso también puede darse en sentido inverso; es decir, si en un fenotipo de APPds la patología progresa desde el polo temporal anterior hacia regiones frontoinsulares, aparecen atrofia y síntomas conductuales típicos de DFTvc¹¹.

La APPvnt se asocia en la mitad de sus casos a una DLFT-tau, mayoritariamente taupatías 4R. La progresión de tau desde el giro frontal inferior a áreas motoras y ganglios basales explica la aparición de fenotipos SCB o SPSP. Otros casos de APPvnt se han asociado a DFT-TDP por mutaciones en *GRN* y la expansión del *C9orf72*^{12,13}.

La APPds es la más predecible a nivel molecular, siendo casi un 70% de los casos una DLFT-TDP con inclusiones del subtipo C. También se ha asociado, aunque en casos aislados, con una DLFT-tau y hasta en un 25% con neuropatología de EA¹².

TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA DFT-ELA

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a las MN superiores e inferiores y a sus respectivas proyecciones (tractos corticoespinal/

corticobulbar y nervios periféricos). La enfermedad ocasiona debilidad y atrofia progresivas en la musculatura de las extremidades y región cervical que conducen, en última instancia, a debilidad de la musculatura respiratoria y al fallecimiento de la mayoría de los pacientes en 3-5 años¹⁴. La mayoría son casos esporádicos que debutan alrededor de los 60 años, mientras que los casos familiares (5-10%) lo hacen antes, entre los 40-50 años. El fenotipo motor de la ELA es variable y depende de la mayor o menor afectación de la MN superior o inferior y del lugar de inicio de la enfermedad. La enfermedad se inicia en un 70% en extremidades, pero puede hacerlo también a nivel bulbar (25%) y respiratorio (5%), determinando un peor pronóstico. La debilidad en extremidades puede, igualmente, presentar asimetrías y manifestarse como una amiotrofia monomielica o una diplegia braquial¹⁵. Tradicionalmente se había considerado la ELA una enfermedad motora pura. Sin embargo, a raíz de descripciones clínicas de pacientes con ELA que asocian déficits cognitivoconductuales típicos de DFTvc o pacientes con DFTvc y APP que desarrollan ELA, el interés por el estado cognitivo de los pacientes con ELA ha sido creciente. En la actualidad se estima que el 50-60% de ellos presentan déficits variables en funciones cognitivas de los lóbulos frontotemporales que abarcan desde un deterioro cognitivo leve a una demencia franca tipo DFT en el 30% de los casos. Por el contrario, se calcula que un 15% de los pacientes con DFT desarrolla una ELA¹⁶. De esta manera, en los últimos criterios diagnósticos de ELA se reconocen tres posibles categorías diagnósticas: ELA sin deterioro cognitivo, ELA con deterioro cognitivo y/o conductual y ELA-DFT¹⁷. Para englobar a toda esta amplia variabilidad sindrómica surgió el concepto de «trastornos del espectro DFT-ELA». A nivel descriptivo, se usa el término DFT-ELA o ELA-DFT para indicar el orden de aparición de la primera manifestación clínica, ya sea cognitivoconductual o motora, respectivamente.

SUSTRATO GENETICOMOLECULAR DE LA DFT-ELA

El solapamiento clínico de la DFT-ELA se debe a que ambas comparten, en la mayoría de los casos, un mismo sustrato neuropatológico por acumulación de TDP43, una proteína de unión al DNA/RNA localizada en el núcleo celular e implicada en la regulación de procesos genéticos. En las proteiopatías TDP se encuentran inclusiones citoplasmáticas de TDP43 con alteraciones postraslacionales (hiperfosforilación, ubiquitinización) que resultan neurotóxicas, si bien las bases moleculares de la agregación citoplasmática de TDP43 son todavía desconocidas. La minoría de casos restantes de

ELA no TDP (3%) se deben a mutaciones en *SOD1* (superóxido dismutasa 1) y *FUS*³ (Fig. 1).

Dado que los acúmulos de TDP se han observado a nivel cerebral y/o espinal en el 97% de los pacientes con ELA y en casi la mitad de DLFT, la ELA-TDP y la DLFT-TDP se consideran parte de un mismo *continuum* biológico con extensión neuropatológica superponible. La ELA-TDP se inicia en el córtex motor con extensión variable a los lóbulos frontotemporales y troncoencéfalo (condicionando síntomas cognitivoconductuales y bulbares). La DLFT-TDP se inicia en grado variable en cíngulo anterior, ínsula y polo temporal anterior y se extiende por el resto de la región frontotemporal y bulbo raquídeo según avanza la patología¹⁸. Otro importante nexo de la DFT-ELA es que muchos pacientes tienen antecedentes familiares de una o ambas enfermedades debidos a la expansión del *C9orf72*. Esta mutación está presente en el 40% de los casos familiares de ELA (ELAC9+), el 25% de los de DFT (DFTC9+) y el 57% de los de DFT-ELA (DFT-ELA C9+). También se encuentra en un 6-14% de los casos esporádicos de ambas enfermedades. Aunque su mecanismo patogénico se desconoce, la pérdida de función de *C9orf72* por haploinsuficiencia se ha relacionado con fenómenos neuroinflamatorios¹⁹.

En un 20% de pacientes con DFT-ELA sin mutación en el *C9orf72* (DFT-ELA C9-) se han encontrado otras mutaciones patogénicas en genes como *TBK1*, *SQSTM1*, *TAF15*, *VCP*, *TARDBP*, *OPTN* (optoneurina), *TIA1* (T-cell restricted intracellular antigen) y recientemente *CYLD* (CYLD lisina 63 deubiquitinaasa) que refuerzan el nexo genético de este *continuum*^{20,21}. Algunos de estos genes (*TBK1*, *SQSTM1*, *OPTN* y *CYLD*) están relacionados con procesos de autofagia ubiquitina-dependientes. Otros como *TIA1* y *TARDBP* se asocian con el metabolismo del ARN. Muchos de estos genes, además de ocasionar DFT-ELA, se asocian a la miopatía por cuerpos de inclusión o la enfermedad de Paget, definiendo un síndrome pleiotrópico con bases moleculares comunes y afectación variable del sistema nervioso, músculo y hueso, denominado proteinopatía multisistémica²².

BIOMARCADORES EN INVESTIGACIÓN DEL ESPECTRO DFT-ELA

El solapamiento clínico de la DFT-ELA precisa de biomarcadores que orienten el diagnóstico etiológico *ante mortem* y faciliten una adecuada selección y estratificación de los pacientes en los ensayos clínicos. Actualmente se están estudiando diversas moléculas patofisiológicas en fluidos biológicos (principalmente LCR y plasma), así como marcadores electrofisiológicos y de neuroimagen que cuantifiquen el daño de la sustancia gris (SG) y

TABLA 1. Principales biomarcadores en investigación en el espectro DFT-ELA

Marcadores de daño axonal	Bioquímicos: NfL (LCR y plasma), t-tau (LCR) Neuroimagen: DTI
Marcadores de actividad astrogial	Bioquímicos: YKL-40 (LCR)
Marcadores de disfunción sináptica	Bioquímicos: péptidos de amiloide A β 42, A β 40, A β 38, PPAs- β (LCR) Neuroimagen: RM funcional Neurofisiológicos: estimulación magnética transcraneal

DFT-ELA: demencia frontotemporal-esclerosis lateral amiotrófica; NfL: cadena ligera de neurofilamentos; LCR: líquido cefalorraquídeo; t-tau: proteína tau total; DTI: *Difussor Tensor Imaging*; A β 42, A β 40, A β 38: péptidos de β -amiloide de 42, 40 y 38 aminoácidos; PPAs- β : fracción soluble β de la proteína precursora del amiloide.

sustancia blanca (SB) desde fases iniciales de la enfermedad (Tabla 1).

A nivel bioquímico, el biomarcador con más evidencia actual son los neurofilamentos (Nf), proteínas del citoesqueleto axonal. Unos niveles altos de la cadena ligera (NfL) en suero y LCR correlacionan con el grado de atrofia y la severidad de la enfermedad en las tres variantes clásicas de DFT, portadores presintomáticos de mutaciones causantes de DFT, ELA y en la DFT-ELA²³. Por este motivo se consideran un marcador de daño axonal, útil también en la monitorización de la progresión de la DLFT. Aunque es un marcador de neurodegeneración inespecífico, su determinación, en combinación con los biomarcadores clásicos de EA en LCR, es útil en el diagnóstico diferencial de la EA y DLFT.

La proteína astrocítica YKL-40 también se postula como un buen biomarcador de la actividad neuroinflamatoria de la DFT-ELA, ya que se encuentra elevada en el LCR en pacientes con ELA y DFT y sus niveles correlacionan con la progresión de la enfermedad^{19,24}. Dado que la activación de la microglía conlleva pérdida de MN y una progresión más rápida de la DFT-ELA, este aspecto se debería considerar en el diseño de los ensayos clínicos estratificando a los pacientes según el grado de actividad inflamatoria de la enfermedad objetivada con biomarcadores.

La TDP43 podría ser un buen biomarcador del espectro DFT-ELA. Se ha descrito elevación de los niveles en LCR y plasma en la ELA y la DFTC9+ en comparación con la DFT esporádica y controles. Sin embargo, por diferentes limitaciones técnicas, no se ha conseguido protocolizar un método con una sensibilidad y especificidad adecuadas hasta la fecha. En pacientes con ELA, la detección en células mononucleares de sangre periférica de TDP43 y otras proteínas relacionadas con la homeostasis del RNA como la PPIA (peptidil-prolil isomerasa A) también se postulan como posibles biomarcadores plasmáticos^{25,26}.

Aunque la relación patofisiológica de la DLFT y la PPA no se conoce en profundidad, diversos pép-

tidos resultantes de la proteólisis de la PPA por la vía amilodogénica se han relacionado con la disfunción sináptica y los cambios neurodegenerativos en el espectro DLFT⁹. El A β 42 está disminuido en el LCR de pacientes con DFT-ELA C9+ y en sujetos DLFT-tau y DLFT-TDP sin evidencia histopatológica de EA³. Otros péptidos de PPA como A β 38 y A β 40 muestran niveles disminuidos en la DLFT respecto a pacientes con EA y controles. El péptido soluble β (PPAs- β) está disminuido en el LCR de pacientes con DLFT confirmada en autopsia, así como en sujetos con fenotipos diversos de DFT en los que correlaciona con el grosor cortical en áreas frontotemporales, pudiendo ser un reflejo de la pérdida neuronal a este nivel^{25,27}.

Existen trabajos de investigación en portadores de la expansión de *C9orf72* que han identificado diferentes proteínas aberrantes de repetición de di-péptidos (DPR) en LCR²³. Tales proteínas podrían ser un buen biomarcador farmacodinámico de las nuevas terapias farmacológicas con oligonucleótidos antisentido que se están diseñando en estos casos genéticos.

En cuanto a la RM cerebral, existen diferentes biomarcadores en investigación, entre ellos la DTI (*Difussor Tensor Imaging*). Aunque los patrones de atrofia cortical del fenotipo DFT son informativos a nivel grupal, no tienen la misma utilidad diagnóstica en estadios iniciales paucisintomáticos con leve atrofia o estadios preclínicos en los casos genéticos. La DTI, al informar sobre los cambios en la microestructura de la SG y la SB, se postula como una técnica más sensible en estos casos y podría ser también un buen biomarcador para monitorizar la afectación neuroanatómica progresiva. En pacientes ELAC9+, DFTC9+ y portadores presintomáticos de *C9orf72*, se ha observado pérdida de la integridad de la SB frontal y tractos asociativos (fascículo uncinado y fascículos longitudinales superior e inferior), evidenciando una posible firma neuroanatómica específica de esta mutación. Igualmente, los tractos motores corticoespinales se han visto más afectados en DTI de pacientes ELAC9+ respecto a pacientes ELAC9-²³.

Las alteraciones en la conectividad regional en RM funcional también podrían ser un biomarcador de disfunción sináptica en estadios presintomáticos. En portadores de la mutación *C9orf72* se ha documentado disrupción de la conectividad funcional de las redes que conectan el núcleo pulvinar medio del tálamo con el córtex prefrontal, cingular y parietal, y que ocasionan disfunción ejecutiva por afectación de estos circuitos subcorticales^{23,28}. También se están investigando otras técnicas, como la estimulación magnética transcraneal, que permitan medir diferencias en los potenciales evocados motores y detectar afectación inicial del haz corticoespinal en la DFT-ELA²⁸, así como alteraciones incipientes en los circuitos intracorticales inhibitorios y excitatorios. A pesar de existir cada vez más literatura respecto a estas técnicas, para poder extraer conclusiones válidas se precisa incluir a más número de pacientes, disponer de diagnósticos confirmados con biomarcadores y de protocolos homogéneos de las técnicas neurofisiológicas que permitan su comparación.

Las formas genéticas de la DFT-ELA son un buen escenario para el estudio de biomarcadores del *continuum*, dado que ofrecen la certeza de que una mutación patogénica se asocia con un determinado sustrato molecular, permitiendo detectar cambios precoces en los estadios de portadores asintomáticos. La gran complejidad de este *continuum* precisa un abordaje multimodal combinando marcadores bioquímicos, genéticos, neurofisiológicos y de neuroimagen que nos orienten sobre su patofisiología e implicaciones pronósticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Rosser MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):793-806.
- Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2003;61:349-54.
- Irwin DJ, Cairns NJ, Grossman M, McMillan CT, Lee E, van Deerlin VM, et al. Frontotemporal lobar degeneration: Defining phenotypic diversity through personalized medicine. *Acta Neuropathol*. 2015;129(4):469-91.
- Mackenzie IR, Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem*. 2016;138(1):54-70.
- Lee EB, Porta S, Michael Baer G, Xu Y, Suh E, Kwong LK, et al. Expansion of the classification of FTLT-TDP: distinct pathology associated with rapidly progressive frontotemporal degeneration. *Acta Neuropathol*. 2017;134(1):65-78.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456-77.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006-14.
- Chare L, Hodges JR, Leyton CE, Mcginley C, Tan RH, Kril JJ, et al. New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;(85):866-71.
- Ferrari R, Wang Y, Vandrovicova J, Guelfi S, Witeolar A, Karch CM, et al. Genetic architecture of sporadic frontotemporal dementia and overlap with Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(2):152-64.
- Perry DC, Brown JA, Possin KL, Datta S, Trujillo A, Radke A, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2017;140(12):3329-45.
- Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol*. 2014;(10):554-69.
- Gil-Navarro S, Lladó A, Rami L, Castellví M, Bosch B, Bargalló N, et al. Neuroimaging and biochemical markers in the three variants of primary progressive degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;35(1-2):106-17.
- Gil-Navarro S, Lomeña F, Cot A, Lladó A, Montagut N, Castellví M, et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake in the non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Eur J Neurol*. 2013;20(11):1459-126.
- Strong MJ. The basic aspects of therapeutics in amyotrophic lateral sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2003;98(3):379-414.
- Chiò A, Moglia C, Canosa A, Manera U, D'Ovidio F, Vasta R, et al. ALS phenotype is influenced by age, sex, and genetics: A population-based study. *Neurology*. 2020;94(8):802-10.
- Umoh ME, Dammer EB, Dai J, Duong DM, Lah JJ, Levey AI, et al. A proteomic network approach across the ALS-FTD disease spectrum resolves clinical phenotypes and genetic vulnerability in human brain. *EMBO Mol Med*. 2018;10(1):48-62.
- Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, McLaughlin P, Snowden J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017;18(3-4):153-74.
- Brettschneider J, del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Irwin DJ, Grossman M, et al. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;74(1):20-38.
- Radford RA, Morsch M, Rayner SL, Cole NJ, Pountney DL, Chung RS. The established and emerging roles of astrocytes and microglia in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Front Cell Neurosci*. 2015;(27):414.
- Dols-Icardo O, García-Redondo A, Rojas-García R, Borrego-Hernández D, Illán-Gala I, Muñoz-Blanco JL, et al. Analysis of known amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia genes reveals a substantial genetic burden in patients manifesting both diseases not carrying the C9orf72 expansion mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;(2):162-8.
- Dobson-Stone C, Hallupp M, Shahheydari H, Ragagnin AMG, Chatterton Z, Carew-Jones F, et al. CYLD is a causative gene for frontotemporal dementia-amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2020;143(3):783-99.
- Taylor JP. Multisystem proteinopathy: intersecting genetics in muscle, bone, and brain degeneration. *Neurology*. 2015;85(8):658-60.
- Floeter MK, Gendron TF. Biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia associated with hexanucleotide expansion mutations in C9orf72. *Front Neurol*. 2018;9:1063.
- Illán-Gala I, Alcolea D, Montal V, Dols-Icardo O, Muñoz L, de Luna N, et al. CSF sAPP β , YKL-40, and NFL along the ALS-FTD spectrum. *Neurology*. 2018;91(17):1619-28.
- Majumder V, Gregory JM, Barria MA, Green A, Pal S. TDP-43 as a potential biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2018;18:90.
- Luotti S, Pasetto L, Porcu L, Torri V, Elezgarai SR, Pantalone S, et al. Diagnostic and prognostic values of PBMC proteins in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*. 2020;(9):104815.
- Alcolea D, Vilaplana E, Suárez-Calvet M, Illán-Gala I, Blesa R, Clarimón J, et al. CSF sAPP β , YKL-40, and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2017;89(2):178-88.
- Gossy H, van Broeckhoven C, Engelborghs S. The use of biomarkers and genetic screening to diagnose frontotemporal dementia: Evidence and clinical implications. *Front Neurosci*. 2019;13:757.