

Genetika frontotemporalnih demencija

Tomaš, Ivna

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:250282>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivna Tomaš

Genetika frontotemporalnih demencija

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Marine Boban, dr. med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

AD – engl. *Alzheimer's disease*, Alzheimerova bolest

Ala – engl. *alanine*, alanin

ALS – engl. *amyotrophic lateral sclerosis*, amiotrofična lateralna skleroza

ApoE ε4 – engl. *the ε4 allele of the apolipoprotein E gene*, alel *epsilon* 4 gena za apolipoprotein E

ASOs – engl. *antisense oligonucleotides*, antisens oligonukleotidi

BIBD – engl. *boird inclusion body disease*, bolest bazofilnih inkluzijskih tjelešaca

bvFTD – engl. *behavioural-variant frontotemporal dementia*, bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije

C9orf72 – engl. *chromosome 9 open reading frame 72*, kromosom 9 otvorenog okvira čitanja 72

CBD – engl. *corticobasal degeneration*, kortikobazalna degeneracija

CCNF – engl. *cyclin F gene*, gen za ciklin F

CHCHD10 – engl. *coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 10 gene*, gen za protein 10 koji sadrži domenu zavojnica-zavojnica-heliks-zavojnica-zavojnica-heliks

CHIT2 – engl. *chitotriosidase*, hitotriozidaza

CHMP2B – engl. *charged multivesicular body protein 2b gene*, gen za nabijeni protein višekomornih tijela 2B

CRISPR/Cas9 – engl. *clustered regularly interspaced palindromic repeats and associated protein 9*, grupirani redovito razmaknuti palindromski ponavljajući nizovi i njima pridruženi protein 9

CT – engl. *computed tomography*, računalna tomografija

DNA – engl. *deoxyribonucleic acid*, deoksiribonukleinska kiselina

DPR – engl. *dipeptide repeats*, dipeptidna ponavljanja

EWS – engl. *the Ewing sarcoma protein*, protein Ewingovog sarkoma

FDA – engl. *Food and Drug Administration*, Uprava za hranu i lijekove

FET – engl. *FUS/EWS/TAF15 protein family*, FUS/EWS/TAF15 obitelj proteina

FRONTIERS – engl. *Frontotemporal dementia Incidence European Research Study*,
Europska istraživačka studija o incidenciji frontotemporalne demencije

FTD – engl. *frontotemporal dementia*, frontotemporalna demencija

FTDC – engl. *International bvFTD Criteria Consortium*, Internacionalni konzorcij za
kriterije bvFTD-a

FTD-MND – engl. *frontotemporal dementia with motor neurone disease*,
frontotemporalna demencija udružena s bolesti motoričkog neurona

FTDP-17 – engl. *frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome
17*, frontotemporalna demencija i parkinsonizam povezani s kromosomom 17

FTLD – engl. *frontotemporal lobar degeneration*, frontotemporalna lobarna
degeneracija

FTLD-FET – engl. *FTLD with inclusions of the FET proteins*, FTLD s inkluzijama FET
proteina

FTLD-tau – engl. *frontotemporal lobar degeneration with tau pathology*,
frontotemporalna lobarna degeneracija s tau patologijom

FTLD-TDP – engl. *frontotemporal lobar degeneration with TDP-43-positive
inclusions*, frontotemporalna lobarna degeneracija s inkluzijama pozitivnim na TDP-
43

FTLD-UPS – engl. *frontotemporal lobar degeneration with inclusions positive for
ubiquitin-proteasome system markers*, frontotemporalna lobarna degeneracija s
inkluzijama pozitivnim na markere ubikvitin-proteasomskog sustava

FUS – engl. *fused in sarcoma protein*, fuzionirani sarkomski protein

GDNF – engl. *glial cell line derived neurotrophic factor*, neurotrofični faktor deriviran
iz glija stanica

GFRA2 – engl. *GDNF family receptor alpha-2 gene*, gen za receptor alfa-2 obitelji
GDNF

Gly – engl. *glycine*, glicin

GRN – engl. *granulin precursor gene*, gen za progranulin

HD – engl. *Huntington's disease*, Huntingtonova bolest

IKK – engl. *inhibitory kappa B kinase*, inhibicijska kapa B kinaza

LBD – engl. *Lewy body dementia*, demencija Lewyjevih tjelešaca

lvPPA – engl. *logopenic variant primary progressive aphasia*, logopenička varijanta primarne progresivne afazije

MAPK – engl. *mitogen-activated protein kinase*, mitogenom aktivirana protein-kinaza

MAPT – engl. *microtubule-associated protein tau gene*, gen za mikrotubulu pridruženi protein *tau*

MND – engl. *motor neurone disease*, bolest motoričkog neurona

MRI – engl. *magnetic resonance imaging*, magnetska rezonancija

NCI – engl. *neuronal cytoplasmic inclusion*, neuronska citoplazmatska inkluzija

NfL – engl. *neurofilament light chain*, laki lanac neurofilamenata

nfvPPA – engl. *nonfluent variant primary progressive aphasia*, nefluentna varijanta primarne progresivne afazije

NGS – engl. *next-generation sequencing*, sekvenciranje nove generacije

NIBS – engl. *noninvasive brain stimulation*, neinvazivna stimulacija mozga

NIFID – engl. *neuronal intermediate filament inclusion disease*, bolest inkluzijskih filamenata neurona

OPTN – engl. *optineurin gene*, gen za optineurin

PET – engl. *positron emission tomography*, pozitronska emisijska tomografija

PPA – engl. *primary progressive aphasia*, primarna progresivna afazija

PSP – engl. *progressive supranuclear palsy*, progresivna supranuklearna paraliza

R – karboksilna domena

RNA – engl. *ribonucleic acid*, ribonukleinska kiselina

rtvFTD – engl. *right temporal variant of frontotemporal dementia*, varijanta frontotemporalne demencije desnog temporalnog režnja

SPECT – engl. *single-photon emission computed tomography*, jednofotonska emisijnska tomografija

SQSTM1 – engl. *sequestosome 1 gene*, gen za sekvestosom 1

SSRIs – engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, inhibitori ponovne pohrane serotonina

svPPA – engl. *semantic variant primary progressive aphasia*, semantička varijanta primarne progresivne afazije

TAF15 – engl. *TATA-binding protein-associated factor 2N*, faktor 2N povezan s TATA-vezujućim proteinom

TAR – engl. *transactivation response element*, element za transaktivaciju odgovora

TARDBP – engl. *TAR DNA-binding protein gene*, gen za TAR DNA-vezujući protein

TBK1 – engl. *TANK-binding kinase 1 gene*, gen za TANK-vezujuću kinazu 1

TDP-43 – engl. *TAR DNA-binding protein 43*, TAR DNA-vezujući protein-43

TIA1 - engl. *TIA1 cytotoxic granule-associated RNA binding protein gene*, gen za TIA1 RNA-vezujući protein povezan s citotoksičnim granulama

TMEM106B – engl. *transmembrane protein 106B gene*, gen za transmembranski protein 106B

TREM2 – engl. *triggering receptor expressed on myeloid cells gene*, gen za receptor izražen na mijeloidnim stanicama 2

UBQLN1 – engl. *ubiquilin-1 gene*, gen za ubikvilin 1

UBQLN2 – engl. *ubiquilin-2 gene*, gen za ubikvilin 2

UPS – engl. *ubiquitin-proteasome system*, ubikvitin-proteasomski sustav

VCP – engl. *valosin-containing protein*, valozinom bogat protein

YKL-40 – engl. *chitinase-3-like protein-1*, protein 1 sličan hitinazi-3

Sadržaj

| | |
|---|----|
| Sažetak..... | |
| Summary..... | |
| 1. Uvod..... | 1 |
| 1.1. Epidemiologija i etiologija frontotemporalnih demencija | 2 |
| 1.2. Patologija i patogeneza frontotemporalnih demencija | 4 |
| 1.3. Klinička slika frontotemporalnih demencija | 7 |
| 1.3.1. Bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije | 8 |
| 1.3.2. Primarne progresivne afazije | 9 |
| 1.3.3. Varijanta frontotemporalne demencije desnog temporalnog režnja | 11 |
| 1.3.4. Frontotemporalna demencija udružena s motoričkom patologijom | 11 |
| 1.4. Dijagnostika frontotemporalnih demencija..... | 13 |
| 1.5. Terapija frontotemporalnih demencija | 15 |
| 2. Genetika frontotemporalnih demencija | 17 |
| 3. Geni povezani s nastankom frontotemporalnih demencija..... | 18 |
| 3.1. Gen za mikrotubulu pridruženi protein <i>tau</i> (<i>MAPT</i>)..... | 20 |
| 3.2. Gen za progranulin (<i>GRN</i>)..... | 22 |
| 3.3. Kromosom 9 otvorenog okvira čitanja 72 (<i>C9orf72</i>) | 23 |
| 3.4. Gen za TANK-vezujuću kinazu 1 (<i>TBK1</i>) | 24 |
| 3.5. Gen za valozinom bogat protein (<i>VCP</i>) | 25 |
| 3.6. Gen za fuzionirani sarkoski protein (<i>FUS</i>)..... | 25 |
| 3.7. Ostali uzročni geni..... | 25 |
| 3.8. Genetski čimbenici rizika | 28 |
| 4. Specifičnosti genetski uzrokovanih frontotemporalnih demencija | 29 |
| 4.1. Biološki markeri..... | 30 |
| 4.2. Terapija..... | 31 |
| 4.3. Genetičko testiranje | 32 |
| 5. Zaključak..... | 35 |
| 6. Zahvale | 37 |
| 7. Reference..... | 38 |
| 8. Životopis..... | 55 |

Sažetak

Genetika frontotemporalnih demencija

Ivna Tomaš

Frontotemporalna demencija (FTD) je progresivni neurodegenerativni poremećaj koji prvenstveno zahvaća frontalne i temporalne režnjeve mozga dovodeći do značajnih promjena u osobnosti, ponašanju i govoru. To je drugi najčešći uzrok demencije s ranim početkom koji tipično pogađa osobe između 45. i 65. godine života. Etiologija FTD-a je vrlo heterogena, a znatan dio slučajeva pripisuje se genetskim mutacijama (30-50%). Tri gena najčešće povezana s obiteljskim FTD-om su *MAPT*, *GRN* i *C9orf72*. Mutacije u genu *MAPT* dovode do proizvodnje abnormalnih *tau* proteina, što rezultira formiranjem neurofibrilarnih snopića koji ometaju normalnu funkciju neurona. Mutacije gena *GRN* modificiraju koncentraciju i funkciju progranulina, proteina ključnog za preživljenje neurona i regulaciju upale. *GRN* i *C9orf72* mutacije dovode do različitih neuropatoloških obilježja, uključujući TDP-43 proteinopatije. Heksanukleotidne ekspanzije u genu *C9orf72* najčešći su genetski uzrok FTD-a, a povezane su i s amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALS). Nedavnim napretkom genetskih istraživanja identificirani su brojni geni povezani s FTD-om. Mutacije dovode do nastanka FTD-a putem različitih patogenih mehanizama, naglašavajući genetsku složenost bolesti. Razumijevanje genetske pozadine FTD-a omogućava razvoj personalizirane medicine, s ciljem prilagodbe farmakoterapije specifičnom genetskom profilu pojedinca. Brojne potencijalne terapijske strategije još su u ranoj kliničkoj fazi istraživanja. Genetsko savjetovanje i testiranje također postaju integralni dio identificiranja rizičnih osoba. Zaključno, genetska pozadina frontotemporalne demencije je složena te uključuje brojne gene i patogenetske mehanizme. Nastavak istraživanja genetskih uzroka i molekularnih puteva FTD-a ključan je za razvoj ciljne terapije koja bi u budućnosti mogla modificirati tijek bolesti i poboljšati ishode liječenja oboljelih.

Ključne riječi: frontotemporalna demencija, frontotemporalna lobarna degeneracija, genetika, C9orf72 protein, tau protein, progranulin

Summary

Genetic Basis of Frontotemporal Dementia

Ivna Tomaš

Frontotemporal dementia (FTD) is a progressive neurodegenerative disorder that primarily affects the frontal and temporal lobes of the brain, leading to significant changes in personality, behaviour, and speech. It is the second most common cause of early-onset dementia, typically affecting individuals between the ages of 45 and 65. The aetiology of FTD is highly heterogeneous, with a substantial proportion of cases attributed to genetic mutations (30-50%). The three most commonly implicated genes in familial FTD are *MAPT*, *GRN*, and *C9orf72*. Mutations in the *MAPT* gene lead to the production of abnormal *tau* proteins, resulting in the formation of neurofibrillary tangles, which disrupt normal neuronal function. *GRN* gene mutations cause a reduction in progranulin levels, a protein crucial for neuronal survival and inflammation regulation. Both *GRN* and *C9orf72* gene mutations lead to diverse neuropathological features, including TDP-43 proteinopathies. The hexanucleotide repeat expansion in the *C9orf72* gene is the most frequent genetic cause of FTD and is also associated with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Recent advances in genetic research have identified additional genes associated with FTD. Each gene contributes to FTD via distinct pathogenic mechanisms, underscoring the genetic complexity of the disease. Understanding the genetic background of FTD can aid in the development of personalized medicine approaches. Efforts to develop gene therapies are underway, with many novel therapeutic strategies currently in early clinical stages. These developments hold promise for more effective treatments in the future. Genetic counselling and testing are also becoming integral parts of identifying at-risk individuals. In conclusion, the genetic background of frontotemporal dementia involves various genes and pathogenic mechanisms; continued research into FTD is essential for developing targeted therapies and improving outcomes for patients.

Keywords: frontotemporal dementia, frontotemporal lobar degeneration, genes, C9orf72 protein, tau protein, progranulin

1. Uvod

Tema ovog diplomskog rada je prikazati genetsku etiologiju frontotemporalnih demencija (FTD) i specifičnosti familijarne u odnosu na sporadičnu frontotemporalnu demenciju. FTD je klinički i neuropatološki raznolika bolest koja se očituje poremećajima u ponašanju, osobnosti i govoru, uz lokaliziranu degeneraciju frontalnih i/ili temporalnih režnjeva mozga. FTD obuhvaća nekoliko kliničkih sindroma, kao što su bihevioralna varijanta FTD-a (bvFTD), semantička varijanta primarne progresivne afazije (svPPA), nefluentna varijanta primarne progresivne afazije (nfvPPA), a od nedavno i varijanta FTD-a desnog temporalnog režnja (engl. *right temporal lobe variant frontotemporal dementia*, rtvFTD) (1,2). FTD može biti združen s bolestima poput amiotrofične lateralne skleroze (ALS) (3), sindroma kortikobazalne degeneracije (engl. *corticobasal degeneration*, CBD) te progresivne supranuklearne paralize (PSP) (4).

Izraz „frontotemporalna lobarna degeneracija“ (FTLD) odnosi se na patološke dijagnoze unutar kliničkog spektra FTD-a. Ova patološka kategorija dijeli se prema vrsti karakterističnih citoplazmatskih ili nuklearnih proteinskih inkluzija koje se identificiraju histopatološki i smatraju neurotoksičnima (1). Kliničke sindrome FTD-a mogu uzrokovati razni tipovi neuropatologije (kliničko-patološki raskorak), što predstavlja značajan izazov za razvoj dijagnostičkih biomarkera i testiranje terapija koje ciljaju specifične proteinske abnormalnosti u neurodegeneraciji. Osim toga, istraživanja pokazuju značajno neuropatološko i genetsko preklapanje između bolesti motoričkog neurona i FTD-a (5).

Godine 1892. Arnold Pick prvi je dokumentirao osobu s progresivnom afazijom i fokalnom frontotemporalnom atrofijom (6). Alois Alzheimer je kasnije opisao ovaj poremećaj kao „Pickovu bolest“, karakteriziranu specifičnim okruglim, srebrno obojenim inkluzijama poznatim kao Pickova tjelešca (7). Kasnije kliničko-patološke studije otkrile su da mnogi s dijagnozom Pickove bolesti nisu imali Pickovu neuropatologiju na obdukciji. Zbog toga se termin Pickova bolest danas iznimno odnosi na patološku dijagnozu, a ne na klinički sindrom (8).

1.1. Epidemiologija i etiologija frontotemporalnih demencija

FTD je jedan od češćih uzroka demencije s ranim početkom te se, prema nekim studijama, javlja sa sličnom učestalošću kao Alzheimerova bolest (engl. *Alzheimer's disease*, AD) kod osoba mlađih od 65 godina (1). Prema sistematskom pregledu 26 studija provedenih u Europi, Aziji, Sjevernoj i Južnoj Americi Hogana i suradnika, FTD je činio u prosjeku 2,7 posto dijagnoza među oboljelima od demencije starijim od 65 godina, a 10,2 posto dijagnoza za one ispod 65 godina (9). Pretpostavlja se da su procijenjena incidencija i prevalencija FTD-a podcijenjene jer se mnogi oboljeli koji se prezentiraju promjenama u ponašanju često liječe pod psihijatrijskim dijagnozama (10,11). Simptomi se najčešće javljaju u pedesetima, a prosječna dob početka je 56 godina (12). Dob početka simptoma je varijabilna, no rijetko se javljaju prije 40 ili nakon 75 godina starosti (9). Oko 13 posto oboljelih razvije kliničku sliku FTD-a prije pedesete godine (9,13). U većini serija slučajeva, omjer muškaraca i žena s FTD-om je približno jednak. Smatra se da se bvFTD i svPPA češće javljaju u muškaraca, dok se za nvPPA čini da prevladava kod žena. BvFTD predstavlja najčešći tip FTD-a (70 posto svih slučajeva) (9,14).

Postignućem bolje diferencijacije kliničkih fenotipova bolesti i identifikacije bioloških markera koji bi isključili dijagnozu AD-a, došlo je do napretka u dijagnostici FTD-a kod oboljelih, a samim time i povećane incidencije, tvrde Logroscino i suradnici (15) u svojoj retrospektivnoj kohortnoj studiji. Istraživanje je nazvano Europska istraživačka studija o incidenciji frontotemporalne demencije (engl. *Frontotemporal Dementia Incidence European Research Study*, FRONTIERS) te je utvrdilo procijenjenu godišnju incidenciju u Europi od 2,36 slučajeva na 100.000 osoba (15). FTD je danas dominantno uzrok demencije rane dobi, a predstavlja treći najčešći oblik demencije općenito, nakon AD-a i demencije Lewyjevih tjelešaca (engl. *Lewy body dementia*, LBD) (16). Nerijetko je FTD pogrešno dijagnosticiran kao psihijatrijski poremećaj, poput shizofrenije, bipolarnog afektivnog poremećaja i depresije, posebice u ranoj fazi bolesti (13).

Istraživanja pokazuju da osobe s FTD-om imaju bržu progresiju bolesti i smanjenu očekivanu životnu dob u usporedbi s oboljelima od AD-a. Očekivano trajanje života za FTD u prosjeku iznosi 7,5 godina (1), no usko je povezano s podtipom i može varirati od prosječno tri godine kod oboljelih od FTD-u udružene bolesti motoričkog neurona (engl. *frontotemporal dementia with motor neurone disease*, FTD-MND), do više od 12 godina kod osoba sa svPPA (17).

FTD je visoko nasljedan poremećaj, ali za razliku od pojedinih neurodegenerativnih bolesti, etiologija nije isključivo genetska kao kod Huntingtonove bolesti (engl. *Huntington's disease*, HD), niti uglavnom sporadična (tipično kod AD-a) (12). Populacijska i klinička istraživanja pokazala su da je FTD nasljedan u 30 do 50 posto slučajeva, pri čemu se autosomno dominantni način nasljeđivanja primjećuje kod otprilike 10 do 25 posto osoba s FTD-om (17,18).

Identificirane su brojne odgovorne mutacije gena, a najčešće zahvaćeni geni uključuju gen za mikrotubulu pridruženi protein *tau* (engl. *microtubule-associated protein tau gene*, *MAPT*), gen za progranulin (engl. *granulin precursor gene*, *GRN*) te kromosom 9 otvorenog okvira čitanja 72 (engl. *chromosome 9 open reading frame 72*, *C9orf72*). Među osobama s FTD-om koje nose gensku mutaciju, više od 80 posto ima mutaciju u jednom od ova tri gena (18). Oboljeli od bvFTD-a, posebice udruženog s bolesti motoričkog neurona (engl. *motor neurone disease*, MND), većinom imaju nasljednu varijantu. U seriji slučajeva Goldmana i suradnika, više je od polovice takvih osoba imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu koja odgovara autosomno dominantnom nasljeđivanju (19). Među sindromima koji pripadaju spektru FTD-a, svPPA je najčešće sporadična (20).

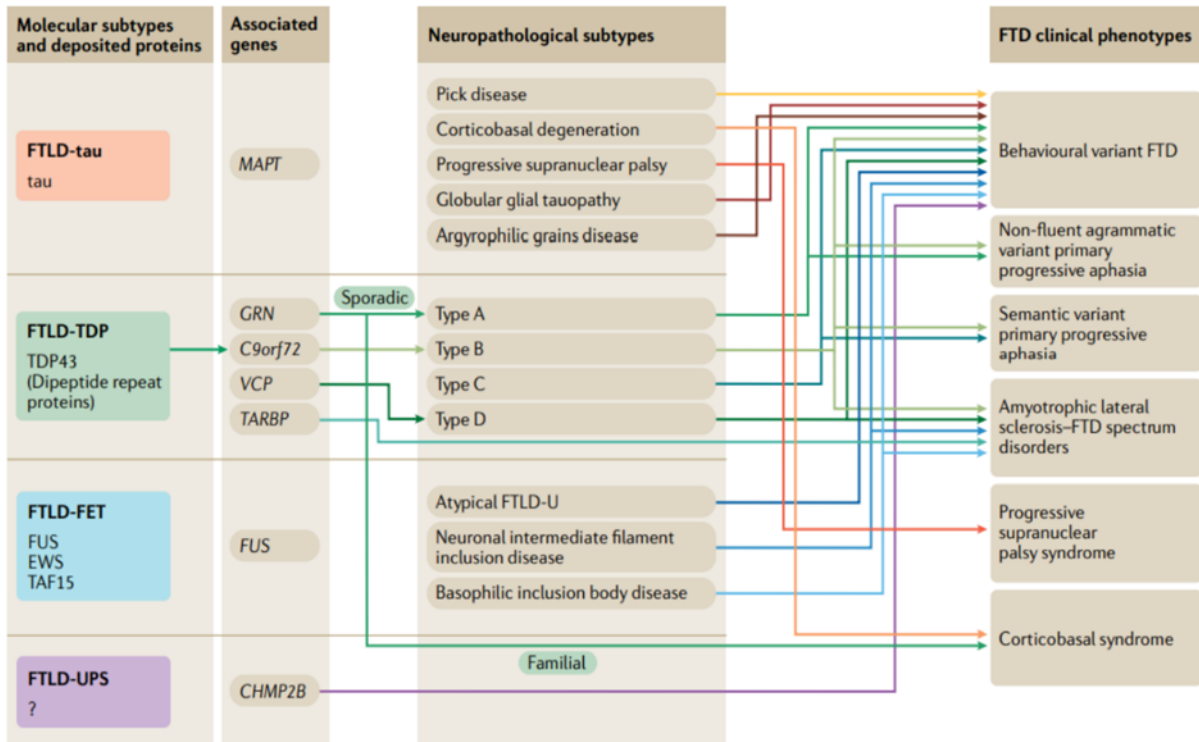
Negenetski čimbenici rizika za razvoj FTD-a nisu dovoljno istraženi, no postavljeno je nekoliko hipoteza. Trenutno se vjeruje da važnu ulogu može imati neuroinflamacija, a u tom kontekstu provedena su istraživanja koja povezuju razinu faktora nekroze tumora u krvi s neurodegeneracijom kod FTD-a (21). Čini se i da su osobe s autoimunim poremećajima, uključujući patologiju štitnjače, pod većim rizikom od razvoja FTD-a u odnosu na opću populaciju (22,23). Druge hipoteze o potencijalno rizičnim faktorima uključuju traumu glave, prethodnu dijagnozu poremećaja učenja te prisutne poremećaje govora. Smatra se i da je rizičnija populacija s dominacijom desne hemisfere, zbog većeg broja ljevorukih osoba s kliničkom slikom svPPA (12,16).

1.2. Patologija i patogeneza frontotemporalnih demencija

Za podtipove FTLD-a karakteristična je degeneracija frontalnih i/ili temporalnih režnjeva. Atrofija kore može biti simetrična ili asimetrična, a može se pojaviti i depigmentacija sive tvari. Specifični obrasci moždane atrofije mogu uputiti na određenu patologiju. Primjerice, zahvaćenost frontalnog dijela inzule i anteriornog cingularnog girusa tipično se očituje kliničkom slikom bvFTD-a (24). Ipak, određivanje patologije pojedinca na temelju uzoraka atrofije većinom nije precizno.

Mikroskopski, većina slučajeva FTLD-a pokazuje unutarstanično nakupljanje abnormalnih proteinskih agregata u frontalnim i temporalnim režnjevima, što dovodi do degeneracije neurona, mikrovakuolizacije i astrocitoze. Sastav proteinskih inkluzija poznat je u većini slučajeva i osnova je za patološku klasifikaciju FTLD-a (1).

Proteinske inkluzije tvore *tau* protein, vezujući protein elementa za transaktivaciju odgovora (engl. *transactivation response element*, TAR) DNA 43 (TDP-43) i proteini iz FUS/EWS/TAF15 obitelji proteina (engl. *FUS/EWS/TAF15 protein family*, FET). Gotovo svi slučajevi FTLD-a klasificiraju se u nekoliko podtipova na temelju sastava proteinskih inkluzija neurona i glija stanica, njihove morfologije i anatomske distribucije (Slika 1.): FTLD s *tau* patologijom (engl. *FTLD with tau pathology*, FTLD-*tau*), FTLD s inkluzijama pozitivnim na TDP-43 (engl. *FTLD with TDP-43-positive inclusions*, FTLD-TDP), FTLD s inkluzijama FET proteina (engl. *FTLD with inclusions of the FET proteins*, FTLD-FET) i FTLD s inkluzijama pozitivnim na markere ubikvitin-proteasomskog sustava (engl. *FTLD inclusions positive for ubiquitin-proteasome system markers*, FTLD-UPS) (25).



Slika 1. Povezanosti molekularnih, genetičkih i neuropatoloških podtipova FTLD-a s različitim kliničkim fenotipovima FTD-a; preuzeto od Panza i sur. (26).

FTLD-TDP patologija je najčešća i pojavljuje se u otprilike 50 posto, FTLD-*tau* u otprilike 45 posto, a FTLD-FET od 5 do 10 posto slučajeva FTLD-a (1). FTLD-UPS prisutan je u manje od jedan posto slučajeva i nalazi se kod oboljelih s rijetkom mutacijom gena za nabijeni protein višekomornih tijela 2B (engl. *charged multivesicular body protein 2b gene, CHMP2B*) na kromosomu 3 (27,28).

TDP-43 je intranuklearni protein koji veže ribonukleinsku (engl. *ribonucleic acid, RNA*) i deoksiribonukleinsku kiselinu (engl. *deoxyribonucleic acid, DNA*) s ulogom regulacije transkripcije. U FTLD-TDP-u, abnormalno fosforiliran i ubikvitiniran TDP-43 protein pojavljuje se u različitim morfologijama, uključujući neuronske citoplazmatske inkluzije (NCI), intranuklearne inkluzije neurona, distrofične neurite i glijalne citoplazmatske inkluzije (29). Na temelju vrsta inkluzija i njihove moždane distribucije, FTLD-TDP se može dodatno podijeliti na četiri tipa (30).

Tip A sadrži mnogo kompaktnih NCI te kratkih distrofičnih neurita, pretežno u drugom sloju moždane kore. Ostala tri tipa tipična su za sve slojeve kore. Tip B očituje se umjerenom difuznom granuliranošću NCI i manjim brojem distrofičnih neurita. Za tip C karakterističan je manji broj NCI i mnogo dugih distrofičnih neurita. Za tip D tipičan je manji broj NCI, mnogo kratkih distrofičnih neurita i neuronskih intranuklearnih inkluzija. Tip A je najčešći podtip, i čini 40 do 50 posto slučajeva FTLD-TDP-a. Tip B čini oko 30 posto, tip C do 25 posto, a tip D je rijedak (30). Mehanizmi putem kojih abnormalnosti TDP-43 proteina dovode do neurodegeneracije još nisu potpuno razjašnjeni.

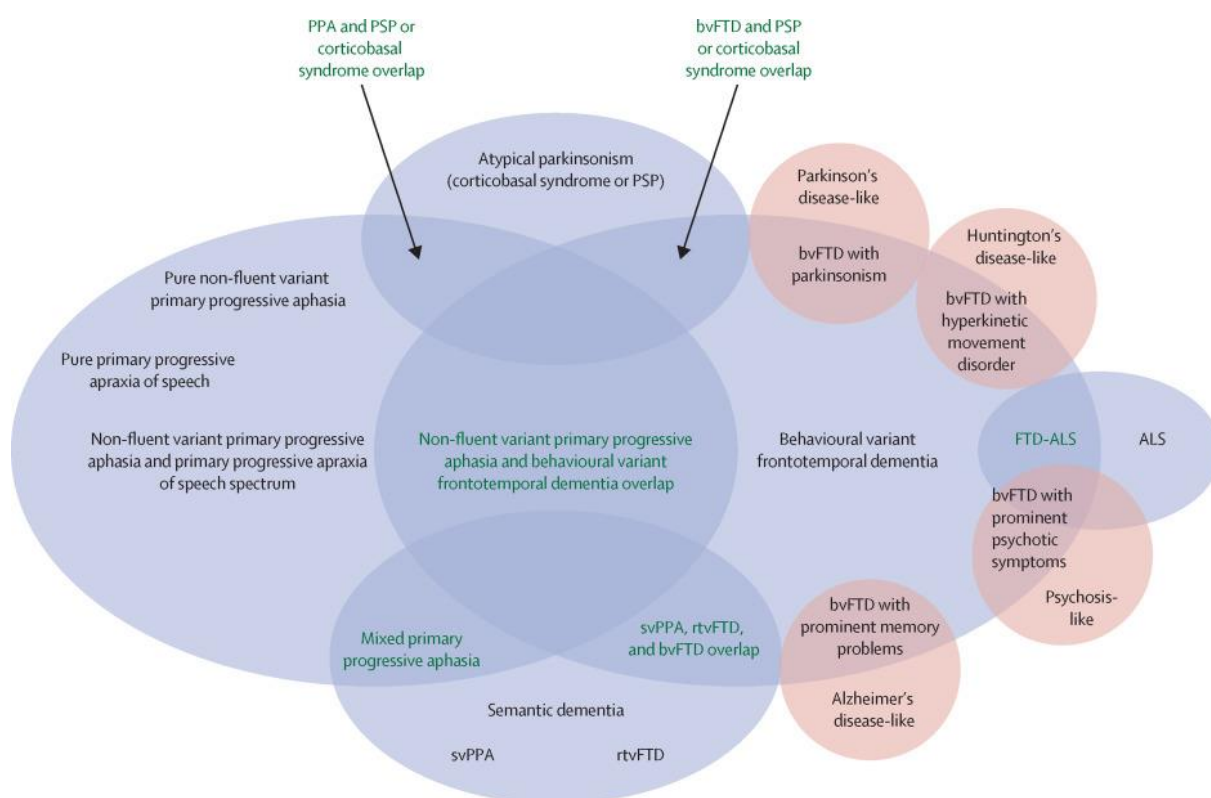
Određene autosomno dominantne mutacije, o kojima će biti više govora kasnije u tekstu, povezuju se s FTLD-TDP patologijom. FTLD uzrokovan *GRN* mutacijama (31) obično je povezan s FTLD-TDP tipom A patologije (*Slika 1.*). FTLD i ALS, uzrokovani *C9orf72* heksanukleotidnom ekspanzijom (32), povezani su s varijacijom tipova FTLD-TDP patologije i inkluzijama proteina dipeptidnih ponavljanja (engl. *dipeptide repeats*, DPR) (33). Dominira patologija tipa B, a rjeđe tip A ili mješoviti tip istih. Mutacije u genu za valozinom bogat protein (engl. *valosin-containing protein*, VCP), koje su povezane s FTD-om, inkluzijskim miozitisom i Pagetovom bolesti kostiju, uzrokuju patologiju tipa D (30,34). TDP-43 proteinopatije pronalaze se i u drugim neurodegenerativnim bolestima te nisu isključivo povezane s FTD-om (30).

Mutacije u genu koji kodira fuzionirani sarkomski protein (engl. *fused in sarcoma protein*, FUS) prvotno su identificirane kao uzrok familijarnog ALS-a (35). S obzirom na preklapanje MND-a s FTD-om te homologiju FUS proteina i TDP-43, istraživala se uključenost FUS-a u FTD patologiju, te je otkriveno da je većina slučajeva FTLD bez *tau* i TDP-43 inkluzija bila pozitivna na FUS protein (36). FUS je član obitelji FET proteina povezanih s bolesti bazofilnih inkluzijskih tjelešaca (engl. *boild inclusion body disease*, BIBD) te bolesti inkluzijskih filamenata neurona (engl. *neuronal intermediate filament inclusion disease*, NIFID) (37,38).

Slučajevi FTLD-a kod kojih se bilježe samo markeri ubikvitin-proteasomskog sustava (engl. *ubiquitin-proteasome system*, UPS) su rijetki. Neuropatologija uključuje ubikvitin i p62 pozitivne granularne neurocitoplazmatske inkluzije (negativne na *tau*, TDP-43 i FUS) (28).

1.3. Klinička slika frontotemporalnih demencija

FTD prema kliničkoj slici dijelimo na bihevioralnu varijantu FTD-a, varijantu FTD-a desnog temporalnog režnja te dva oblika primarne progresivne afazije (PPA), ne fluentnu i semantičku varijantu. U literaturi se ranije za bvFTD koristio pojam „frontalna varijanta FTD-a“, dok su se izrazi „temporalna varijanta FTD-a“ i „semantička demencija“ koristili za svPPA. Pojam „agramatička PPA“ podrazumijeva nfvPPA. Važno je napomenuti da je logopenička varijanta (lvPPA), treći podtip PPA, obično povezana s AD patologijom i ne ubraja se u kliničke sindrome FTD-a (1,39). FTD se klinički može manifestirati na različite načine, a postoje i brojna preklapanja s drugim neurološkim i psihijatrijskim bolestima (Slika 2.).



Slika 2. Spektar kliničkih manifestacija FTD patologije; preuzeto od Boeve i sur. (40).

1.3.1. Bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije

Bihevioralna varijanta FTD-a je najčešći klinički podtip FTD-a i čini više od polovice svih slučajeva FTD-a. Glavna karakteristika bvFTD-a su progresivne promjene u osobnosti i ponašanju koje predstavljaju značajnu i trajnu promjenu u odnosu na presimptomatsku osobnost. Početak se bolesti obično javlja tijekom šezdesetih godina (41). Zbog preklapanja kliničke slike sa psihijatrijskim poremećajima, simptomi u bvFTD-u često prethode ispravnoj dijagnozi i po nekoliko godina (10).

Rane promjene ponašanja kod bvFTD-a uključuju dezinhibiciju, apatiju, hiperoralnost i kompulzivno ponašanje. Dezinhibicija se očituje kao poremećena percepcija socijalnih normi i društveno neprimjereno ponašanje poput invazije osobnog prostora, mokrenja i defekacije na javnim mjestima, pretjerane bliskosti sa strancima te zapuštanja osobne higijene. Apatija se manifestira kao gubitak interesa i motivacije za aktivnosti te društvene odnose. Nerijetko se apatija u ranoj fazi bolesti pogrešno tumači kao depresija, pa se oboljele često upućuje na psihijatrijsko liječenje. Heteroanamnestički se osobe opisuje kao ravnodušne i distancirane. Degeneracija desne orbitofrontalne i anteriorne temporalne regije povezana je s gubitkom empatije (41). Hiperoralnost i promjene u prehrani često se manifestiraju kao želja za slatkim namirnicama i prejedanjem. Može doći do povećane konzumacije alkohola ili duhana. Oboljeli mogu istovremeno stavljati prekomjerne količine hrane u usta. Katkada pokušaju konzumirati nejestive predmete. Ovo ponašanje korelira s degeneracijom desne orbitofrontalne, inzularne, strijatalne i hipotalamičke regije (41,42). Kompulzivno ponašanje uključuje poremećaje govora karakterizirane perseveracijom poput verbalne stereotipije i eholalije, jednostavne ponavljajuće pokrete te radnje poput skupljanja, provjeravanja ili čišćenja. Neke osobe razvijaju nove hobije ili opsesije, često religioznog karaktera. Druge karakteristike, tipične za opsesivno-kompulzivni poremećaj, poput pranja ruku i fobije od mikroba, obično su odsutne. Oboljeli mogu razviti rigidnu osobnost, a većini nedostaje uvid u vlastite promjene ponašanja što utječe i na članove obitelji. Kako bi se istražila prisutnost promjena ponašanja, korisno je uzeti detaljnu heteroanamnezu (41).

Osobe s bvFTD-om obično nemaju izražene promjene tijekom neurološkog pregleda, posebice u ranim fazama bolesti. Moguća je pojava primitivnih refleksa, ali dijagnostički značaj istih je nizak jer nisu specifični za FTD. U kasnijim fazama bvFTD-a, dezinhibicija i kompulzivno ponašanje često izostaju, a javlja se apatija (progresija degeneracije medijalnog frontalnog korteksa) (43). U naprednim fazama bolesti moguća je pojava parkinsonizma, bolesti motoričkog neurona, a u manjem postotku slučajeva, i simptoma CBD-a ili PSP-a. Oboljeli obično imaju uredne neuropsihološke testove izvršne funkcije u ranoj fazi bolesti (41).

Oštećenje medijalnih frontalnih i orbitofrontalnih regija povezano je s apatijom i dezinhibicijom. Narušenost socijalne kognicije uključuje oštećenja u prepoznavanju izraza lica, afekta, emocija i sarkazma te teškoće u razumijevanju perspektive druge osobe (44). Izvršne funkcije i verbalna fluentnost opadaju s progresijom degeneracije dorzolateralne prefrontalne regije. Memorija i vidno-prostorne funkcije obično su pošteđene u bvFTD-u. Oštećenje pamćenja, kada je prisutno, najčešće je povezano s napredovanjem bolesti (45). Apatija i manjak koncentracije mogu otežati interpretaciju rezultata neuropsihološkog testiranja kod nekih osoba s bvFTD-om.

1.3.2. Primarne progresivne afazije

Primarna progresivna afazija (PPA) je klinički sindrom karakteriziran postepenom progresijom poremećaja govora poput apraksije govora, poteškoća s pronalaženjem, korištenjem i razumijevanjem riječi ili konstruiranjem rečenica. PPA nastaje kada neurodegenerativne promjene zahvate jezično-dominantnu hemisferu. PPA je tijekom ranih stadija bolesti karakterizirana izoliranim oštećenjima govora (tj. izostaju drugi kognitivni deficiti) (40).

Tri varijante PPA opisane su na temelju tipa poremećaja govora: nefluentna, semantička i logopenička. Obrasci jezičnog poremećaja u PPA odražavaju anatomske zahvaćene regije. Progresijom neurodegeneracije u PPA pojavljuju se i drugi simptomi, ali govor obično ostaje najviše pogođena kognitivna domena (46).

PPA se očituje progresivnim smetnjama govora uz relativno očuvanje epizodičke memorije i drugih kognitivnih domena. Govorna disfunkcija je očita tijekom razgovora i pri testiranju govora i jezika. Logopenička varijanta PPA obično je povezana s AD-om te se ne smatra podtipom FTD-a. Karakterizira je dominantno nominalna afazija (problemi s imenovanjem pojedinih predmeta) i značajne smetnje ponavljanja, ali uz očuvano razumijevanje pojedinačnih riječi, motorički govor i odsutnost agramatizama (46).

Osnovna značajka nfvPPA je motorički govorni deficit karakteriziran otežanom govornom produkcijom i agramatizmom. Iako je nominalna afazija čest simptom u svim podtipovima PPA, za nfvPPA je karakterističan poremećaj u fluentnosti govora. U oboljelih je izražen isprekidani govor, jednostavnost govorne ekspresije te literarna (fonemička) parafazija (40,46).

Iskrivljenja zvuka i poteškoće u izgovoru pri testiranju brzog i opetovanog ponavljanja višesložnih riječi s labijalnim, lingvalnim i palatalnim suglasnicima karakteristične su za apraksiju govora. Ovi deficiti odgovaraju atrofiji unutar lijevog inferiornog frontalnog girusa i stražnjeg fronto-inzularnog područja. U kasnijoj fazi bolesti može doći do mutizma. Iako je razumijevanje pojedinačnih riječi i jednostavnih rečenica obično pošteđeno, oboljeli često imaju poteškoća s razumijevanjem složenih rečenica (46). Socijalno ponašanje, pamćenje, vidno-prostorne vještine i druge kognitivne sposobnosti tipično su očuvane u ranoj fazi bolesti. Oboljeli obično zadržavaju uvid u vlastito stanje (47). Oštećenja mogu biti ograničena isključivo na ekspresivnu jezičnu funkciju, no mogu se pojaviti bihevioralne promjene, simptomi MND-a ili CBD-a napredovanjem bolesti (40).

Osnovna značajka svPPA je progresivan gubitak semantičke komponente govora koja uključuje oštećeno razumijevanje pojedinačnih riječi i uporabu istih van konteksta uz očuvanu fluentnost, prozodiju i ritam. Kao i kod drugih PPA, nominalna se afazija ubraja u rane simptome bolesti. Ipak, definirajuća značajka semantičke varijante je progresivni gubitak znanja o različitim pojmovima stečenog tijekom života. U ranoj fazi bolesti oboljeli mogu imati značajne probleme razumijevanja pojedinačnih riječi (40). Progresijom bolesti može doći do disleksije i/ili disgrafije, posebice u slučajevima kada pravilan izgovor ili pravopis ovise dominantno o semantičkom znanju (površna disleksija; čest slučaj u engleskom jeziku, nepravilno čitanje riječi kao što su *Coca-Cola*, *pizza* i sl.).

Funkcionalni testovi poput crtanja životinja mogu biti dijagnostički korisni; oboljeli od svPPA često crtaju bez karakterističnih obilježja (npr. crtaju miša bez repa), što može ukazivati na gubitak semantičkih detalja za određene pojmove. Za razliku od svPPA s prevladavajućom atrofijom lijevog temporalnog režnja, kliničke značajke degeneracije dominantno desnog temporalnog režnja ranije su opisivane kao semantički bvFTD, a danas se smatraju novim kliničkim podtipom (rtvFTD) o kojem će biti riječi u nastavku (12,48).

1.3.3. Varijanta frontotemporalne demencije desnog temporalnog režnja

Varijanta FTD-a desnog temporalnog režnja danas se smatra odvojenim kliničkim entitetom FTD-a. Smatra se da je ovaj obrazac kognitivnih, bihevioralnih i jezičnih oštećenja uzrokovan jedinstvenim uzorkom atrofije temporalnog režnja. Otežano je razlikovanje rtvFTD-a, bvFTD-a i AD-a, posebice u ranim fazama (49). Osobe s atrofijom desnog temporalnog režnja klinički se manifestiraju bihevioralnim promjenama, ali i poremećajima epizodičke memorije do kojeg dolazi širenjem u medijalni temporalni korteks. Na početku se najčešće manifestiraju promjene osobnosti i poteškoće u prepoznavanju poznatih lica (tzv. prozopagnozija) (48,50). Ostali simptomi uključuju gubitak empatije, složene kompulzije te smetnje u prepoznavanju emocija (48). Prostorna dezorijentacija često je prisutna. Govorne funkcije obično su pošteđene na početku, ali se pogoršavaju progresijom bolesti (50). Zaključno, rtvFTD dijeli kliničke aspekte sa svPPA, bvFTD-om i AD-om, ali pokazuje jedinstvene kliničke značajke ovisne o anatomskoj distribuciji atrofije desnog temporalnog režnja.

1.3.4. Frontotemporalna demencija udružena s motoričkom patologijom

Većina oboljelih od FTD-a nemaju motoričke simptome u ranim fazama bolesti. Međutim, postoje određeni klinički sindromi udruženi s FTD-om za koje su isti karakteristični: parkinsonizam, amiotrofična lateralna skleroza, sindrom kortikobazalne degeneracije i progresivna supranuklearna paraliza.

Parkinsonizam je najčešći poremećaj pokreta udružen s FTD-om. Inicijalno se za taj klinički entitet rabio izraz „FTD i parkinsonizam povezani s kromosomom 17“ (FTDP-17), no nedavno su otkriveni i drugi geni (npr. *GRN*, *C9orf72*) koji također mogu uzrokovati FTD udružen s parkinsonizmom. Klinički se očituje biheviornalnim simptomima praćenim bradikinezijom, rigidnošću, tremorom i posturalnom nestabilnošću. Preživljenje za ovaj tip patologije iznosi prosječno 5 do 10 godina (51).

Bolest motoričkog neurona može prethoditi ili slijediti kliničkim znakovima FTD-a, najčešće u sklopu bvFTD podtipa. Oko 15 do 20 posto oboljelih s klasičnim ALS-om ima kognitivne i biheviornalne simptome u skladu s bvFTD-om (52). Za MND karakteristični su zahvaćenost gornjih motoneurona (spastičnost i hiperrefleksija) te donjih motoneurona (slabost, atrofija i fascikulacije). Bulbarna zahvaćenost češće je prisutna kod osoba s FTD-MND-om nego kod klasičnog ALS-a. Pseudobulbarni afekt i nekontrolirani napadaji smijeha/plača često se viđaju. Biheviornalni simptomi FTD-MND-a općenito su slični onima tipičnog bvFTD-a. Međutim, psihotični simptomi su češći u FTD-MND-u nego u bvFTD-u (5). Čini se da je to osobito tipično za nositelje *C9orf72* heksanukleotidnih ekspanzija, najčešće identificiranog genetskog uzroka FTD-MND-a (53,54). PPA se može, u iznimno rijetkim slučajevima, pojaviti udružena s MND-om (55). Slikovne pretrage u osoba s FTD-MND-om, uz frontotemporalnu atrofiju, prikazuju i atrofiju u premotoričkim područjima i precentralnim girusima. Osobe s FTD-MND-om imaju kraće preživljenje u odnosu na one bez MND-a (5).

Kortikobazalna degeneracija opisana je kao progresivni neurodegenerativni poremećaj karakteriziran asimetričnim parkinsonizmom, apraksijom, mioklonusom, distonijom i sindromom stranog uda (engl. *alien limb*). Radi se o taupatiji koja zahvaća frontalne režnjeve, bazalne ganglije i moždano deblo. Početni klinički sindrom može poprimiti oblik bvFTD-a, nfPPA ili motoričke disfunkcije. Odsustvo rane motoričke disfunkcije ne isključuje CBD kod osoba koje se prezentiraju kliničkom slikom FTD-a. Osim toga, CBD je prezentacijski heterogena bolest tijekom čijeg trajanja klinička slika može znatno varirati čak i kod iste osobe (4,56).

Progresivna supranuklearna paraliza je neurodegenerativni sindrom koji se manifestira supranuklearnim poremećajem pogleda, aksijalnom distonijom s pretjerano uspravljenim položajem tijela, bradikinezijom, rigidnosti i padovima u ranim fazama bolesti. Većina oboljelih od PSP-a također ima promjene u kogniciji i ponašanju koje se preklapaju s bvFTD-om. Apatija i dezinhibicija najčešći su bihevioralni simptomi, a mogu i prethoditi motoričkim simptomima (4).

1.4. Dijagnostika frontotemporalnih demencija

Dijagnoza bvFTD-a uglavnom se postavlja kliničkom procjenom, uz veliku važnost heteroanamneze zbog nedostatka uvida oboljelog u vlastito stanje (41). Smjernice Internacionalnog konzorcija za kriterije bvFTD (engl. *International bvFTD Criteria Consortium*, FTDC) iz 2011. godine u obzir uzimaju kliničke značajke, slikovne metode, neuropatologiju i genetsko testiranje (57). Moguća bvFTD dijagnoza temelji se na prisutnosti tri od šest kriterija: dezinhibicija, apatija/inercija, gubitak suosjećanja, perseverativno/kompulzivno ponašanje, hiperoralnost i disegzekutivni neuropsihološki profil. Za vjerojatnu bvFTD dijagnozu moraju biti prisutni prethodno navedeni kriteriji uz ispunjene sljedeće uvjete: oboljeli pokazuje značajan funkcionalni pad (prema izvještaju njegovatelja/skrbnika te na rezultatima ljestvice za procjenu demencije ili upitnika funkcionalne aktivnosti) uz slikovnu dijagnostiku karakterističnu za bvFTD poput atrofije frontalnog i/ili prednjeg dijela temporalnog režnja identificirane magnetskom rezonancijom (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI) ili računalnom tomografijom (engl. *computed tomography*, CT) mozga te hipoperfuzije ili hipometabolizma istih regija prikazanih putem jednofotonske (engl. *single-photon emission computed tomography*, SPECT) ili pozitronske emisijske tomografije (engl. *positron emission tomography*, PET) (57).

Slikovne metode mogu isključiti nedegenerativne neurološke bolesti. Funkcionalne neuroslikovne studije poput SPECT-a, perfuzijske MRI ili PET-a mogu biti osjetljivije u usporedbi s MRI u ranim fazama bvFTD-a i PPA (41). Neuropsihološko testiranje može pomoći u razlikovanju bvFTD-a od drugih sindroma (57).

Kod bvFTD-a atrofija se najčešće pojavljuje u desnoj hemisferi, zahvaćajući anteriornu inzulu, anteriorni cingularni korteks i amigdalnu (41). Oštećenje orbitofrontalnog, desnog inzularnog i strijatalnog područja korelira s promjenama u prehranbenim preferencijama (42), oštećenje medijalnog frontalnog i anteriornog cingularnog korteksa s apatijom, a atrofija desnog anteriornog temporalnog režnja i desnog medijalnog frontalnog korteksa s gubitkom empatije (48).

Psijhijatrijski poremećaji koji mogu nalikovati bvFTD-u uključuju depresiju, opsesivno-kompulzivni poremećaj i bipolarni poremećaj (58). U usporedbi s bvFTD-om, oboljeli od AD-a ostvaruju lošije rezultate na testovima epizodičke memorije i vidno-prostornih vještina, dok strukturno snimanje može pokazati različite obrasce atrofije (59).

PPA se dijagnosticira na temelju anamneze i neurološkog pregleda, s atrofijom specifičnih moždanih regija ovisno o varijanti bolesti. Atrofija lijevog posteriornog frontalnog režnja povezana je s nvPPA, atrofija lijevog anteriornog temporalnog režnja karakteristična je za svPPA, a atrofija lijevog lateralnog parijetalnog režnja za lvPPA. Neuropsihološko testiranje otkriva obrasce jezičnih deficita karakterističnih za svaku varijantu, dok su testovi epizodičke memorije, izvršnih i vidno-prostornih funkcija u ranim stadijima bolesti obično očuvani (40).

PET mozga uz korištenje tau-obilježavača koristi se za dokazivanje postojanja *tau* patologije (60,61). PPA varijante pokazuju više obrazaca neuropatologije; nvPPA najčešće je povezana s FTLD-*tau*, svPPA s FTLD-TDP tipom C i lvPPA s Alzheimerovom patologijom (40,46).

1.5. Terapija frontotemporalnih demencija

Fokus nefarmakoloških intervencija je na poboljšanju kvalitete života i sigurnosti te održavanju općeg zdravlja oboljelog. Redovito aerobno vježbanje poboljšava kogniciju i opće zdravlje osobe s demencijom. Fizikalna terapija može pomoći u očuvanju ravnoteže i održavanju fizičke aktivnosti, a logopedska terapija i komunikacijska pomagala su korisni kod oboljelih s primarnom progresivnom afazijom (62).

Farmakološko liječenje kod FTD-a je simptomatsko i usmjereno na ublažavanje neuroloških i biheviornalnih simptoma, s ograničenom učinkovitosti. Unatoč brojnim istraživanjima područja, i dalje ne postoji odobrena terapija koja modificira tijek bolesti (engl. *disease-modifying treatment*) od strane Uprave za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) Sjedinjenih Američkih Država (62). Neurokemijska osnova FTD-a nije potpuno razjašnjena, no studije su ukazale na probleme u određenim neurotransmitterskim sustavima. Nije dokazano da određeni lijekovi poboljšavaju ili stabiliziraju kognitivne deficite kod FTD-a. Inhibitori kolinesteraze se ne preporučuju, osim u slučajevima kada se ne može u potpunosti isključiti AD (63).

Promjene u serotoninskoj aktivnosti potvrđene su autopsijskim, slikovnim i likvorskim studijama, a povezuju se s mnogim biheviornalnim problemima kod FTD-a (62,64). Dopaminergička funkcija može biti promijenjena kod oboljelih od FTD-a, češće kod pojedinaca s ekstrapiramidalnim simptomima. Povećana aktivnost dopaminergičkog sustava i promijenjena modulacija istog povezana je s agitiranim i agresivnim ponašanjem. Kolinergički sustav relativno je očuvan kod FTD-a, za razliku od AD-a (63). Placebom kontrolirano ispitivanje učinkovitosti galantamina kod FTD-a Kertezsa i suradnika sugeriralo je da bi isti mogao djelovati korisno kod PPA, ali ne i bvFTD-a (65).

Inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs) preporučuju se kao početna terapija za biheviornalne simptome. Uzrokuju smanjenje anksioznosti, impulzivnosti i stereotipnih ponašanja (62). Trazodon se pokazao učinkovitim u liječenju agitacije i agresije u opservacijskim studijama i dvostruko-slijepom, randomiziranom ispitivanju Leberta i suradnika (66).

Atipični antipsihotici mogu pomoći kod agitacije i drugih neurobiheviornalnih simptoma FTD-a, ali se, zbog nuspojava i povećanog rizika od smrtnosti, koriste s oprezom (62). Nedovoljno je kliničkih dokaza koji podupiru korist od stimulansa kod FTD-a, a smatra se da isti mogu izazvati delirij u nekim slučajevima. Metilfenidat može utjecati na apatiju (26,67). Antiepileptici i inhibitori monoaminooksidaze imaju ograničene dokaze o učinkovitosti te su potrebna daljnja istraživanja.

Trenutno su u tijeku pretežito farmakološka istraživanja za obiteljski FTD s autosomno dominantnim mutacijama (62). Na primjer, kod oboljelih od FTD-*tau* patologije, pasivna imunizacija monoklonalnim antitijelima protiv *tau*-proteina poboljšava odstranjivanje istog (68). Eksperimentalne studije s monoklonalnim antitijelima protiv sortilina, proteina uključenog u razgradnju progranulina, također su u tijeku (69). Druge terapije genskog uređivanja koriste antisens oligonukleotide (engl. *antisense oligonucleotides*, ASOs) za suzbijanje prekomjerne ekspresije RNA kod oboljelih s mutacijom *C9orf72* (70). Tehnike neinvazivne stimulacije mozga (engl. *noninvasive brain stimulation*, NIBS) u svrhu modulacije neuralnih ritmova se istražuju za potencijalnu primjenu kod oboljelih od FTD-a u budućnosti (71).

Dokazi podupiru ključnu ulogu neuroinflamacije u patofiziologiji FTD-a i drugih neurodegenerativnih bolesti. Smatra se da neuroinflamacija može izmijeniti sinaptički prijenos, pridonoseći progresiji neurodegeneracije (62). Istraživanja su pokazala povoljne učinke palmitoiletanolamida, endogenog lipidnog medijatora koji modulira procese neuroinflamacije (72). U terminalnim fazama demencije, palijativna skrb može poboljšati simptome oboljelog i smanjiti teret skrbnika (62).

2. Genetika frontotemporalnih demencija

U nastavku ovog diplomskog rada cilj mi je obraditi genetiku FTD-a, s posebnim naglaskom na analizu ključnih uzročnih gena kao što su *MAPT*, *GRN*, *C9orf72*, gen za TANK-vezujuću kinazu 1 (engl. *TANK-binding kinase 1 gene*, *TBK1*), *VCP* i *FUS*, njihovih produkata te mehanizama kojima utječu na patogenezu FTD-a. Nadalje, naglasit ću specifičnosti genetski uzrokovanog FTD-a te terapijske opcije koje imaju potencijal modificiranja tijekom bolesti u budućnosti. Spomenut ću i metode genetskog testiranja koje omogućuju rano otkrivanje predispozicije za FTD. Zaključno, osvrnut ću se na važnost dosada otkrivenih podataka kao osnove za provođenje budućih istraživanja u području genetskog FTD-a.

3. Geni povezani s nastankom frontotemporalnih demencija

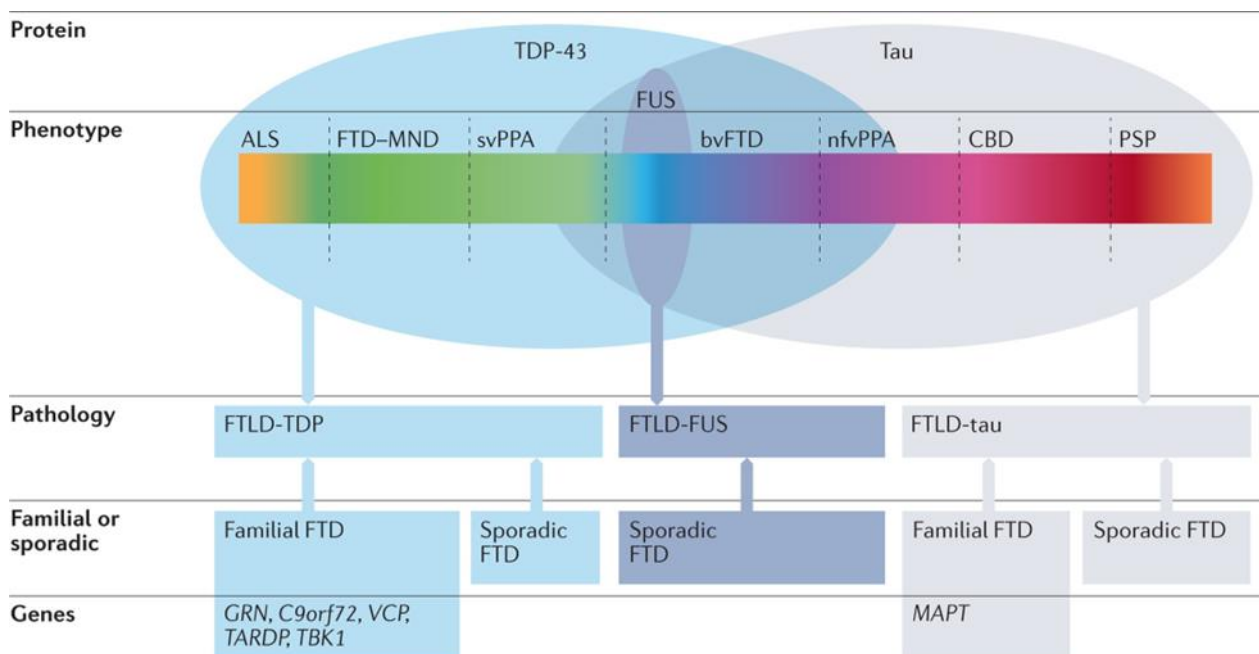
FTD je neurodegenerativni poremećaj s velikim udjelom nasljedne komponente i značajnom genetičkom heterogenošću. Općenito, oko 30 do 50 posto oboljelih od FTD-a ima pozitivnu obiteljsku anamnezu demencije, psihičkih bolesti ili motoričkih simptoma, pri čemu se u 10 do 25 posto slučajeva bolest nasljeđuje autosomno dominantno (17,18). Moguće je naslijediti širok spektar kliničkih fenotipova, pri čemu je obiteljska anamneza najčešće pozitivna kod bvFTD-a (48 posto slučajeva) te FTD-ALS-a (10 do 40 posto slučajeva). Obiteljska je anamneza pozitivna u svega 12 posto slučajeva PPA, pri čemu je s genetskom etiologijom najmanje povezana svPPA (18,73). Koristeći modificiranu Goldmanovu skalu (74,75), jaka obiteljska povezanost (ocjene 1–3) pronađena je kod 31 posto ispitanika, dok je korištenjem Penn klasifikacije ekvivalentna povezanost (visoke ili srednje kategorije) pronađena kod 26 posto ispitanika (73).

Do danas, autosomno dominantne mutacije u *MAPT*-u, *GRN*-u i *C9orf72* odgovorne su za većinu genetski uzrokovanog FTD-a, pri čemu je ekspanzija heksanukleotida velike duljine (GGGGCC) u prvom intronu *C9orf72* najčešći uzrok FTD-a (76). Mutacije u ovim genima odgovorne su za otprilike 15 posto osoba s obiteljskom anamnezom FTD-a (77). Nedavno je identificirana *TBK-1* mutacija kao vjerojatno četvrti najčešći genetski uzrok FTD-a (78). Svaka od navedenih genetskih alteracija uzrokuje između 5 i 10 posto svih FTD-ova, s istaknutom geografskom varijabilnošću u provedenim istraživanjima (npr. u Sjevernoj Italiji i Portugalu veća je učestalost *GRN* mutacija) (79,80).

Baza podataka o mutacijama za AD i FTD (engl. *Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia Mutation Database*) sadrži popis genetskih varijacija povezanih s monogenskim oblicima AD-a i FTD-a. Pruža informacije o brojnim genima uključujući *MAPT*, *GRN*, *C9orf72*, *TBK1*, *VCP*, *CHMP2B*, *FUS*, gen za TAR vezujući protein (engl. *TAR DNA-binding protein gene*, *TARDBP*) i drugima (81).

U posljednjih nekoliko godina, s autosomno dominantnim FTD-om povezuju se i mutacije u genima za sekvestosom 1 (engl. *sequestosome 1 gene, SQSTM1*), protein 10 koji sadrži domenu zavojnica-zavojnica-heliks-zavojnica-zavojnica-heliks (engl. *coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 10 gene, CHCHD10*), *TBK1*, optineurin (engl. *optineurin gene, OPTN*), ciklin F (engl. *cyclin F gene, CCNF*), TIA1 citotoksični granula-povezani RNA-vezujući protein (engl. *TIA1 cytotoxic granule-associated RNA binding protein gene, TIA1*) itd. Ukupno uzrokuju manje od pet posto svih slučajeva FTD-a, a većina je identificirana u malom broju obitelji diljem svijeta (18).

Zabilježeno je i istovremeno pojavljivanje dvije patogene mutacije kod iste osobe (*C9orf72* heksanukleotidna ekspanzija uz mutaciju u *GRN* ili *MAPT* genu), homozigotni nositelji mutacija u *MAPT* i *GRN* genima te homozigotnost za *C9orf72* heksanukleotidnu ekspanziju (82–85). Postoje i izolirane varijante s autosomno recesivnim obrascem nasljeđivanja (86,87). Genetski uzrokovan FTD je i neuropatološki heterogen; najčešće su u podlozi TDP-43 proteinopatije, posebice tipovi A ili B, a potom tauopatije, FUS patologije i druge rjeđe proteinopatije (*Slika 3.*) (88).



Slika 3. Klinički, patološki i genetički spektar FTD-a; preuzeto od Meetera i sur. (89).

Patogeneza FTD-a obilježena je stvaranjem toksičnih ekstracelularnih ili intracelularnih inkluzija u neuronima i glija stanicama, a neurodegenerativni proces može započeti u različitim regijama mozga (1). Genetske mutacije mogu uzrokovati pogrešno sklapanje proteina što potencijalno može dovesti do gubitka funkcije ili promjena strukture kojom protein dobiva nova toksična svojstva. Spomenuto dovodi do anomalija proteostaze i remećenja funkcije ključnih staničnih komponenti (lizosoma, mitohondrija i endoplazmatskog retikuluma) ili procesa (autofagolizosomskog prometa, signalizacije endoplazmatskog retikuluma i mitohondrija te aksonalnog transporta) što može dovesti do stanične smrti (90–92). U nastavku će biti obrađeni najčešće pogođeni geni kod genetski uzrokovanog FTD-a.

3.1. Gen za mikrotubulu pridruženi protein *tau* (*MAPT*)

Godine 1990. otkrivena je poveznica mutacija u *MAPT* genu i nasljednog oblika FTD-a s parkinsonizmom. To je ujedno bila i prva otkrivena genetska etiologija nasljednog FTD-a (93). Gen *MAPT* smješten je na lokusu 17q21.31 i kodira mikrotubulu pridruženi protein *tau*. Protein sudjeluje u stabilizaciji i sastavljanju mikrotubula, aksonalnom transportu, regulaciji neuronske aktivnosti, neurogeneze i dr. Nalazi se u dendritima i jezgri, no funkcija nije u potpunosti definirana. Smatra se da bi mogao imati ulogu u održavanju genomske DNA (12,94).

Gen *MAPT* sastoji se od 16 egzona koji, alternativnim prekrajanjem pre-mRNA, kodiraju šest različitih *tau* izoformi koje mogu sadržavati tri ili četiri karboksilne ponavljajuće domene (3R ili 4R). Mutacije u genu dovode do taupatija za koje su karakteristične hiperfosforilacija i netopive inkluzije *tau* proteina unutar neurona i glija stanica. Zamjenske (engl. *missense*) mutacije u regiji koja kodira domenu za vezanje mikrotubula mogu dovesti do smanjenog afiniteta *tau* proteina za mikrotubule i povećati sklonost nastanku filamenata ili agregata, što je direktno povezano s formiranjem patoloških neurofibrilarnih snopića. Većina mutacija u prekrajanju zahvaća intron 10 koji je odgovoran za nastanak 3R i 4R izoformi (12,95).

Neuropatologija s povećanom proporcijom 4R *tau* izoforme pronađena je u FTD-u s parkinsonizmom. Promjena omjera 3R i 4R izoformi, koje intrinzično imaju različit afinitet za mikrotubule, potiče agregaciju *tau* proteina putem zasada neobjašnjenih mehanizama. Također su zabilježene delecije (egzona 6-9) i duplikacije (96).

Mutacije u *MAPT*-u uzrokuju neurotoksičnost putem tri glavna mehanizma. Prvo, uzrokuju gubitak funkcije (engl. *loss of function*) *tau* proteina (96), što je obično povezano s agregacijom i/ili hiperfosforilacijom, dovodeći do razdvajanja mikrotubula i poremećaja aksonalnog transporta. Drugo, toksičan dobitak funkcije *tau* proteina (engl. *gain of function*) uzrokuje formiranje agregata koji djeluju kao izravni toksični čimbenici i dovode do interferencije s aksonalnim transportom, disfunkcije mitohondrija, poremećenog funkcioniranja lizosoma i oštećenja autofagije (92,95,97). Treće, krivi položaj *tau* proteina postsinaptički dovodi do sinaptičke disfunkcije (97). Osim hiperfosforilacije, drugim posttranslacijskim modifikacijama *tau* izoformi mogu nastati oligomerni i topivi oblici *tau* proteina (98).

Identificirano je preko 60 patogenih autosomno dominantnih mutacija u *MAPT* genu (18). Klinički fenotip osoba s *MAPT* mutacijama može biti heterogen čak i unutar iste obitelji; opisan je bvFTD s ili bez parkinsonizma, a rjeđe prezentacije uključuju PPA ili sindrom sličan AD-u (18,76,99). Mutacije koje ne utječu na prekrajanje egzona 10 u *MAPT* genu obično su povezane s nastankom bvFTD-a, dok mutacije koje utječu na prekrajanje istog, povećanjem omjera 4R *tau* izoforme u odnosu na 3R, češće uzrokuju bvFTD s parkinsonizmom (100,101). Smatra se da su *MAPT* mutacije gotovo potpuno penetrantne, a u usporedbi s drugim genetskim mutacijama koje uzrokuju FTLD, nositelji mutacija u *MAPT* genu imaju raniju dob početka simptoma (između 40 i 60 godina starosti) (18).

Za razliku od sporadičnog bvFTD-a, nositelji mutacija u *MAPT* genu mogu se prezentirati ranim poremećajima pamćenja uz prisutnu atrofiju srednjeg temporalnog režnja (102). U rijetkim slučajevima oboljeli mogu postati nijemi. Progresija motoričkog oštećenja kod pogođenih osoba može dovesti do nepokretnosti. Prosječno trajanje bolesti je 9,3 godine, no pojedinci mogu poživjeti i više od 30 godina (95).

3.2. Gen za progranulin (*GRN*)

Proučavanje mnogih autosomno dominantnih slučajeva FTD-a bez detektiranih mutacija u *MAPT* genu dovelo je 2006. godine do otkrića da mutacije *GRN* gena, lociranog na istoj kromosomskoj regiji, također uzrokuju FTD (103). *GRN* se nalazi na lokusu 17q21.32 te kodira glikoprotein progranulin, izražen u neuronima središnjeg živčanog sustava i glija stanicama, koji se razlaže na manje proteine nazvane granulinima nakon cijepanja lizosomalnim proteazama.

Granulini održavaju funkciju lizosoma regulirajući aktivnost određenih lizosomskih enzima. Progranulin i granulini djeluju kao faktori rasta koji reguliraju stanični ciklus i pokretljivost putem Akt i mitogenom aktiviranog protein-kinaznog (MAPK) signalnog puta te su uključeni u biološke procese poput cijeljenja rana, upale, angiogeneze, funkcije lizosoma i sinaptičke transmisije (104,105).

Opisano je više od 100 različitih mutacija, uključujući pomake u okviru čitanja (engl. *frameshift*), supstitucijske (engl. *missense*) i besmislene (engl. *nonsense*) mutacije te delecije. Spomenute mutacije uzrokuju ekspresiju bolesti haploinsuficijencijom te dovode do FTD-a s TDP-43 neuropatologijom (18). Potpuni deficit progranulina prisutan je u skupini neuronskih ceroidnih lipofuscinoza; neuropedijatrijskih poremećaja lizosoma karakteriziranih epileptičkim napadajima, demencijom, gubitkom vida i cerebralnom atrofijom. Istraživanja provedena na animalnim modelima te oboljelima s heterozigotnim *GRN* mutacijama dokazala su da je disfunkcija lizosoma ključna u patologiji FTD-a. Nedostatak progranulina, između ostalog, mijenja lizosomalnu homeostazu abnormalnostima u katabolizmu gangliozida te dovodi do neurodegeneracije (104,106). Ostali geni povezani s FTD-om uključeni u lizosomalni put razgradnje uključuju *TBK1*, *VCP1*, *CHMP2B*, *SQSTM1* i *OPTN* (76,104).

Nadalje, gubitak regulacije upalnog odgovora, mitotičke i neurotrofičke funkcije progranulina povezan je s hiperaktivacijom mikroglije nakon neuralne ozljede, prekomjernom sinaptičkom eliminacijom te promijenjenom ekspresijom citokina u serumu i likvoru (104,107). *GRN* mutacije pokazuju nepotpunu penetrantnost i fenotipsku heterogenost s različitom dobi početka simptoma (od 35 do 87 godina starosti), ali u prosjeku bolest počinje kasnije nego kod nositelja *MAPT* mutacija (108).

Najčešće kliničke dijagnoze su bvFTD, nvPPA i CBD. Opisane su i osobe sa sindromom sličnim AD-u, dok su simptomi MND-a rijetki. Ekstrapiramidalni simptomi prisutni su u nekim slučajevima, a obično se javljaju kasnije u tijeku bolesti (103,109). Kod nekih osoba s ovom patologijom MRI mozga pokazuje opsežne lezije bijele tvari uz uobičajeni obrazac fokalne atrofije frontalnog i temporalnog korteksa (110).

3.3. Kromosom 9 otvorenog okvira čitanja 72 (*C9orf72*)

Ekspanzija GGGGCC (G4C2) heksanukleotida u prvom intronu gena *C9orf72* smještenog na lokusu 9p21.2, identificirana 2011. godine, prepoznata je kao najčešći genetski uzrok etiologije FTD-a i ALS-a. Smatra se da uzrokuje oko 12 posto familijarnog FTD-a (18,76). Ovo otkriće pokazalo je da su FTD i ALS povezani te dijele genetičku i patogenetsku pozadinu.

C9orf72 heksanukleotidna ekspanzija genetički je uzrok oko 25 posto obiteljskih slučajeva ALS-a (111). Proširenja *C9orf72* rezultiraju patologijom FTLD-TDP. *C9orf72* kolokalizira nekoliko proteina uključenih u endosomalni transport i autofagiju. Većina gena zdravih osoba sadrži između 2 i 20 heksanukleotidnih ponavljanja, dok se veće ekspanzije (100 do 1000) često pronalaze kod osoba s FTD-MND-om (18,76).

S obzirom na potencijalnu somatsku nestabilnost mutacije i mozaicizam unutar središnjeg živčanog sustava, trenutno nije definiran prag patološke duljine ponavljanja (106). Proširene heksanukleotidne ekspanzije u nekodirajućem području gena generiraju pet različitih dipeptidnih proteinskih ponavljanja (18,32). Postmortalna istraživanja dokazala su da nositelji ekspanzije *C9orf72* sadrže inkluzije TDP-43 (neuropatologija FTD-TDP tipa A i B), RNA agregate i DPR inkluzije (76,88). Stoga, mogući patofiziološki mehanizmi intronske ekspanzije uključuju haploinsuficijenciju *C9orf72* proteina, stvaranje RNA agregata te abnormalnih DPR proteina (90–92). Poremećaji u nukleocitoplazmatskom transportu također mogu doprinijeti nastanku bolesti (112).

Otkriveno je i snažno međudjelovanje *C9orf72* s genima *TBK1* i *TARDBP*. *TBK1* se fosforilira kao odgovor na agregaciju *C9orf72* poli(Gly-Ala) proteina i zadržava se u inkluzijama, što rezultira smanjenom aktivnošću *TBK1* i doprinosi neurodegeneraciji. Smatra se da je smanjenje aktivnosti *TBK1* u miševa pogoršalo fenotipove inducirane poli(Gly-Ala) i TDP-43 neuropatologiju te uzrokovalo nakupljanje defektnih endosoma. Dakle, poremećaj endosom-lizosomskog puta u FTD-ALS-u uzrokuje povećanu agregaciju proteina, čime ishodno nastaje TDP-43 proteinopatija i neurodegeneracija (113,114). Iako su dominantne kliničke prezentacije nositelja *C9orf72* ekspanzije ponavljanja bvFTD, ALS ili oboje, prijavljeni su i slučajevi svPPA i nfvPPA (54). Dob početka i progresija bolesti vrlo su varijabilni. Kod familijarnog FTD-MND-a, *C9orf72* heksanukleotidna ekspanzija odgovorna je za bolest u više od 50 posto slučajeva. Nositelji *C9orf72* ekspanzije ponavljanja koji se klinički manifestiraju s FTD-om pokazuju visoku učestalost psihoze i halucinacija u usporedbi s drugim nositeljima gena za FTD (18,76,109).

Duljina ponavljanja pokazuje visoku varijabilnost, čak i unutar istog organizma. Većina istraživanja ne pokazuje jasnu povezanosti duljine ponavljanja s kognitivnim oštećenjem, kliničkom patologijom ili dobi početka bolesti, iako se smatra da veće ekspanzije mogu biti povezane s duljim trajanjem bolesti kod FTD-a ili kraćim preživljenjem (115,116).

3.4. Gen za TANK-vezujuću kinazu 1 (*TBK1*)

2015. godine identificiran je gen za TANK-vezujuću kinazu 1 na 12. kromosomu (12) kao vjerojatno četvrti najčešći genetski uzrok FTD-a, zaslužan za manje od dva posto slučajeva (18,78). *TBK1* je serin/treonin kinaza iz obitelji inhibicijskih *kapa B* kinaza (engl. *inhibitory kappa B kinase*, IKK). Fosforilira širok raspon supstrata, uključujući optineurin i p62 (*SQSTM1*), dva proteina uključena u autofagiju i povezana s FTD-om i ALS-om (117).

Mutacije koje uzrokuju gubitak funkcije *TBK1* proteina još ranije su identificirane kao rijedak genetski uzrok uključen u 0,5 do 4 posto slučajeva ALS-a. Studija Caroppe i suradnika tvrdi da bi *TBK1* mutacije, osim s MND-om, mogle biti više uzročno povezane s kliničkim fenotipovima PPA u usporedbi s bvFTD-om (118).

3.5. Gen za valozinom bogat protein (*VCP*)

Gen za valozinom bogat protein nalazi se na lokusu 9p21.1–p12. *VCP* je povezan s različitim staničnim aktivnostima, uključujući kontrolu staničnog ciklusa, fuziju membrana i ubikvitin-proteasomski put razgradnje (34). Identificirana je poveznica s miozitisom inkluzijskih tjelešaca, Pagetovom bolesti kostiju i obiteljskim ALS-om (34,119). Za mutacije gena *VCP* smatra se da uzrokuju patologiju FTD-TDP tipa D (30,34).

3.6. Gen za fuzionirani sarkomski protein (*FUS*)

Mutacije u genu za fuzionirani sarkomski protein prvotno su identificirane kao uzrok familijarnog ALS-a (35). *FUS* gen je lociran na 16. kromosomu, a kodira DNA/RNA-vezujući protein (35). S obzirom na preklapanje MND-a s FTD-om, te homologiju *FUS* proteina i TDP-43, istraživala se uključenost *FUS*-a u FTD. Otkriveno je da je većina slučajeva FTLD bez *tau* i TDP-43 inkluzija bila pozitivna na *FUS* protein (36). Osim *FUS*-a, ove patološke inkluzije također su sadržavale i proteine Ewingovog sarkoma (*EWS*) i faktor 2N povezan s TATA-vezujućim proteinom (engl. *TATA-binding protein-associated factor 2N*, *TAF15*) koji zajedno pripadaju porodici *FET* proteina (120). *FET* proteini nalaze se i u bolesti bazofilnih inkluzijskih tijela (*BIBD*) te bolesti inkluzijskih filamenata neurona (*NIFID*) (37,38). Procjenjuje se da FTLD-*FET* čini 5 do 10 posto svih slučajeva FTLD-a.

3.7. Ostali uzročni geni

Rjeđe genetske varijante povezane s FTD-om uključuju mutacije u genima *CHMP2B*, *TARDBP*, *SQSTM1*, *CHCHD10*, genu za receptor izražen na mijeloidnim stanicama 2 (engl. *triggering receptor expressed on myeloid cells gene*, *TREM2*), ubikvilinu 1 (engl. *ubiquilin-1 gene*, *UBQLN1*), ubikvilinu 2 (engl. *ubiquilin-2 gene*, *UBQLN2*) itd. Mutacije u genima *TARDBP* i *UBQLN2* češće su povezane s obiteljskim ALS-om nego kliničkim prezentacijama FTD-a (12). Pregled otkrivenih uzročnih gena za FTD vidljiv je iz *Tablice 1*.

Tablica 1. Uzročni geni i genetski čimbenici rizika za FTD; Antonioni i sur.
(prevedeno i modificirano) (12).

UZROČNI GENI

| Gen | Kromosom | Mutacije | Udio | Funkcija proteina | Neuropatologija | Fenotip |
|-----------------------|----------|--|------|--|---|---|
| <i>C9orf72</i> | 9 | Intronske heksanukleotidne ponavljajuće ekspanzije | 10% | Nukleocitoplazmatski transport, autofagija, međustanični transport | TDP-43 (tipovi B, A), RNA fokusi, DRP inkluzije | FTD, ALS, FTD-ALS |
| <i>GRN</i> | 17 | Pomak okvira, splicing, <i>nonsense</i> , delecije | 10% | Angiogeneza, cijeljenje rana, upala, funkcija lizosoma, razvoj mozga, funkcija sinapsi | TDP-43 tip A | FTD, PPA, CBD |
| <i>MAPT</i> | 17 | <i>Missense</i> , spajanje, brisanja, duplikacije | 10% | Stabilizacija mikrotubula, sastavljanje, neuronska aktivnost, neurogeneza, transport željeza, održavanje DNA | <i>tau</i> | FTD, FTD s parkinsonizmom PSP, CBD, AD |
| <i>TBK1</i> | 12 | <i>Missense</i> | 5% | Signalni put receptora za prepoznavanje uzoraka kod virusne infekcije, autofagija | TDP-43 tipovi A, B | ALS, FTD, FTD-MND |
| <i>TARDBP</i> | 1 | <i>Missense</i> | 1% | Kodira TDP-43, obrada i metabolizam RNA, formiranje stres-granula | TDP-43 | ALS, FTD s ili bez MND-a, FTD-MND uz hipokinetički ili hiperkinetički poremećaji kretanja |
| <i>FUS</i> | 16 | <i>Missense</i> | 1% | Metabolizam DNA i RNA, uključujući popravak DNA, regulaciju transkripcije, spajanje RNA i izvoz u citoplazmu | FET | ALS |
| <i>CHMP2B</i> | 3 | Splicing | <1% | Kodira komponentu ESCRT-III (kompleks za razvrstavanje endosoma potrebnih za transport III), razgradnja proteina površinskih receptora, formiranje endocitnih multivezikularnih tijela | UPS | FTD, ALS, FTD-MND |
| <i>VCP-1</i> | 9 | <i>Missense</i> | <1% | Biogeneza organela, ubikvitin-ovisna razgradnja proteina, autofagija | TDP-43 tip D | IBMPFD (Pagetova bolest kostiju, inkluzijski miozitis i FTD), |

| | | | | | | ALS, FTD-MND (MSP) |
|----------------|----|--------------------|-----|---|---|---|
| SQSTM1 | 5 | Missense | <1% | NFkB signalizacija, apoptoza, regulacija transkripcije, ubikvitin-ovisna autofagija | TDP-43 | Pagetova bolest kostiju, ALS, FTD, distalna miopatija (MSP) |
| CHCHD10 | 22 | Missense | <1% | Regulacija OXPHOS-a, održavanje morfologije mitohondrijskih krista | Nije klasificirano, nema nakupljanja TDP-43 | FTD-MND, mitohondrijska miopatija |
| OPTN | 10 | Missense, delecije | <1% | Vezikularni transport, endocitni transport, NFkB signalizacija | TDP-43 tip A | ALS, FTD-MND |
| UBQLN2 | X | Missense | <1% | Regulacija ubikvitin-ovisne razgradnje proteina u proteasomu | U | ALS s FTD |
| TUBA4A | 2 | Missense | <1% | Sastavljanje mikrotubula | TDP-43 tip A | ALS, FTD |
| CCNF | 16 | Missense | <1% | Proteasomalna razgradnja | TDP-43 | FTD-ALS |
| TIA1 | 2 | Missense | <1% | Regulacija spajanja, represija translacije | TDP-43 | ALS, FTD-ALS |
| CYLD | 16 | Missense | <1% | Deubikvitinizacija, negativni regulator NFkB | TDP-43 | FTD-ALS |
| ABCA7 | 19 | Pomak okvira | <1% | Transporter lipida, fagocitoza | | FTD |
| CTSF | 11 | Missense | <1% | Lizosomalna proteaza | | FTD |

ČIMBENICI RIZIKA

| Gen | Kromosom | SNP-ovi | Funkcija proteina | Detalji |
|------------------------|----------|--------------------------------|--|--|
| TMEM106B | 7 | rs102004, rs6966915, rs1990622 | Transmembranski protein, funkcioniranje kasnih endosoma i lizosoma | Povećana razina ekspresije <i>TMEM106B</i> (rs1990622 štiti nositelje mutacija <i>GRN</i> i <i>C9orf72</i> od razvoja FTD-a) |
| RAB8/CTSC lokus | 11 | rs302652 | Transport proteina do lizosomalnih povezanih organela, sazrijevanje fagosoma/aktivacija serinskih proteinaza u imunom i upalnom odgovoru | 50% smanjenje razine mRNA RAB8 u krvi |
| HLA lokus | 6 | rs1980493 | Regulacija imunološkog sustava | Promjene u razinama metilacije povezane s HLADRA u frontalnom korteksu |
| GFRA2 | 8 | rs36196656 | Diferencijacija neurona, proliferacija i preživljavanje | Smanjena razina ekspresije GFRA2 |

3.8. Genetski čimbenici rizika

Dob pojave simptoma kod genetskih oblika FTD-a može se očitovati čak i intrafamilijarnom, intrageneracijskom varijabilnošću od preko deset godina. Istraživanje Zhanga i suradnika s nositeljima ekspanzija *C9orf72* identificiralo je lokus na šestom kromosomu s dva preklapajuća gena (*LOC101929163* i *C6orf10*), u kojem je polimorfizam na rs9357140 povezan s dobi početka bolesti. Medijan dobi početka kod GG nositelja bio je 6 godina ranije u usporedbi s AA nositeljima (121).

Također, Koriath i suradnici sugeriraju da se raniji nastanak taupatija može pojaviti kod nositelja *epsilon 4* alela gena za apolipoprotein E (engl. *the $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E gene, ApoE $\epsilon 4$*) s udruženim *MAPT* mutacijama (122). Iako se općenito smatra da *MAPT* mutacije pokazuju potpunu penetrantnost, Domoto i suradnici opisali su p.V337M mutaciju (rs63750570) sa sporom progresijom bolesti kod oboljele osobe uz odsustvo bolesti kod 67-godišnjeg sina (123). Slično tome, p.G389R mutacija (rs63750512) u nekim slučajevima rezultira agresivnim tijekom FTD-a, ali se može pronaći i kod asimptomatskih pojedinaca.

Takvi slučajevi ilustriraju da pretpostavljene uzročne mutacije možda nisu potpuno penetrantne zbog potencijalnih modificirajućih učinaka drugih genetskih ili okolišnih faktora (124). Mutacije u *GRN* (125) i *C9orf72* (126) genima pokazuju dobno ovisnu penetraciju. Kod nositelja tih mutacija gen za transmembranski protein 106B (engl. *transmembrane protein 106B gene, TMEM106B*) je identificiran kao genetski modifikator (127); rijetko se nalaze homozigotni nositelji zaštitnog alela kod simptomatskih nositelja *GRN*-a, a raniji početak bolesti povezan je s rizičnim alelom, što sugerira da bi *TMEM106B* mogao utjecati na dobno ovisnu penetrantnost (128). S druge strane, gen za receptor *alfa-2* obitelji GDNF (engl. *GDNF family receptor alpha-2, GFRA2*) kod nositelja *GRN* ne smatra se da kao čimbenik rizika ima utjecaj na dob početka simptoma (128). Identifikacija *TMEM106B* i *GFRA2* kao čimbenika rizika za FTD otvara mogućnost razvoja ciljane terapije usmjerene na iste. Također, ovi podatci bi mogli pridonijeti odabiru i stratifikaciji kandidata za buduća klinička ispitivanja (128). Pregled genetskih čimbenika rizika za FTD vidljiv je iz *Tablice 1*.

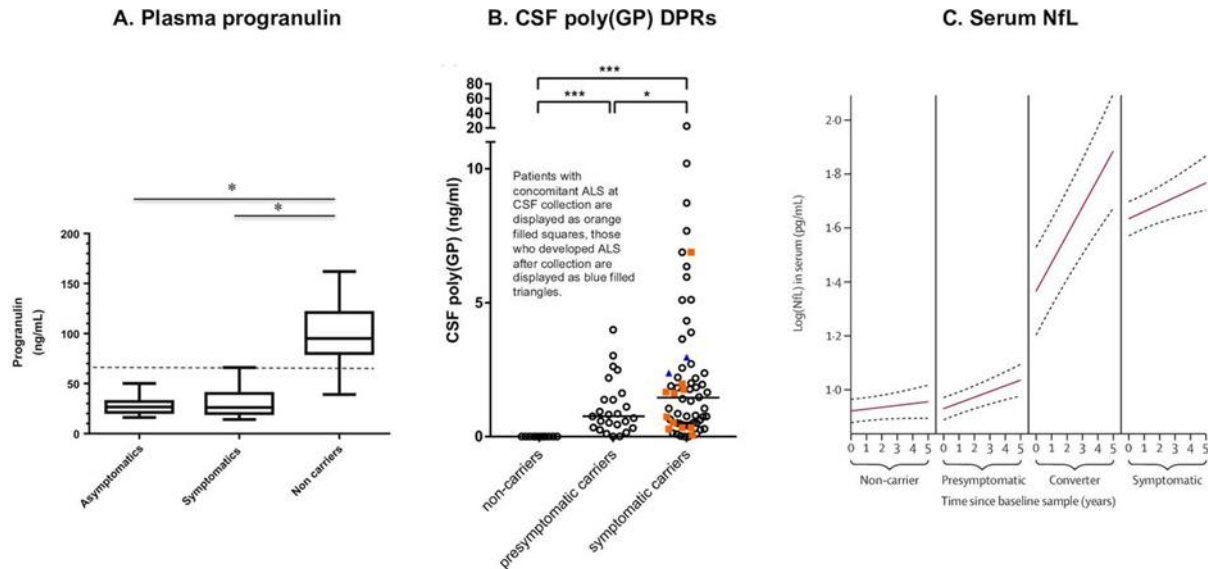
4. Specifičnosti genetski uzrokovanih frontotemporalnih demencija

Najčešća klinička prezentacija svih genetskih oblika je bvFTD (*Slika 3.*). Nositelji *MAPT* mutacija u rijetkim slučajevima mogu razviti kliničku sliku CBD-a, PSP-a i svPPA (*Slika 3.*). Za razliku od toga, mutacije *GRN*-a mogu se manifestirati kao nfvPPA, rjeđe svPPA, ali i mješovitim fenotipom (18,73). CBD se može pojaviti samostalno ili u kombinaciji s PPA, a PSP i FTD-ALS nisu karakteristični. Nositelji *C9orf72* ekspanzije mogu imati prezentaciju bvFTD-a s halucinacijama ili sumanutim mislima, a članovi obitelji nositelja *C9orf72* ekspanzije imaju veći rizik od psihijatrijskih poremećaja, uključujući poremećaje autističnog spektra i psihozu, poremećaje raspoloženja i suicidalne tendencije (76,109). Za razliku od mutacija u *MAPT*-u i *GRN*-u, *C9orf72* ekspanzije mogu uzrokovati ALS ili FTD-ALS (*Slika 1.*). Rijedak fenotip predstavljaju nfPPA i parkinsonizam, a može se pojaviti i hiperkinetički poremećaj pokreta (129). *TBK1* mutacije mogu uzrokovati bvFTD, PPA, CBD, ALS i FTD-ALS. Sumnju na mutaciju u *TBK1* može potaknuti pojava kombinacije ovih patologija unutar obitelji. *TBK1* i *TARDBP* mutacije povezuju se s atrofijom fokalnog temporalnog režnja i svPPA, neuobičajenim fenotipom genetskog FTD-a jer je ova varijanta PPA gotovo uvijek sporadična (86,130). Studije su pokazale da neuropsihometrijske mjere mogu biti abnormalne kod presimptomatskih nositelja gena za FTD otprilike pet godina prije očekivanog početka simptoma. Specifični obrasci kognitivnog pada identificirani su u presimptomatskoj fazi kod nositelja *MAPT*, *GRN* i *C9orf72*, dok se izvršne funkcije tada još uvijek čine urednima (131).

U prošlosti su klinička istraživanja genetskog FTD-a provedena unutar referentnih centara na malom broju ispitanika. 2012. godine Inicijativa za genetski FTD (engl. *Genetic Frontotemporal Dementia Initiative*) počela je s regrutacijom centara diljem Europe i Kanade u svrhu detaljne fenotipizacije presimptomatskih i simptomatskih nositelja mutacija (18). Suradnja među studijama koje proučavaju genetski uvjetovan FTD diljem svijeta započela je stvaranjem Inicijative za prevenciju FTD-a (engl. *The FTD Prevention Initiative*), s ciljem informiranosti o budućem dizajnu kliničkih ispitivanja lijekova. Posljednjih nekoliko godina nastoje se razviti validirani biološki markeri koji pouzdano mjere početak, različite stadije i napredovanje bolesti (18).

4.1. Biološki markeri

I dalje nisu identificirani specifični biološki markeri za genetski FTD, no identificirana su tri biomarkera s potencijalno važnom ulogom u nadolazećim ispitivanjima genetskog FTD-a: laki lanac neurofilamenata (engl. *neurofilament light chain*, NfL), progranulin i DPR poli(GP) (Slika 4.).



Slika 4. Ključni biomarkeri u FTD-u: (A) razine progranulina u plazmi kod nositelja mutacije *GRN*; (B) razine DPR poli(GP) u cerebrospinalnoj tekućini kod nositelja mutacije *C9orf72*; (C) longitudinalne razine NfL proteina u serumu kod genetskog FTD-a; preuzeto od Swift i sur. (132).

Povećane razine NfL-a u krvi i likvoru odražavaju oštećenje aksona i potencijalno su mjera intenziteta bolesti te prediktori preživljenja oboljelih od genetskog FTD-a (133,134). Razine su najviše kod ALS-a povezanog s *C9orf72* i najniže kod nositelja *MAPT* mutacija (133). Iako povećanje razine NfL-a nije specifično za FTD, dokazi nastali istraživanjima drugih neuroloških bolesti sugeriraju da je smanjenje koncentracije potencijalni pokazatelj uspješne modifikacije bolesti (135). Niske razine progranulina u serumu, plazmi ili likvoru imaju visoku osjetljivost i specifičnost za otkrivanje oboljelih s patogenim *GRN* mutacijama. Snižena koncentracija bila je prisutna u slučajevima presimptomatskog genetskog FTD-a (136).

Povećanje prvotno snižene koncentracije progranulina moglo bi imati ključnu ulogu u ispitivanjima terapije koja modificira tijek bolesti kod nositelja *GRN* mutacija. Povećane razine poli(GP) identificirane su u likvoru presimptomatskih i simptomatskih nositelja ekspanzije *C9orf72* (113,114). Jedna studija je detektirala nešto niže razine kod presimptomatskih u usporedbi sa simptomatskim nositeljima (114), no potrebna su daljnja istraživanja za potvrdu. Poseban fokus istraživanja bioloških markera u genetskom FTD-u je razvoj markera neuroinflamacije. Hitotriozidaza (engl. *chitotriosidase*, CHIT1) i protein 1 sličan hitinazi-3 (engl. *chitinase-3-like protein-1*, YKL-40) su mikroglijalni markeri za koje se čini da su povišeni kod simptomatskog genetskog FTD-a (137).

4.2. Terapija

Trenutačno ne postoje terapijske opcije koje modificiraju tijek bolesti genetski uzrokovanog FTD-a, ali farmakološka ispitivanja se provode (ili su u planu) za *MAPT*, *C9orf72* i *GRN* mutacije. Terapija antisens oligonukleotidima obećavajuća je za *C9orf72* ekspanzije (138) i mutacije u *MAPT*-u (139). Strategije koje se razmatraju za oboljele s *GRN* mutacijama uključuju terapiju adenovirusnim vektorima, zamjenu rekombinantnim progranulinskim proteinom te monoklonska antitijela koja ciljaju sortilin kako bi se povećala koncentracija progranulina (62). Nedavna istraživanja otkrila su da inhibitori histon-deacetilaze mogu pojačati izražaj progranulina i utjecati na epigenetsku regulaciju kod ljudi. Ovi rezultati mogli bi otvoriti put za razvoj ciljane terapije usmjerene na liječenje FTD-a uzrokovane nedostatkom progranulina (140). Terapije malim molekulama i monoklonska antitijela na *tau* protein također se razvijaju s potencijalom za uporabu kod *MAPT* mutacija (62).

Klinička ispitivanja usmjerena na neuroinflamaciju ciljaju različite mehanizme djelovanja. Testira se uloga verdiperstata u svrhu smanjenja oksidativnog stresa i aktivacije mikroglije kod onih sa svPPA (NCT05184569). Istražuje se i derivat inhibitora reverzne transkriptaze u oboljelih od ALS-a ili FTD-a s *C9orf72* ekspanzijom u svrhu sprječavanja neuroinflamatornog odgovora potaknutog nakupljanjem TDP-43 inkluzija (NCT04993755) (62).

Osim genske terapije, istražuje se i potencijal tehnologije za uređivanje gena poput grupiranih redovito razmaknutih palindromskih ponavljajućih nizova i njima pridruženog proteina 9 (engl. *clustered regularly interspaced palindromic repeats and associated protein 9*, CRISPR/Cas9), s ciljem ispravljanja patogenih mutacija na razini DNA (141).

4.3. Genetičko testiranje

Populacijske i kliničke studije pokazale su da je FTD u 30 do 50 posto slučajeva obiteljski prisutan (17). Pozitivna obiteljska anamneza, rezultati prethodne dijagnostičke obrade u oboljelog ili člana obitelji i klinička prezentacija mogu ukazati na svrhovitost genetskog testiranja (142).

Testiranje osoba s demencijom dobiva na važnosti posljednjih nekoliko godina. Paneli sljedeće generacije sekvenciranja (engl. *next-generation sequencing*, NGS) danas omogućuju testiranje više gena istovremeno čime je omogućena identifikacija patoloških mutacija koje uzrokuju FTD i kod asimptomatskih nositelja (143). Izazovi genetskog testiranja uključuju izostanak pronalaska mutacije kod obiteljski nasljedne FTD, određivanje patogenosti određenih varijanti te identifikaciju duljine *C9orf72* ekspanzije pri kojoj će se manifestirati određena patologija. Velika duljina ekspanzije (stotinu do tisuću jedinica) najčešće uzrokuje ALS i FTD, dok se za intermedijarnu duljinu ekspanzije *C9orf72* smatra da je češće uzročno povezana s CBD-om (116).

Također, mnogi NGS paneli ne uključuju identifikaciju mutacija relativno novootkrivenih gena poput *TBK1* koje se nerijetko otkriju dodatnim sekvencioniranjem egzoma (130). Smatra se da se mutacije pronađu kod 10 posto slučajeva FTD-a koji su se ranije smatrali sporadičnima (144). Za PPA se smatra da je rjeđe genetske etiologije, stoga je genetsko testiranje indicirano dominantno u slučajevima s prisutnom pozitivnom obiteljskom anamnezom (20).

Nakon otkrivanja uzročne mutacije kod simptomatskog srodnika, članovi obitelji mogu zatražiti prediktivno genetsko testiranje. Svrhovitost testiranja se preispituje zbog limitiranosti terapijskih opcija za FTD te činjenice da genetsko savjetovanje i sustavi podrške imaju ograničenu važnost u usporedbi s drugim neurodegenerativnim bolestima. Protokol prediktivnog genetskog testiranja rutinski se koristi za HD (142), no određene razlike između ove dvije patologije poput dobno povezane penetrantnosti, nepredvidive dobi početka simptoma i fenotipske heterogenosti preispituju prikladnost primjene protokola za populaciju FTD-a (145). Za stanja poput HD-a, s visokom kliničkom osjetljivošću, nedostatak genetskog testiranja pogođene osobe ne predstavlja ograničenje prediktivnog genetskog testiranja kod srodnika (142).

Ako rizični član obitelji ima ograničen pristup informacijama od srodnika oboljelog od FTD-a, provođenje genetskog testiranja bez poznavanja specifične genske promjene ili neurodegenerativnog stanja može biti izazovno. S obzirom na to da različita stanja mogu imati preklapajuće simptome, poželjno je provesti analizu gena specifičnih za FTD. Osim toga, tumačenje negativnog rezultata bit će dvojbeno zbog mogućnosti da genetska promjena uistinu nije naslijeđena ili samo nije identificirana zbog genetske varijabilnosti mutacija (lažno negativan rezultat) (145).

Također treba napomenuti da prediktivno testiranje za FTD ne može predvidjeti dob početka, težinu simptoma ili tijek bolesti. Spomenuto se posebice odnosi na *C9orf72* heksanukleotidne ekspanzije kod kojih je izražena varijabilna penetrantnost što znači da je genska promjena naslijeđena, ali ne postanu svi pojedinci simptomatični ili mogu postati simptomatični u kasnijoj dobi. Iako gotovo svi pojedinci s *C9orf72* heksanukleotidnim ekspanzijama obole do navršene 80. godine, gotovo polovica živi bez simptoma do kasnih pedesetih godina (146).

Oboljele i njihove članove obitelji treba educirati o prednostima i ograničenjima genetskog testiranja kako bi mogli donijeti informiranu suglasnost za testiranje. Naglašava se važnost psihološke evaluacije kod presimptomatskih nositelja, ali i identificiranje pojedinaca s povećanim rizikom za nepovoljnu psihološku reakciju na testiranje. Procjenjuje se da se oko 70 do 80 posto rizične populacije odluči protiv prediktivnog testiranja za FTD (131).

Greaves i suradnici su predstavili smjernice međunarodnog konzorcija stručnjaka za FTD i neurogenetiku definirane Delphi metodologijom. Sudionicima su predstavljani različiti scenariji koji uključuju asimptomatsku osobu iz obitelji s poviješću FTD-a koja traži prediktivno testiranje bez poznate genetske mutacije. Konsenzus je definiran kao preporuka koju je odabralo više od 80 posto ispitanika. Ako je pogođeni član obitelji živ i može dati pristanak za dijagnostičko testiranje, treba uzeti uzorak kako bi se utvrdilo postoji li genetski oblik FTD-a u obitelji prije nego što asimptomatska osoba može provesti prediktivno testiranje. U slučaju da je pogođeni član obitelji živ, ali ne može dati pristanak za dijagnostičko testiranje, stručnjaci su odlučili da se može uzeti uzorak krvi ili sline i, uz pristanak obitelji, provesti dijagnostičko testiranje kako bi se utvrdilo postoji li mutacija prije prediktivnog testiranja. Kada nema živih pogođenih članova obitelji, ali je pohranjen uzorak DNA ili tkiva, stručnjaci su se složili da se treba provesti dijagnostičko testiranje na tom uzorku, neovisno o obiteljskoj povijesti, prije nego što se ponudi prediktivno testiranje. U slučaju kada nema živih članova obitelji i nema pohranjenog uzorka DNA ili tkiva, ali je postojala patologija patognomonična za određeni genetski oblik FTD-a, konsenzus je bio da se provede prediktivno testiranje na temelju te patologije. Kada nema dostupnog pohranjenog uzorka, stručnjaci su se složili da se prediktivno testiranje ne bi trebalo ponuditi (147).

5. Zaključak

Dosada otkrivena složena genetska pozadina FTD-a naglašava nužnost kontinuiranog i opsežnog istraživanja u svrhu dodatnog pojašnjenja etiologije ovog neurodegenerativnog poremećaja. FTD, koji obuhvaća skupinu stanja karakteriziranih progresivnom degeneracijom frontalnih i temporalnih režnjeva mozga, može biti uzrokovan genetskim mutacijama poput onih u genima *C9orf72*, *MAPT* i *GRN*. Svaka od tih mutacija jedinstveno doprinosi patologiji bolesti, djelujući na agregaciju proteina, neuroinflamaciju i sinaptičku disfunkciju.

Gen *MAPT* kodira *tau* protein, a mutacije u ovom genu rezultiraju abnormalnom akumulacijom i hiperfosforilacijom *tau* proteina, doprinoseći neuronskoj disfunkciji i smrti. Gen *GRN*, koji kodira progranulin, igra ključnu ulogu u neuroinflamaciji i funkciji lizosoma; mutacije dovode do haploinsuficijencije progranulina i posljedične neurodegeneracije. *C9orf72* heksanukleotidna ekspanzija najčešći je genetski uzrok FTD-a koji dovodi do toksičnih mehanizama stjecanja funkcije, uključujući stvaranje RNA agregata i proizvodnju proteina dipeptidnih ponavljanja. Ova mutacija je također povezana s ALS-om, što naglašava preklapanje između neurodegenerativnih bolesti.

Razumijevanje ovih genetskih mutacija ne samo da unaprjeđuje znanje o patofiziologiji FTD-a, već pruža i osnove za razvoj genetski ciljanih terapijskih intervencija. Trenutna terapijska istraživanja sve se više fokusiraju na genetske i molekularne puteve. Na primjer, genske terapije poput antisens oligonukleotida imaju za cilj smanjiti ekspresiju promijenjenih gena poput *C9orf72* vezivanjem za mutantnu RNA i promovirajući tako njezinu razgradnju, čime umanjuju toksične učinke povezane s mutacijom. Dodatno, istražuju se mali molekularni inhibitori i monoklonska antitijela kako bi se spriječila patološka agregacija *tau* i TDP-43 proteina.

Ove nove terapijske strategije, iako su još uvijek u ranim fazama kliničkih ispitivanja, predstavljaju osnovu za potencijalnu terapiju koja modificira tijek bolesti. Također, određene studije istražuju neuroinflamatorne puteve i neuroprotektivne agense koji mogu ublažiti sekundarne učinke genetskih mutacija.

Genetsko savjetovanje i testiranje također postaju integralni dijelovi obrade oboljelih od FTD-a. Genetsko testiranje omogućuje rano prepoznavanje rizičnih osoba i potencijalno odgađanje početka ili progresije bolesti kroz promjene u načinu života i rane terapijske intervencije. Ovaj pristup poboljšava ishod za oboljele i pruža ključne informacije za planiranje obitelji i podršku.

Složenost i heterogenost FTD-a zahtijevaju višestruki istraživački pristup kako bi se u potpunosti razjasnile interakcije između različitih genetskih i okolišnih čimbenika. Nastavak istraživanja genetskih uzroka i molekularnih puteva ključan je za razvoj ciljanih terapija i poboljšanje ishoda za oboljele of FTD-a.

6. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Marini Boban, dr. med., na iskazanom povjerenju, pristupačnosti, savjetima i pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada. Također zahvaljujem svojoj obitelji, bližnjima i prijateljima na neizmjernoj potpori tijekom čitavog studija.

7. Reference

1. Khan I, De Jesus O. Frontotemporal Lobe Dementia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559286/>
2. Ulugut H, Dijkstra AA, Scarioni M, Barkhof F, Scheltens P, Rozemuller AJM, i sur. Right temporal variant frontotemporal dementia is pathologically heterogeneous: a case-series and a systematic review. *Acta Neuropathol Commun* 2021;9:1–13. doi: 10.1186/s40478-021-01229-z.
3. Zago S, Poletti B, Morelli C, Doretti A, Silani V. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia (ALS-FTD). *Arch Ital Biol* 2011;149:39–56. doi: 10.4449/aib.v149i1.1263.
4. Kertesz A, Munoz D. Relationship between frontotemporal dementia and corticobasal degeneration/progressive supranuclear palsy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:282–6. doi: 10.1159/000077155.
5. Devenney E, Vucic S, Hodges JR, Kiernan MC. Motor neuron disease-frontotemporal dementia: a clinical continuum. *Expert Rev Neurother* 2015;15:509–22. doi: 10.1586/14737175.2015.1034108.
6. Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wochenschr* 1892;17:165–7.
7. Alzheimer A. über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1911;4:356–85.
8. Dickson DW. Pick's Disease: A Modern Approach. *Brain Pathology* 1998;8:339. doi: 10.1111/j.1750-3639.1998.tb00158.x.
9. Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, Roberts JI, Pearson D, Smith EE, i sur. The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci.* 2016;43:96–109. doi: 10.1017/cjn.2016.25.
10. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology.* 2002;58:1615–21. doi: 10.1212/wnl.58.11.1615.

11. Harciarek M, Cosentino S. Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes. *International Review of Psychiatry* 2013;25:178–96. doi: 10.3109/09540261.2013.763340.
12. Antonioni A, Raho EM, Lopriore P, Pace AP, Latino RR, Assogna M, *i sur.* Frontotemporal Dementia, Where Do We Stand? A Narrative Review. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi: 10.3390/ijms241411732.
13. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *International Review of Psychiatry* 2013;25:130–7. doi: 10.3109/09540261.2013.776523.
14. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease. *Arch Med Res*. 2012;43:600–8. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.11.003.
15. Logroscino G, Piccininni M, Graff C, Hardiman O, Ludolph AC, Moreno F, *i sur.* Incidence of Syndromes Associated With Frontotemporal Lobar Degeneration in 9 European Countries. *JAMA Neurol* 2023;80:279–86. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.5128.
16. Erkkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018;10:a033118. doi: 10.1101/cshperspect.a033118.
17. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, Rodríguez PV, Wehmann E, Wilcox A, *i sur.* Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86:1736–43.
18. Greaves C V., Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. Vol. 266, *Journal of Neurology* 2019;266:2075-2086. doi: 10.1007/s00415-019-09363-4.
19. Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J, *i sur.* Comparison of family histories in FTLN subtypes and related tauopathies. *Neurology* 2005;65:1817–9. doi: 10.1212/01.wnl.0000187068.92184.63.

20. Samra K, MacDougall AM, Bouzigues A, Bocchetta M, Cash DM, Greaves C V., *i sur.* Genetic forms of primary progressive aphasia within the GENetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) cohort: comparison with sporadic primary progressive aphasia. *Brain Commun* 2023;5. doi: 10.1093/braincomms/fcad036.
21. Vieira ÉLM, Caramelli P, Rocha NP, Freitas Cardoso M da G, de Miranda AS, Teixeira AL, *i sur.* Tumor necrosis factor superfamily molecules are increased in behavioral variant frontotemporal dementia and correlate with cortical atrophy: An exploratory investigation. *J Neuroimmunol* 2021;354. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577531.
22. Corzo K, Farabi B, Lahoti L. The Link Between Frontotemporal Dementia and Autoimmunity: A Case Presentation and Literature Review. *Cureus* 2022;14. doi: 10.7759/cureus.24617.
23. Lin TM, Chen WS, Sheu JJ, Chen YH, Chen JH, Chang CC. Autoimmune rheumatic diseases increase dementia risk in middle-aged patients: A nationwide cohort study. *PLoS One* 2018;13:e0186475. doi: 10.1371/journal.pone.0186475.
24. Perry DC, Brown JA, Possin KL, Datta S, Trujillo A, Radke A, *i sur.* Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain* 2017;140:3329–45. doi: 10.1093/brain/awx254.
25. Grossman M, Seeley WW, Boxer AL, Hillis AE, Knopman DS, Ljubenov PA, *i sur.* Frontotemporal lobar degeneration. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9. doi: 10.1038/s41572-023-00447-0.
26. Panza F, Lozupone M, Seripa D, Daniele A, Watling M, Giannelli G, *i sur.* Development of disease-modifying drugs for frontotemporal dementia spectrum disorders. *Nature Reviews Neurology* 2020 16:4 2020;16:213–28. doi: 10.1038/s41582-020-0330-x.
27. Neumann M, Mackenzie IRA. Review: Neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2019;45:19–40. doi: 10.1111/nan.12526.

28. Ugbo C, West RJH. Lessons learned from CHMP2B, implications for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis* 2021;147:105-144. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105144.
29. Gao J, Wang L, Yan T, Perry G, Wang X. TDP-43 proteinopathy and mitochondrial abnormalities in neurodegeneration. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2019;100:103396. doi: 10.1016/j.mcn.2019.103396.
30. Neumann M, Lee EB, Mackenzie IR. FTLTDP pathological subtypes: clinical and mechanistic significance. *Adv Exp Med Biol* 2021;1281:201. doi: 10.1007/978-3-030-51140-1_13.
31. Cruts M, Rademakers R, Gijssels I, van der Zee J, Dermaut B, de Pooter T, *et al.* Genomic architecture of human 17q21 linked to frontotemporal dementia uncovers a highly homologous family of low-copy repeats in the tau region. *Hum Mol Genet* 2005;14:1753–62. doi: 10.1093/hmg/ddi182.
32. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, *et al.* A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;72:257–68. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.010.
33. Schmitz A, Pinheiro Marques J, Oertig I, Maharjan N, Saxena S. Emerging Perspectives on Dipeptide Repeat Proteins in C9ORF72 ALS/FTD. *Front Cell Neurosci* 2021;15. doi: 10.3389/fncel.2021.637548.
34. Watts GDJ, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, Darvish D, *et al.* Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004;36:377–81. doi: 10.1038/ng1332.
35. Ticozzi N, Silani V, Leclerc AL, Keagle P, Gellera C, Ratti A, *et al.* Analysis of FUS gene mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis within an Italian cohort. *Neurology* 2009;73:1180. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bbff05.
36. Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, MacKenzie IR, Neumann M, Authier A, *et al.* FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2010;120:33–41. doi: 10.1007/s00401-010-0698-6.

37. Munoz DG, Neumann M, Kusaka H, Yokota O, Ishihara K, Terada S, *i sur.* FUS pathology in basophilic inclusion body disease. *Acta Neuropathol* 2009;118:617–27. doi: 10.1007/s00401-009-0598-9.
38. Neumann M, Roeber S, Kretschmar HA, Rademakers R, Baker M, MacKenzie IRA. Abundant FUS-immunoreactive pathology in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Acta Neuropathol* 2009;118:605–16. doi: 10.1007/s00401-009-0581-5.
39. Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD, *i sur.* Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol* 2018;265:1474. doi: 10.1007/s00415-018-8762-6.
40. Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, Pijnenburg Y, Rohrer JD. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurol.* 2022;21:258–72. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00341-0.
41. Morris JC, Boeve BF. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2022;28:702–25. doi: 10.1212/CON.0000000000001105.
42. Woolley JD, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, Rankin K, Lee SS, Matthews BR, *i sur.* Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology* 2007;69:1424–33. doi: 10.1212/01.wnl.0000277461.06713.23.
43. Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain* 2005;128:2612–25. doi: 10.1093/brain/awh628.
44. Setién-Suero E, Murillo-García N, Sevilla-Ramos M, Abreu-Fernández G, Pozueta A, Ayesa-Arriola R. Exploring the Relationship Between Deficits in Social Cognition and Neurodegenerative Dementia: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci* 2022;14. doi: 10.3389/fnagi.2022.778093.
45. Devenney E, Bartley L, Hoon C, O’Callaghan C, Kumfor F, Hornberger M, *i sur.* Progression in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Longitudinal Study. *JAMA Neurol* 2015;72:1501–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2061.

46. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, *i sur.* Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006–14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
47. Eslinger PJ, Dennis K, Moore P, Antani S, Hauck R, Grossman M. Metacognitive deficits in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1630–5. doi: 10.1136/jnnp.2004.053157.
48. Younes K, Borghesani V, Montembeault M, Spina S, Mandelli ML, Welch AE, *i sur.* Right temporal degeneration and socioemotional semantics: semantic behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain* 2022;145:4080–96. doi: 10.1093/brain/awac217.
49. Okada A, Ohyama K, Ueda T. Early-stage right temporal lobe variant of frontotemporal dementia: 3 years of follow-up observations. *BMJ Case Rep* 2018:bcr2018224431. doi: 10.1136/bcr-2018-224431.
50. Borghesani V, DeLeon J, Gorno-Tempini ML. Frontotemporal dementia: A unique window on the functional role of the temporal lobes. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2022. 429–48 p.
51. Vesna Brinar, *i sur.* Neurologija za medicinare, drugo, obnovljeno i dopunjeno izdanje. Medicinska naklada; 2019. 501–507 p.
52. Raaphorst J, Beeldman E, De Visser M, De Haan RJ, Schmand B. A systematic review of behavioural changes in motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler* 2012;13:493–501. doi: 10.3109/17482968.2012.656652.
53. Balendra R, Isaacs AM. C9orf72-mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease. *Nat Rev Neurol* 2018;14:544–58. doi: 10.1038/s41582-018-0047-2.
54. Rohrer JD, Isaacs AM, Mizlienska S, Mead S, Lashley T, Wray S, *i sur.* C9orf72 expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2015;14:291–301. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70233-9.
55. Aiello EN, Feroldi S, De Luca G, Guidotti L, Arrigoni E, Appollonio I, *i sur.* Primary progressive aphasia and motor neuron disease: A review. *Front Aging Neurosci* 2022;14. doi: 10.3389/fnagi.2022.1003792.

56. Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG, Stefanis L, Kapaki E. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. *Clin Park Relat Disord* 2019;1:66–71. doi: 10.1016/j.prdoa.2019.08.005.
57. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, *i sur*. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456–77. doi: 10.1093/brain/awr179.
58. Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, Van Den Stock J, *i sur*. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain*. 2020;143:1632–50.
59. Musa G, Slachevsky A, Muñoz-Neira C, Méndez-Orellana C, Villagra R, González-Billault C, *i sur*. Alzheimer’s Disease or Behavioral Variant Frontotemporal Dementia? Review of Key Points Toward an Accurate Clinical and Neuropsychological Diagnosis. *J Alzheimers Dis* 2020;73:833–48. doi: 10.3233/JAD-190924.
60. Levy JP, Bezgin G, Savard M, Pascoal TA, Finger E, Laforce R, *i sur*. 18F-MK-6240 tau-PET in genetic frontotemporal dementia. *Brain* 2022;145:1763. oi: 10.1093/brain/awab392.
61. Tsai RM, Bejanin A, Lesman-Segev O, Lajoie R, Visani A, Bourakova V, *i sur*. 18F-flortaucipir (AV-1451) tau PET in frontotemporal dementia syndromes. *Alzheimers Res Ther* 2019;11. doi: 10.1186/s13195-019-0470-7.
62. Neylan KD, Miller BL. New Approaches to the Treatment of Frontotemporal Dementia. *Neurotherapeutics*. 2023;20:1055–65. doi: 10.1007/s13311-023-01380-6.
63. Murley AG, Rowe JB. Neurotransmitter deficits from frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 2018;141:1263. doi: 10.1093/brain/awx327.
64. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*. 1998;44:77–87. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00126-7.

65. Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, *i sur.* Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:178–85. doi: 10.1159/000113034.
66. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:355–9. doi: 10.1159/000077171.
67. Theleritis C, Siarkos K, Politis A, Smyrnis N, Papageorgiou C, Politis AM. A Systematic Review of Pharmacological Interventions for Apathy in Aging Neurocognitive Disorders. *Brain Sci* 2023;13. doi: 10.3390/brainsci13071061.
68. Liu W, Zhao L, Blackman B, Parmar M, Wong MY, Woo T, *i sur.* Vectored Intracerebral Immunization with the Anti-Tau Monoclonal Antibody PHF1 Markedly Reduces Tau Pathology in Mutant Tau Transgenic Mice. *J Neurosci* 2016;36:12425–35. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2016-16.2016.
69. Rhinn H, Tatton N, McCaughey S, Kurnellas M, Rosenthal A. Progranulin as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2022;43:641–52. doi: 10.1016/j.tips.2021.11.015.
70. Tran H, Moazami MP, Yang H, McKenna-Yasek D, Douthwright CL, Pinto C, *i sur.* Suppression of mutant C9orf72 expression by a potent mixed backbone antisense oligonucleotide. *Nat Med* 2022;28:117–24. doi: 10.1038/s41591-021-01557-6.
71. Assogna M, Sprugnoli G, Press D, Dickerson B, Macone J, Bonni S, *i sur.* Gamma-induction in frontotemporal dementia (GIFTeD) randomized placebo-controlled trial: Rationale, noninvasive brain stimulation protocol, and study design. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2021;7:e12219. doi: 10.1002/trc2.12219.
72. Assogna M, Lorenzo D, Martorana F, Koch A, Synaptic G, Cuzzocrea S, *i sur.* Synaptic Effects of Palmitoylethanolamide in Neurodegenerative Disorders. *Biomolecules* 2022;12:1161. doi: 10.3390/biom12081161.
73. Wood EM, Falcone D, Suh ER, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, Lee EB, *i sur.* Development and Validation of Pedigree Classification Criteria for

- Frontotemporal Lobar Degeneration. *JAMA Neurol* 2013;70:1411. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3956.
74. Beck J, Rohrer JD, Campbell T, Isaacs A, Morrison KE, Goodall EF, *i sur*. A distinct clinical, neuropsychological and radiological phenotype is associated with progranulin gene mutations in a large UK series. *Brain* 2008;131:706–20. doi: 10.1093/brain/awm320.
 75. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovicova J, Uphill J, Reiman D, Beck J, *i sur*. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009;73:1451–6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf997a.
 76. Fenoglio C, Scarpini E, Serpente M, Galimberti D. Role of Genetics and Epigenetics in the Pathogenesis of Alzheimer’s Disease and Frontotemporal Dementia. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2018;62:913–32. doi: 10.3233/JAD-170702.
 77. Mignarri A, Battistini S, Tomai Pitinca ML, Monti L, Burrioni L, Ginanneschi F, *i sur*. Double trouble? Progranulin mutation and C9ORF72 repeat expansion in a case of primary non-fluent aphasia. *J Neurol Sci* 2014;341:176–8. doi: 10.1016/j.jns.2014.03.030.
 78. Wagner M, Lorenz G, Volk AE, Brunet T, Edbauer D, Berutti R, *i sur*. Clinico-genetic findings in 509 frontotemporal dementia patients. *Mol Psychiatry* 2021;26:5824–32. doi: 10.1038/s41380-021-01271-2.
 79. Borroni B, Bonvicini C, Galimberti D, Tremolizzo L, Papetti A, Archetti S, *i sur*. Founder effect and estimation of the age of the Progranulin Thr272fs mutation in 14 Italian pedigrees with frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiol Aging* 2011;32:555.e1-555.e8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.08.009.
 80. Almeida MR, Tábuas-Pereira M, Baldeiras I, Lima M, Durães J, Massano J, *i sur*. Characterization of Progranulin Gene Mutations in Portuguese Patients with Frontotemporal Dementia. *Int J Mol Sci* 2023;25. doi: 10.3390/ijms25010511.
 81. Cruts M, Van Broeckhoven C. Data Mining: Applying the AD&FTD Mutation Database to Progranulin. *Methods Mol Biol* 2018;1806:81–92. doi: 10.1007/978-1-4939-8559-3_6.

82. Van Blitterswijk M, Baker MC, Hernandez M, Ghidoni R, Benussi L, Finger E, *i sur.* C9ORF72 repeat expansions in cases with previously identified pathogenic mutations. *Neurology* 2013;81:1332–41. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a8250c.
83. Ng ASL, Sias AC, Pressman PS, Fong JC, Karydas AM, Zanto TP, *i sur.* Young-onset frontotemporal dementia in a homozygous tau R406W mutation carrier. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:1124–8. doi: 10.1002/acn3.265. PMID: 26734663
84. Behnam M, Ghorbani F, Shin JH, Kim DS, Jang H, Nouri N, *i sur.* Homozygous MAPT R406W mutation causing FTDP phenotype: A unique instance of a unique mutation. *Gene* 2015;570:150–2. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.033.
85. Fratta P, Poulter M, Lashley T, Rohrer JD, Polke JM, Beck J, *i sur.* Homozygosity for the C9orf72 GGGGCC repeat expansion in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol* 2013;126:401–9. doi: 10.1007/s00401-013-1147-0.
86. Floris G, Borghero G, Cannas A, Di Stefano F, Murru MR, Corongiu D, *i sur.* Clinical phenotypes and radiological findings in frontotemporal dementia related to TARDBP mutations. *J Neurol* 2015;262:375–84. doi: 10.1007/s00415-014-7575-5.
87. Barandiaran M, Estanga A, Moreno F, Indakoetxea B, Alzualde A, Balluerka N, *i sur.* Neuropsychological features of asymptomatic c.709-1G>A progranulin mutation carriers. *J Int Neuropsychol Soc* 2012;18:1086–90. doi: 10.1017/S1355617712000823.
88. Mackenzie IRA, Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem* 2016;138 Suppl 1:54–70. doi: 10.1111/jnc.13588.
89. Meeter LH, Kaat LD, Rohrer JD, Van Swieten JC. Imaging and fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Nature Reviews Neurology* 2017;13:406–19. doi: 10.1038/nrneurol.2017.75.
90. Beckers J, Tharkeshwar AK, Van Damme P. C9orf72 ALS-FTD: recent evidence for dysregulation of the autophagy-lysosome pathway at multiple levels. *Autophagy* 2021;17:3306–22. doi: 10.1080/15548627.2021.1872189.

91. Houghton OH, Mizielińska S, Gomez-Suaga P. The Interplay Between Autophagy and RNA Homeostasis: Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:838402. doi: 10.3389/fcell.2022.838402.
92. Lines G, Casey JM, Preza E, Wray S. Modelling frontotemporal dementia using patient-derived induced pluripotent stem cells. *Mol Cell Neurosci* 2020;109. doi: 10.1016/j.mcn.2020.103553.
93. Lynch T, Sano M, Marder KS, Bell KL, Foster NL, Defending RF, *i sur.* Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology.* 1994;44:1878–84. doi: 10.1212/wnl.44.10.1878.
94. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews Neuroscience* 2015;17:22–35.
95. van Swieten JC, Rosso SM, Heutink P. MAPT-Related Frontotemporal Dementia. 2000 [Ažurirano 2022]. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1505/>
96. Rovelet-Lecrux A, Lecourtois M, Thomas-Anterion C, Ber I Le, Brice A, Frebourg T, *i sur.* Partial deletion of the MAPT gene: A novel mechanism of FTDP-17. *Hum Mutat* 2009;30:591–602. doi: 10.1002/humu.20979.
97. Gomez-Suaga P, Mórotz GM, Markovinovic A, Martín-Guerrero SM, Preza E, Arias N, *i sur.* Disruption of ER-mitochondria tethering and signalling in C9orf72-associated amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Aging Cell* 2022;21:e13549. doi: 10.1111/accel.13549.
98. Waheed Z, Choudhary J, Jatala FH, Fatimah, Noor A, Zerr I, *i sur.* The Role of Tau Proteoforms in Health and Disease. *Mol Neurobiol* 2023;60:5155–66. doi: 10.1007/s12035-023-03387-8.
99. Snowden JS, Adams J, Harris J, Thompson JC, Rollinson S, Richardson A, *i sur.* Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations. *Amyotroph Lateral Scler*

Frontotemporal Degener 2015;16:497–505. doi:
10.3109/21678421.2015.1074700.

100. Delisle MB, Murrell JR, Richardson R, Trofatter JA, Rascol O, Soulaiges X, *i sur*. A mutation at codon 279 (N279K) in exon 10 of the Tau gene causes a tauopathy with dementia and supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 1999;98:62–77. doi: 10.1007/s004010051052.
101. Skoglund L, Viitanen M, Kalimo H, Lannfelt L, Jönhagen ME, Ingelsson M, *i sur*. The tau S305S mutation causes frontotemporal dementia with parkinsonism. *Eur J Neurol* 2008;15:156–61. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02017.x.
102. Josephs KA, Whitwell JL, Jack CR, Boeve BF, Senjem ML, Baker M, *i sur*. Voxel-based morphometry patterns of atrophy in FTLD with mutations in MAPT or PGRN. *Neurology* 2009;72:813–20. doi: 10.1212/01.wnl.0000343851.46573.67.
103. Cruts M, Gijselinck I, Van Der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, *i sur*. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 2006;442:920–4. doi: 10.1038/nature05017.
104. Paushter DH, Du H, Feng T, Hu F. The lysosomal function of progranulin, a guardian against neurodegeneration. *Acta Neuropathologica* 2018;136:1–17. doi: 10.1007/s00401-018-1861-8.
105. Zetterberg H, van Swieten JC, Boxer AL, Rohrer JD. Review: Fluid biomarkers for frontotemporal dementias. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2019;45:81–7. doi: 10.1111/nan.12530.
106. Boland S, Swarup S, Ambaw YA, Malia PC, Richards RC, Fischer AW, *i sur*. Deficiency of the frontotemporal dementia gene GRN results in gangliosidosis. *Nature Communications* 2022;13:1–13. doi: 10.1038/s41467-022-33500-9.
107. Soteros BM, Sia GM. Complement and microglia dependent synapse elimination in brain development. *WIREs mechanisms of disease* 2022;14. doi: 10.1002/wsbm.1545.
108. Bruni AC, Momeni P, Bernardi L, Tomaino C, Frangipane F, Elder J, *i sur*. Heterogeneity within a large kindred with frontotemporal dementia: a novel

- progranulin mutation. *Neurology* 2007;69:140–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000265220.64396.b4.
109. Benussi A, Padovani A, Borroni B. Phenotypic Heterogeneity of Monogenic Frontotemporal Dementia. *Front Aging Neurosci* 2015;7:171. doi: 10.3389/fnagi.2015.00171.
 110. Sudre CH, Bocchetta M, Cash D, Thomas DL, Woollacott I, Dick KM, *i sur.* White matter hyperintensities are seen only in GRN mutation carriers in the GENFI cohort. *Neuroimage Clin* 2017;15:171–80. doi: 10.1016/j.nicl.2017.04.015.
 111. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, *i sur.* Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72:245–56. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.011.
 112. Freibaum BD, Lu Y, Lopez-Gonzalez R, Kim NC, Almeida S, Lee KH, *i sur.* GGGGCC repeat expansion in C9orf72 compromises nucleocytoplasmic transport. *Nature* 2015;525:129–33. doi: 10.1038/nature14974.
 113. Lehmer C, Oeckl P, Weishaupt JH, Volk AE, Diehl-Schmid J, Schroeter ML, *i sur.* Poly-GP in cerebrospinal fluid links C9orf72-associated dipeptide repeat expression to the asymptomatic phase of ALS/FTD. *EMBO Mol Med* 2017;9:859–68. doi: 10.15252/emmm.201607486.
 114. Meeter LHH, Gendron TF, Sias AC, Jiskoot LC, Russo SP, Donker Kaat L, *i sur.* Poly(GP), neurofilament and grey matter deficits in C9orf72 expansion carriers. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:583–97. doi: 10.1002/acn3.559.
 115. van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Niemantsverdriet E, Murray ME, Heckman MG, Diehl NN, *i sur.* Association between repeat sizes and clinical and pathological characteristics in carriers of C9ORF72 repeat expansions (Xpansize-72): a cross-sectional cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:978–88. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70210-2.
 116. Cali CP, Patino M, Tai YK, Ho WY, McLean CA, Morris CM, *i sur.* C9orf72 intermediate repeats are associated with corticobasal degeneration, increased C9orf72 expression and disruption of autophagy. *Acta Neuropathol* 2019;138:795–811. doi: 10.1007/s00401-019-02045-5.

117. Van Mossevelde S, Van Der Zee J, Gijssels I, Engelborghs S, Sieben A, Van Langenhove T, *i sur.* Clinical features of TBK1 carriers compared with C9orf72, GRN and non-mutation carriers in a Belgian cohort. *Brain* 2016;139:452–67. doi: 10.1093/brain/awv358.
118. Caroppo P, Camuzat A, De Septenville A, Couratier P, Lacomblez L, Auriacombe S, *i sur.* Semantic and nonfluent aphasic variants, secondarily associated with amyotrophic lateral sclerosis, are predominant frontotemporal lobar degeneration phenotypes in TBK1 carriers. *Alzheimers Dement (Amst)* 2015;1:481–6. doi: 10.1016/j.dadm.2015.10.002.
119. Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, Abramzon Y, Van Deerlin VM, Trojanowski JQ, *i sur.* Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 2010;68:857–64. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.036.
120. MacKenzie IRA, Neumann M. FET proteins in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res* 2012;1462:40–3. doi: 10.1016/j.brainres.2011.12.010.
121. Zhang M, Ferrari R, Tartaglia MC, Keith J, Surace EI, Wolf U, *i sur.* A C6orf10/LOC101929163 locus is associated with age of onset in C9orf72 carriers. *Brain* 2018;141:2895–907. doi: 10.1093/brain/awy238.
122. Koriath C, Lashley T, Taylor W, Drueyeh R, Dimitriadis A, Denning N, *i sur.* ApoE4 lowers age at onset in patients with frontotemporal dementia and tauopathy independent of amyloid- β copathology. *Alzheimers Dement (Amst)* 2019;11:277–80. doi: 10.1016/j.dadm.2019.01.010.
123. Domoto-Reilly K, Davis MY, Keene CD, Bird TD. Unusually Long Duration and Delayed Penetrance in a Family With FTD and Mutation in MAPT (V337M). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2017;174:70. doi: 10.1002/ajmg.b.32443.
124. Sirkis DW, Geier EG, Bonham LW, Karch CM, Yokoyama JS. Recent advances in the genetics of frontotemporal dementia. *Curr Genet Med Rep* 2019;7:41. doi: 10.1007/s40142-019-0160-6.
125. Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, Boeve B, Baker M, Adamson J, *i sur.* Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal

- lobar degeneration. *Hum Mol Genet* 2006;15:2988–3001. doi: 10.1093/hmg/ddl241.
126. Murphy NA, Arthur KC, Tienari PJ, Houlden H, Chiò A, Traynor BJ. Age-related penetrance of the C9orf72 repeat expansion. *Scientific Reports* 2017;7:1–7. doi: 10.1038/s41598-017-02364-1.
127. Nicholson AM, Rademakers R. What we know about TMEM106B in neurodegeneration. *Acta Neuropathol* 2016;132:639. doi: 10.1007/s00401-016-1610-9.
128. Pottier C, Zhou X, Perkerson RB, Baker M, Jenkins GD, Serie DJ, *i sur*. Potential genetic modifiers of disease risk and age at onset in patients with frontotemporal lobar degeneration and GRN mutations: a genome-wide association study. *Lancet Neurol* 2018;17:548–58. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30126-1.
129. Bourinaris T, Houlden H. C9orf72 and its Relevance in Parkinsonism and Movement Disorders: A Comprehensive Review of the Literature. *Mov Disord Clin Pract* 2018;5:575–85. doi: 10.1002/mdc3.12677.
130. Koriath CAM, Bocchetta M, Brotherhood E, Woollacott IOC, Norsworthy P, Simón-Sánchez J, *i sur*. The clinical, neuroanatomical, and neuropathologic phenotype of TBK1-associated frontotemporal dementia: A longitudinal case report. *Alzheimers Dement (Amst)* 2016;6:75–81. doi: 10.1016/j.dadm.2016.10.003.
131. Rohrer JD, Nicholas JM, Cash DM, van Swieten J, Dopper E, Jiskoot L, *i sur*. Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:253–62. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70324-2.
132. Swift IJ, Sogorb-Esteve A, Heller C, Synofzik M, Otto M, Graff C, *i sur*. Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: Past, present and future. Vol. 92, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 204–15. doi: 10.1136/jnnp-2020-323520.

133. Meeter LH, Dopfer EG, Jiskoot LC, Sanchez-Valle R, Graff C, Benussi L, *i sur.* Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:623. doi: 10.1002/acn3.325.
134. Rohrer JD, Woollacott IOC, Dick KM, Brotherhood E, Gordon E, Fellows A, *i sur.* Serum neurofilament light chain protein is a measure of disease intensity in frontotemporal dementia. *Neurology* 2016;87:1329–36. doi: 10.1212/WNL.0000000000003154.
135. Winter B, Guenther R, Ludolph AC, Hermann A, Otto M, Wurster CD. Neurofilaments and tau in CSF in an infant with SMA type 1 treated with nusinersen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:1068–9. doi: 10.1136/jnnp-2018-320033.
136. Meeter LHH, Patzke H, Loewen G, Dopfer EGP, Pijnenburg YAL, Van Minkelen R, *i sur.* Progranulin Levels in Plasma and Cerebrospinal Fluid in Granulin Mutation Carriers. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2016;6:330–40. doi: 10.1159/000447738.
137. Oeckl P, Weydt P, Steinacker P, Anderl-Straub S, Nordin F, Volk AE, *i sur.* Different neuroinflammatory profile in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia is linked to the clinical phase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:4–10. doi: 10.1136/jnnp-2018-318868.
138. Jiang J, Zhu Q, Gendron TF, Saberi S, McAlonis-Downes M, Seelman A, *i sur.* Gain of Toxicity from ALS/FTD-Linked Repeat Expansions in C9ORF72 Is Alleviated by Antisense Oligonucleotides Targeting GGGGCC-Containing RNAs. *Neuron* 2016;90:535–50. doi: 10.1016/j.neuron.2016.04.006.
139. DeVos SL, Miller RL, Schoch KM, Holmes BB, Kebodeaux CS, Wegener AJ, *i sur.* Tau reduction prevents neuronal loss and reverses pathological tau deposition and seeding in mice with tauopathy. *Sci Transl Med* 2017;9. doi: 10.1126/scitranslmed.aag0481.
140. She A, Kurtser I, Reis SA, Hennig K, Lai J, Lang A, *i sur.* Selectivity and Kinetic Requirements of HDAC Inhibitors as Progranulin Enhancers for Treating Frontotemporal Dementia. *Cell Chem Biol* 2017;24:892-906.e5. doi: 10.1016/j.chembiol.2017.06.010.

141. Meijboom KE, Abdallah A, Fordham NP, Nagase H, Rodriguez T, Kraus C, *i sur*. CRISPR/Cas9-mediated excision of ALS/FTD-causing hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 rescues major disease mechanisms in vivo and in vitro. *Nature Communications* 2022;13:1–17. doi: 10.1038/s41467-022-33332-7.
142. Goldman JS. Predictive Genetic Counseling for Neurodegenerative Diseases: Past, Present, and Future. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10:1–15. doi: 10.1101/cshperspect.a036525.
143. Koriath C, Kenny J, Adamson G, Druyeh R, Taylor W, Beck J, *i sur*. Predictors for a dementia gene mutation based on gene-panel next-generation sequencing of a large dementia referral series. *Molecular Psychiatry* 2018;25:3399–412. doi: 10.1038/s41380-018-0224-0.
144. Chambers C, Lichten L, Crook A, Uhlmann WR, Dratch L. Incorporating Genetic Testing Into the Care of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis/Frontotemporal Degeneration Spectrum Disorders. *Neurol Clin Pract* 2023;13. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200201.
145. Roberts JS, Patterson AK, Uhlmann WR. Genetic testing for neurodegenerative diseases: Ethical and health communication challenges. *Neurobiol Dis* 2020;141. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104871.
146. Giardina E, Mandich P, Ghidoni R, Ticozzi N, Rossi G, Fenoglio C, *i sur*. Distribution of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in healthy subjects: a multicenter study promoted by the Italian IRCCS network of neuroscience and neurorehabilitation. *Front Neurol* 2024;15. doi: 10.3389/fneur.2024.1284459.
147. Greaves C V., Lahiri N, Rohrer JD. Developing a consensus protocol for genetic testing in frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2021;17:e052260.

8. Životopis

Rođena sam u Splitu 26. siječnja 2000. gdje sam pohađala Osnovnu školu Mertojak, a potom III. gimnaziju prirodoslovno-matematičkog usmjerenja. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2018. godine. Za vrijeme fakultetskog obrazovanja bila sam demonstrator na Katedri za patofiziologiju, aktivni sudionik na više skupova te voditelj Studentske sekcije za infektologiju. U rujnu 2023. odradila sam kliničku praksu u Sveučilišnoj bolnici u Ferrari, Italiji. Bila sam član organizacijskog odbora simpozija „Abeceda hepatitisa“, skupa „Croatian Student Summit 18“, simpozija „Pedijatrijska infektologija“ i interdisciplinarnog volonterskog projekta „Sjeti me se“ usmjerenog na pomoć oboljelima od demencije. Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.