

RESEARCH

Explorando la Demencia Frontotemporal mediante Biología de Sistemas: Un Enfoque Integrado

Mario Pascual González*, Ainhoa Nerea Santana Bastante, Carmen Rodríguez González, Gonzalo Mesas Aranda and Ainhoa Pérez González

*Correspondence:
pascualgonzalez.mario@uma.es
ETSI Informática, Universidad de
Málaga, Málaga, España
Full list of author information is
available at the end of the article

Abstract

Keywords: HPO; Demencia Frontotemporal; Biología de Sistemas

1 Introducción

La demencia se define como un síndrome caracterizado por un deterioro cognitivo que produce alteraciones en la memoria, el pensamiento y el comportamiento de una persona. Esto dificulta la capacidad del paciente para realizar sus actividades sociales o laborales. [1] Se estima que hay alrededor de 44 millones de personas con demencia, se prevé que esta cifra será más del triple para 2050. [2]. La *Enfermedad de Alzheimer* (EA), es la enfermedad más común donde se presenta este síndrome (45-55%), seguida de la demencia vascular y la demencia por cuerpos de Lewy. La demencia frontotemporal no supera el 5% en las frecuencias relativas. [3, 4]. En este proyecto se estudiará un fenotipo concreto presente en varios casos de demencia, la denominada *Demencia Frontotemporal* (FTD).

La FTD es un fenotipo clínico caracterizado por la degeneración progresiva de funciones cognitivas relacionadas con el comportamiento, la personalidad, y el lenguaje, resultado de procesos neurodegenerativos que afectan principalmente a los lóbulos frontal y temporal del cerebro [5, 6, 7]. Es una de las principales causas de demencia en personas menores de 65 años, presentándose con mayor frecuencia entre los 45 y 65 años [5, 6]. Las variantes clínicas más comunes de la FTD son la variante conductual (bvFTD), experimentada por el 70% de los pacientes y que afecta la regulación del comportamiento y las emociones [5, 7], y la afasia progresiva primaria (PPA), que afecta las habilidades del lenguaje y se subdivide en variantes no fluente/agramática (nfvPPA), semántica (svPPA) y logopénica (lvPPA) [8].

La FTD, al tratarse de un conjunto heterogéneo de fenotipos, muestra conexiones significativas con otras enfermedades neurodegenerativas. En estudios de coocurrencia de términos, *Esclerosis Lateral Amiotrófica* (ELA) y EA son conceptos frecuentemente asociados con FTD, lo que sugiere una relación estrecha [9]. Se puede deducir entonces otras enfermedades neurodegenerativas presentan el fenotipo clínico de la FTD, indicando que hay una neuropatología subyacente que las relaciona, manifestada bajo este conjunto de fenotipos. La degeneración lobar frontotemporal (FTLD) es el término general que agrupa a los fenotipos patológicos que dan

lugar al fenotipo clínico de la FTD [10]. La FTLD se clasifica según la acumulación de proteínas anormales en las neuronas. Los subtipos principales incluyen: FTLD-tau, caracterizado por la acumulación de tau hiperfosforilada y asociado fuertemente con la bvFTD [11]; FTLD-TDP, que afecta a más del 50% de los pacientes tau-negativos, estrechamente relacionada con la bvFTD y la svPPA [12]; y FTLD-FUS [13]. El ejemplo más sonado en la literatura se relaciona con la ELA, una forma común de enfermedad de la motoneurona (MND) [14], la cual es una enfermedad neurodegenerativa que comparte causas genéticas y neuropatologías con la FTD [15]. Mutaciones en genes como *C9orf72* [16], *TARDBP* [17] y *OPTN* [18] se han identificado en pacientes que presentan el fenotipo FTD, padecen ELA, o con manifestaciones de ambas. Las expansiones en *C9orf72* una causa frecuente en ambos casos [19, 16]. Patológicamente, se han observado disfunciones en el sistema autofagia-lisosoma [20] e inclusiones citoplásmicas neuronales tau-negativas pero ubiquitina-positivas [17] en ambas enfermedades. Pacientes con MND pueden desarrollar afectación cognitiva y evolucionar a FTD [21], e incluso mostrar síntomas típicos de bvFTD [22]. Asimismo, el parkinsonismo, especialmente el síndrome corticobasal, presenta solapamientos considerables con la FTD, incluyendo trastornos motores y cognitivos [23].

En cuanto al diagnóstico, la neuroimagen permite distinguir de manera confiable los subtipos de FTLD de otras demencias, ayudando a correlacionar los síntomas neuropsiquiátricos con los patrones de atrofia cerebral. Técnicas como la Image por Resonancia Magnética (MRI) permiten detectar la atrofia focal en los lóbulos frontal y temporal, típicamente observada en pacientes con bvFTD [8]. Las técnicas de neuroimagen funcional, como la tomografía por emisión de positrones (FDG-PET) y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), se utilizan para identificar áreas de hipometabolismo cerebral, dado que bvFTD muestra hipometabolismo en las regiones frontales [24, 25] (Figura 1). Estos métodos también son efectivos para caracterizar las variantes de la PPA. La nfvPPA muestra atrofia en la región fronto-insular, mientras que la svPPA afecta a los lóbulos temporales anteriores [8] (Figura 1). Técnicas avanzadas como la PET con amiloide- β , han mostrado ser prometedoras para discriminar entre casos atípicos de AD y FTLD [26]. Además, se ha avanzado en la comprensión de las bases genéticas de la FTD, con mutaciones en genes como MAPT, GRN y C9orf72, que están implicadas en aproximadamente el 30-50% de los casos familiares de FTD [27].

Siguiendo en esta línea, en torno al 40% de los casos en los que se expresa la FTD son familiares, es decir tienen un patrón hereditario [28, 27]. De los genes que más frecuentemente se ven implicados, uno es el MAPT, que está implicado en la producción de la proteína tau, un importante mediador en la polimerización y estabilización de los microtúbulos cerebrales [29]. Algunas mutaciones en el gen GRN provocan una producción reducida de progranulina, que causa neurodegeneración y se asocia típicamente con bvFTD, aunque también se han reportado casos de PPA [30]. La causa genética más común de la FTD, viene dada por el gen C9ORF72, el cual sufre normalmente una expansión del hexanucleótido GGGGCC en una región no codificante del cromosoma 9 [31].

Otros genes implicados son el gen TARDBP, del cual se han encontrado mutaciones tanto en pacientes con FTD esporádico como familiar [32]; el gen VCP, que

interviene en diversos procesos celulares, del cual se han encontrado mutaciones en pacientes con FTD negativos en MAPT, GRN y C9ORF72 [33]; o el gen CHMP2B, que sufre mutaciones de truncamiento o sin sentido, relacionado con la demencia frontotemporal del cromosoma 3 (FTD-3) [34].

En relación con los factores ambientales que afectan al fenotipo, un estudio sugiere una relación entre el trauma craneoencefálico y la FTD [35, 36]. Además, no se encontró relación con factores como el tabaco, el alcohol, exposición a químicos, pesticidas o insecticidas [36].

Cabe destacar que la esperanza de vida promedio de un paciente que presenta los fenotipos clínicos de la FTD es de 6 a 8 años, variando entre 3 y 20 años según la gravedad y las mutaciones genéticas presentes [37]. Aunque no existen tratamientos aprobados por la FDA, las estrategias terapéuticas actuales se adaptan al fenotipo predominante en cada paciente, combinando intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para mejorar la calidad de vida y controlar los síntomas [38].

Entre los tratamientos farmacológicos más prometedores destacan las terapias génicas, como PBFT02, que corrige mutaciones en el GRN [39], y otros medicamentos experimentales dirigidos a pacientes con mutaciones en granulina, como el FRM-0334 [40]. También se emplean estimulantes del sistema nervioso central y antipsicóticos atípicos para manejar los síntomas conductuales [41]. En cuanto a las terapias no farmacológicas, se incluyen intervenciones en el estilo de vida y terapias ocupacionales, del habla y físicas para mejorar la funcionalidad y la comunicación de los pacientes.

En este estudio se busca desentrañar las bases moleculares que subyacen a este fenotipo utilizando enfoques propios de la biología de sistemas, como el análisis de redes biológicas. Nuestro objetivo es identificar interacciones clave y procesos biológicos implicados, con el fin de proponer posibles nuevas estrategias terapéuticas.

2 Materiales y métodos

3 Resultados

4 Discusión

5 Conclusiones

Abreviaciones

EA → Enfermedad de Alzheimer
FTD → Demencia Frontotemporal
bvFTD → Variante del Comportamiento de la Demencia Frontotemporal
PPA → Afasia Progresiva Primaria
nfvPPA → Variante no fluente/agramática de la PPA
svPPA → Variante semántica de la PPA
lvPPA → Variante logopéica de la PPA
MND → Enfermedad de la Motoneurona
ELA → Esclerosis Lateral Amiotrófica
FTLD → Degeneración Lobar Frontotemporal
MRI → Imagen por Resonancia Magnética
PET → Tomografía por emisión de positrones
SPECT → Tomografía por Emisión de Fotón Único
FDA → Administración de Alimentos y Medicamentos
GRN → Gen precursor de granulina

Disponibilidad de datos y materiales

https://github.com/MarioPasc/project_template.git

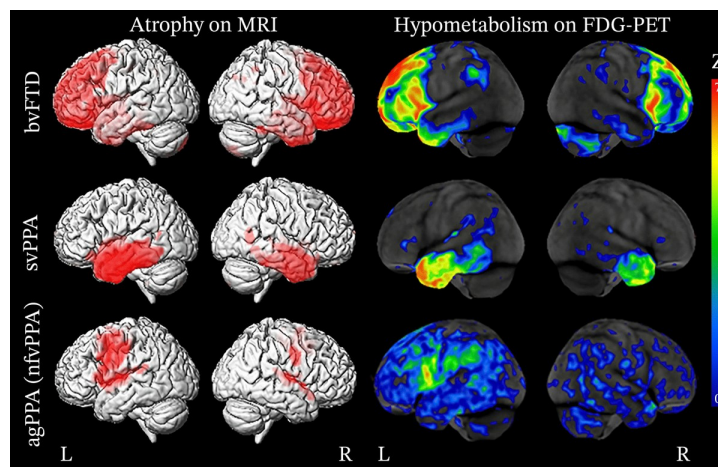


Figure 1 Comparación entre los patrones de atrofia cerebral y el hipometabolismo en diferentes variantes de FTD. En la columna izquierda, reconstrucciones 3D de MRI, que muestran las áreas de atrofia cerebral (en rojo) en tres subtipos de FTD: bvFTD, svPPA, y nfvPPA. En la columna derecha, reconstrucciones 3D de FDG-PET, las cuales indican el hipometabolismo cerebral (en colores) en las mismas regiones afectadas, reflejando la disminución del metabolismo en las áreas afectadas. Los colores cálidos (rojo/amarillo) indican mayor hipometabolismo, mientras que los colores fríos (verde/azul) indican menor hipometabolismo. Imagen tomada de [42].

Contribución de los autores

Usando las iniciales que habéis definido al comienzo del documento, debeis indicar la contribución al proyecto en el estilo: J.E : Encargado del análisis de coexpresión con R, escritura de resultados; J.R.S : modelado de red con python y automatizado del código, escritura de métodos; ... OJO: que sea realista con los registros que hay en vuestros repositorios de github.

Author details

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España.

References

- Formiga, F., Robles, M.J., Fort, I.: Demencia, una enfermedad evolutiva: demencia severa. identificación de demencia terminal. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* **44**, 2–8 (2009). doi:10.1016/j.regg.2009.05.009
- Long, S., Benoit, C., Weidner, W.: World Alzheimer Report 2023: Reducing Dementia Risk: Never Too Early, Never Too Late. Published by Alzheimer's Disease International (ADI), London.
- Goodman, R.A., Lochner, K.A., Thambisetty, M., Wingo, T.S., Posner, S.F., Ling, S.M.: Prevalence of dementia subtypes in united states medicare fee-for-service beneficiaries, 2011–2013. *Alzheimer's & Dementia* **13**(1), 28–37 (2017). doi:10.1016/j.jalz.2016.04.002
- Garre-Olmo, J., et al.: Memòria D'activitat del Registre de Demències de Girona 2016. Institut d'Assistència Sanitària, Girona. <https://www.ias.cat/adjunts/files/MemoriaReDeGi2016.pdf>
- Snowden, J.S., Neary, D., Mann, D.M.: Frontotemporal dementia. *The British journal of psychiatry* **180**(2), 140–143 (2002)
- Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., Hodges, J.: The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* **58**(11), 1615–1621 (2002)
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., Hodges, J.R.: Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *The Lancet Neurology* **10**(2), 162–172 (2011)
- Gorno-Tempini, M.L., Hillis, A.E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S.F., Ogar, J.M., Rohrer, J.D., Black, S., Boeve, B.F., et al.: Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* **76**(11), 1006–1014 (2011)
- Chen, X., Chen, Y., Ni, B., Huang, C.: Research trends and hotspots for frontotemporal dementia from 2000 to 2022: a bibliometric analysis. *Frontiers in Neurology* **15** (2024). doi:10.3389/fneur.2024.1399600
- Freedman, M., Robert, P., et al.: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* **51**(6), 1546–1554 (1998)
- Mackenzie, I.R., Rademakers, R., Neumann, M.: Tdp-43 and fus in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *The Lancet Neurology* **9**(10), 995–1007 (2010)
- Mackenzie, I.R., Foti, D., Woulfe, J., Hurwitz, T.A.: Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, tdp-43-negative neuronal inclusions. *Brain* **131**(5), 1282–1293 (2008)
- Mackenzie, I.R., Rademakers, R., Neumann, M.: Tdp-43 and fus in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *The Lancet Neurology* **9**(10), 995–1007 (2010)

14. NHS Inform: Motor Neurone Disease (MND). Accessed: 2024-10-04 (n.d.).
<https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/brain-nerves-and-spinal-cord/motor-neurone-disease-mnd/>
15. Burrell, J.R., Kiernan, M.C., Vucic, S., Hodges, J.R.: Motor Neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain* **134**(9), 2582–2594 (2011). doi:10.1093/brain/awr195.
<https://academic.oup.com/brain/article-pdf/134/9/2582/17869835/awr195.pdf>
16. DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I.R., Boeve, B.F., Boxer, A.L., Baker, M., Rutherford, N.J., Nicholson, A.M., Finch, N.C.A., Flynn, H., Adamson, J., Kouri, N., Wojtas, A., Sengdy, P., Hsiung, G.Y.R., Karydas, A., Seeley, W.W., Josephs, K.A., Coppola, G., Geschwind, D.H., Wszolek, Z.K., Feldman, H., Knopman, D.S., Petersen, R.C., Miller, B.L., Dickson, D.W., Boylan, K.B., Graff-Radford, N.R., Rademakers, R.: Expanded ggggcc hexanucleotide repeat in noncoding region of c9orf72 causes chromosome 9p-linked ftd and als. *Neuron* **72**, 245–256 (2011). doi:10.1016/J.NEURON.2011.09.011/ATTACHMENT/095EB372-EA80-49C0-886D-91026D6299DE/MMC1.PDF
17. Arai, T., Hasegawa, M., Akiyama, H., Ikeda, K., Nonaka, T., Mori, H., Mann, D., Tsuchiya, K., Yoshida, M., Hashizume, Y., Hashizume, Y., Oda, T.: Tdp-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **351**, 602–611 (2006). doi:10.1016/j.bbrc.2006.10.093
18. Bussi, C., Ramos, J.M.P., Arroyo, D.S., Gallea, J.I., Ronchi, P., Kolovou, A., Wang, J.M., Florey, O., Celej, M.S., Schwab, Y., Kistakis, N.T., Iribarren, P.: Alpha-synuclein fibrils recruit tbk1 and optn to lysosomal damage sites and induce autophagy in microglial cells. *Journal of Cell Science* **131** (2018). doi:10.1242/JCS.226241/VIDEO-13
19. Balendra, R., Isaacs, A.M.: C9orf72-mediated als and ftd: multiple pathways to disease. *Nature Reviews Neurology* **14**(9), 544–558 (2018). doi:10.1038/s41582-018-0047-2
20. Casterton, R.L., Hunt, R.J., Fanto, M.: Pathomechanism heterogeneity in the amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia disease spectrum: Providing focus through the lens of autophagy. *Journal of Molecular Biology* **432**, 2692–2713 (2020). doi:10.1016/j.jmb.2020.02.018
21. Devenney, E., Vucic, S., Hodges, J.R., Kiernan, M.C.: Motor neuron disease-frontotemporal dementia: a clinical continuum. *Expert Review of Neurotherapeutics* **15**, 509–522 (2015). doi:10.1586/14737175.2015.1034108
22. Devenney, E.M., Ahmed, R.M., Hodges, J.R.: Frontotemporal dementia. *Handbook of Clinical Neurology* **167**, 279–299 (2019). doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00015-7
23. Orphanet: Enfermedad neurológica poco frecuente. Accessed: 2024-10-04 (n.d.)
24. Varma, A., Adams, W., Lloyd, J., Carson, K., Snowden, J., Testa, H., Jackson, A., Neary, D.: Diagnostic patterns of regional atrophy on mri and regional cerebral blood flow change on spect in young onset patients with alzheimer's disease, frontotemporal dementia and vascular dementia. *Acta neurologica scandinavica* **105**(4), 261–269 (2002)
25. Kanda, T., Ishii, K., Uemura, T., Miyamoto, N., Yoshikawa, T., Kono, A.K., Mori, E.: Comparison of grey matter and metabolic reductions in frontotemporal dementia using fdg-pet and voxel-based morphometric mr studies. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **35**, 2227–2234 (2008)
26. Rowe, C.C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S.J., Pike, K., Savage, G., Cowie, T.F., Dickinson, K.L., Maruff, P., Darby, D., *et al.*: Imaging β -amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* **68**(20), 1718–1725 (2007)
27. Sirkis, D.W., Geier, E.G., Bonham, L.W., Karch, C.M., Yokoyama, J.S.: Recent advances in the genetics of frontotemporal dementia. *Current genetic medicine reports* **7**, 41–52 (2019)
28. Pan, X.-d., Chen, X.-c.: Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia: a mini-review. *Translational neurodegeneration* **2**, 1–9 (2013)
29. Caillet-Boudin, M.-L., Buée, L., Sergeant, N., Lefebvre, B.: Regulation of human mapt gene expression. *Molecular neurodegeneration* **10**, 1–14 (2015)
30. Bateman, A., Bennett, H.P.: The granulin gene family: from cancer to dementia. *Bioessays* **31**(11), 1245–1254 (2009)
31. Mackenzie, I.R., Frick, P., Neumann, M.: The neuropathology associated with repeat expansions in the c9orf72 gene. *Acta neuropathologica* **127**, 347–357 (2014)
32. Borroni, B., Archetti, S., Del Bo, R., Papetti, A., Buratti, E., Bonvicini, C., Agosti, C., Cosseddu, M., Turla, M., Di Lorenzo, D., *et al.*: Tardbp mutations in frontotemporal lobar degeneration: frequency, clinical features, and disease course. *Rejuvenation research* **13**(5), 509–517 (2010)
33. Wong, T.H., Pottier, C., Hondius, D.C., Meeter, L.H., Van Rooij, J.G., Melhem, S., bank, N.B., van Minkelen, R., van Duijn, C.M., Rozemuller, A.J., *et al.*: Three vcp mutations in patients with frontotemporal dementia. *Journal of Alzheimer's Disease* **65**(4), 1139–1146 (2018)
34. M Isaacs, A., Johannsen, P., Holm, I., E Nielsen, J., *et al.*: Frontotemporal dementia caused by chmp2b mutations. *Current Alzheimer Research* **8**(3), 246–251 (2011)
35. Granadillo de Luque, J.L., Zarante, I.: Genética de la demencia frontotemporal. *Revista colombiana de psiquiatría* **37**(1), 94–112 (2008)
36. Rosso, S., Landweer, E., Houterman, M., Kaat, L.D., Van Duijn, C., Van Swieten, J.: Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: a retrospective case-control study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **74**(11), 1574–1576 (2003)
37. Hodges, J.R., Davies, R., Xuereb, J., Casey, B., Broe, M., Bak, T., Kril, J., Halliday, G.: Survival in frontotemporal dementia. *Neurology* **61**(3), 349–354 (2003)
38. Neurotherapeutics: New approaches to the treatment of frontotemporal dementia. SpringerLink (2023)
39. Bio, P.: upliFT-D: A Clinical Trial for Frontotemporal Dementia with Progranulin Gene Mutations (2023).
<https://passagebioclinicaltrials.com/Frontotemporal-Dementia/en/about-this-trial>
40. Clinic, M.: Frontotemporal Dementia Clinical Trials - Mayo Clinic Research (2023).
<https://www.mayo.edu/research/clinical-trials/diseases-conditions/frontotemporal-dementia>
41. of Neurological Disorders, N.I., (NINDS), S.: Treatment Study of Frontotemporal Dementia (2023).
<https://www.ninds.nih.gov/health-information/clinical-trials/treatment-study-frontotemporal-dementia>

42. Peet, B.T., Spina, S., Mundada, N., La Joie, R.: Neuroimaging in frontotemporal dementia: heterogeneity and relationships with underlying neuropathology. *Neurotherapeutics* **18**(2), 728–752 (2021)