

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 nvPPA 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- $\beta$ , 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

### 2.1 Datos

#### *Datos del fenotipo*

Para este estudio, se utilizó el fenotipo Demencia frontotemporal, identificado con el término HP:0002145 en Human Phenotype Ontology (HPO). A partir de este término HPO, se han extraído 52 genes asociados al fenotipo. Estos genes se obtuvieron mediante la API Ontology Annotation Network [43] de HPO, que permite acceder programáticamente a las anotaciones entre términos fenotípicos y genes. A través de esta API, se descargaron los datos en formato JSON, que luego fueron procesados para extraer los nombres de los genes y guardarlos en un archivo TSV.

Estos genes, relacionados con el desarrollo de la demencia frontotemporal y otras patologías neurodegenerativas, representan el conjunto inicial de genes sobre el que se construirá la red de interacciones para el análisis posterior. Cada uno de ellos se identifica mediante su ID único en la base de datos de NCBI Gene, lo cual facilita el acceso y la referencia a los datos genéticos específicos.

Para asegurar la reproducibilidad, se utilizó la versión 2.0.4 de HPO [44], para obtener el término fenotípico y descargar los genes relacionados con el fenotipo de estudio. En la siguiente sección se proporciona una descripción detallada de HPO.

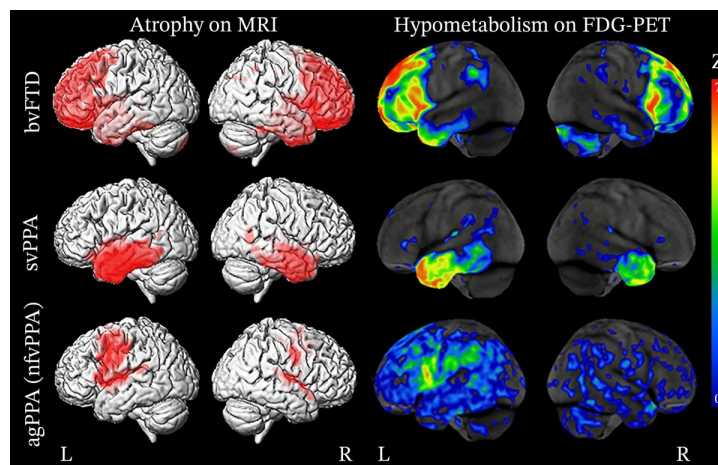


Figure 1: Comparación entre los patrones de atrofia cerebral y el hipometabolismo en diferentes variantes de FTD. En la columna izquierda, reconstrucciones 3D de MRI, que muestran las áreas de atrofia cerebral (en rojo) en tres subtipos de FTD: bvFTD, svPPA, y nfvPPA. En la columna derecha, reconstrucciones 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].

### Human Phenotype Ontology (HPO)

HPO proporciona una ontología estandarizada que describe anomalías fenotípicas observadas en enfermedades humanas, facilitando la identificación y análisis de genes asociados a diversas características clínicas. Cada término en HPO representa una anomalía específica, como la demencia frontotemporal, y está diseñado para facilitar la caracterización precisa de los fenotipos en el contexto de enfermedades hereditarias. La ontología se desarrolla y actualiza de forma continua utilizando fuentes como la literatura médica, así como bases de datos como Orphanet, DECIPHER y OMIM. Actualmente, HPO contiene más de 18,000 términos y ofrece más de 156,000 anotaciones asociadas a enfermedades hereditarias [44].

### Datos de interacción

Los datos de interacción representan conexiones funcionales y físicas entre proteínas, y constituyen la base para construir redes de interacción en el análisis de procesos biológicos. En este estudio, los datos de interacción proteína-proteína (PPI) fueron extraídos de la base de datos STRING mediante su API REST [45], que permite recuperar programáticamente redes de interacción específicas basadas en listas de genes o proteínas de interés.

A través de esta API, se obtuvieron las interacciones entre los genes asociados al fenotipo FTD (HP:0002145) en formato TSV. En este archivo, cada fila representa una interacción entre dos proteínas y contiene las siguientes columnas.

- **protein1:** ID de la primera proteína en la interacción, precedido por el código taxonómico del organismo (por ejemplo, "9606" para proteínas humanas).
- **protein2:** ID de la segunda proteína en la interacción, también con el prefijo de organismo.
- **combined\_score:** Puntuación de confianza combinada para cada interacción proteína-proteína, con valores que oscilan entre 0 y 1000. Esta puntuación refleja la probabilidad de que una interacción sea real, basada en una integración de diversas fuentes de evidencia, como co-ocurrencia filogenética, co-expresión, minería de texto y datos experimentales. Cada tipo de evidencia se evalúa y puntúa individualmente, y luego se combina en el "combined\_score", proporcionando así un indicador global de confiabilidad para cada interacción funcional o física [46].

Estos datos obtenidos se utilizarán para construir una red de interacciones entre los genes asociados al fenotipo FTD, permitiendo analizar las relaciones funcionales entre proteínas en este contexto. Esta red servirá como base para el análisis de clustering, facilitando la identificación de módulos de genes potencialmente implicados en funciones biológicas específicas.

Para asegurar la reproducibilidad del análisis, se utilizó la versión 12.0 de STRING, junto con su API REST de STRING para la extracción de interacciones.

### *STRING*

La base de datos STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) es un recurso bioinformático diseñado para recopilar, organizar y analizar redes de interacciones proteína-proteína y asociaciones funcionales en cualquier genoma secuenciado. STRING integra información de diversas fuentes, como minería de texto científico, predicciones computacionales basadas en coexpresión y contexto genómico, y datos experimentales obtenidos de estudios de interacciones proteicas. Además, los usuarios pueden acceder a la base de datos para explorar redes de interacción, realizar análisis de enriquecimiento funcional y generar redes personalizadas para genomas específicos, facilitando así la investigación en biología celular y molecular. Actualmente, STRING cubre 59.309.604 proteínas provenientes de 12.535 organismos. [46].

## 2.2 Software

Para el análisis funcional y la construcción de redes genéticas en este estudio, se seleccionaron herramientas especializadas que permiten tanto la exploración bioinformática como la visualización de datos complejos. Dado que el objetivo principal es investigar la interacción entre genes y módulos específicos asociados a la demencia frontotemporal, se ha optado por una combinación de paquetes en Python y R que ofrecen un balance entre precisión analítica y capacidades visuales avanzadas.

### *Paquetes de Python para el análisis funcional y otras funciones*

- **Pandas (versión 2.2.3):** Estructura de datos flexible para manipulación de datos; ideal para manejar resultados de enriquecimiento [47].
- **Matplotlib (versión 3.8.1):** Librería de visualización de datos, utilizada para crear gráficos en 2D como líneas, barras y dispersión [48].

- **Scienceplots (versión 2.1.1)**: Paquete que proporciona estilos de gráficos preconfigurados para facilitar la creación de visualizaciones con estética científica y de alta calidad [49].
- **Requests (versión 2.31.0)**: Biblioteca para realizar solicitudes HTTP, utilizada para conectar con la API de STRINGdb [50].
- **GOATOOLS (versión 1.2.3)**: Paquete para realizar análisis de enriquecimiento funcional de términos Gene Ontology (GO) [51].
- **G:Profiler (versión 1.4.0)**: Herramienta para análisis de enriquecimiento que abarca GO, KEGG y Reactome, entre otras bases de datos [52].
- **Statsmodels (versión 0.14.0)**: Biblioteca de estadísticas para aplicar ajustes de p-valor (como Benjamini-Hochberg) en los resultados [53].

#### *Paquetes de R para clustering y visualización de redes*

- **Cluster (versión 2.1.5)**: Proporciona algoritmos clásicos de clustering como k-means y clustering jerárquico [54].
- **Factoextra (versión 1.0.8)**: Extensión para la visualización de resultados de clustering de manera intuitiva y clara [55].
- **WGCNA (versión 1.71)**: Utilizado para identificar módulos de genes co-expresados, especialmente en estudios de expresión génica [56].
- **Igraph (versión 1.5.0)**: Paquete para construir, analizar y visualizar redes genéticas y módulos de coexpresión [57].
- **STRINGdb (versión 2.10.0)**: Conector para la base de datos STRING, permite realizar enriquecimiento funcional y visualizar redes [58].
- **Pathview (versión 1.36.0)**: Herramienta para representar gráficamente rutas de KEGG con datos de expresión génica [59].
- **ClusterProfiler (versión 4.15.0)**: Paquete para análisis de enriquecimiento funcional en términos GO, KEGG y Reactome, con opciones de ajuste [60].

### 2.3 Análisis de enriquecimiento de vías biológicas

El análisis de enriquecimiento permite identificar vías biológicas o pathways que están significativamente representados en una lista de genes de interés, por medio de pruebas estadísticas. Un pathway es un conjunto de genes que trabajan en conjunto para llevar a cabo un proceso biológico específico.[61]

Se realizó un análisis de enriquecimiento mediante la API de STRINGdb. Mediante el mapeo de las anotaciones funcionales de los genes en ontologías como Gene Ontology (GO), UniProt, Reactome y KEGG y comparando la distribución de estos términos en el conjunto de genes de interés con su distribución en un conjunto de referencia, se identificaron estadísticamente los términos sobrerrepresentados en la lista de genes asociados a la enfermedad. [62]

STRINGdb, por tanto, permite analizar diversas categorías de anotaciones funcionales, incluyendo los términos de Gene Ontology (procesos biológicos, funciones moleculares y componentes celulares), rutas de KEGG y Reactome [63]. Se realizó un filtrado según el tipo de término para obtener los diferentes enriquecimientos funcionales de interés.

Para calcular el enriquecimiento, STRINGdb utiliza un test hipergeométrico que evalúa si la representación de cada término funcional en el conjunto de genes de interés es mayor que la esperada por azar. Para controlar el error debido a comparaciones múltiples, se aplica la corrección de Benjamini-Hochberg para ajustar la tasa de descubrimiento falso (FDR) [63].

El análisis de enriquecimiento se realizó tanto en el conjunto completo de genes asociados a la enfermedad, extraído de términos de HPO, como en los genes agrupados en clústeres.

## 2.4 Clustering

Al aplicar algoritmos de clustering, nuestro objetivo es descubrir comunidades funcionales dentro de la red de genes asociada a la demencia frontotemporal. Estas comunidades, módulos, o *clusters* funcionales pueden representar procesos biológicos específicos, vías celulares, o mecanismos asociados al fenotipo FTD. Encontrar estos clusters podría revelar posibles dianas terapéuticas o grupos de biomarcadores dentro del conjunto de genes, lo cual podría abrir las puertas a nuevos tratamientos para los pacientes de FTD.

### Red

En la red de interacción proteína-proteína (PPI) obtenida mediante la API de STRINGdb, cada nodo representa un gen y cada arista representa una interacción entre genes, ponderada por un puntaje de confianza otorgado por STRINGdb [46]. Para enfocarnos en interacciones más sólidas y confiables, se aplicó un umbral mínimo de confianza en las aristas, lo que permitió refinar la red y mejorar la relevancia de los clústeres detectados

### Algoritmos

A continuación, se detallan los tres algoritmos de clustering, proporcionados por la librería *iGraph*, elegidos para este estudio, los cuales pretenden cubrir diferentes enfoques teóricos en la detección de comunidades funcionales [57].

*Walktrap*: Algoritmo de clustering jerárquico aglomerativo que detecta comunidades basándose en la probabilidad de que recorridos aleatorios dentro de la red permanezcan dentro de clústeres cohesivos [64]. El algoritmo aplica recorridos aleatorios para capturar la proximidad de los nodos, asumiendo que los nodos que pertenecen a la misma comunidad tienen mayores probabilidades de estar conectados mediante recorridos cortos. Comienza con cada nodo como su propio clúster, fusionando sucesivamente los clústeres cercanos hasta alcanzar una partición óptima. Se ajustó la longitud de los pasos (*steps*).

*Algoritmo de Leiden*: Se basa en optimizar el Constant Potts Model (CPM) de la red [65, 66]. Esta función, mostrada en la Ecuación 1, evalúa la calidad de una partición en comunidades considerando un balance entre la densidad interna de cada clúster y el parámetro de resolución  $\gamma$ , que controla el tamaño preferido de las comunidades finales. El término  $n_c$  se refiere al número de nodos, mientras que  $e_c$  es el número de aristas internas, ambos referidos a la comunidad  $c$ .

$$\mathcal{H} = \sum_c \left[ e_c - \gamma \left( \frac{n_c(n_c - 1)}{2} \right) \right] \quad (1)$$

Se ajustó el parámetro  $\gamma$ , así como el número de iteraciones del algoritmo, permitiendo que el Leiden refinara iterativamente la partición. El resto de parámetros se fijaron a su valor por defecto.

*Algoritmo de Louvain:* Este algoritmo optimiza la modularidad de la red, una métrica que mide la calidad de una partición en comunidades al comparar la densidad de conexiones internas con la densidad esperada si las conexiones fueran aleatorias [67]. La modularidad  $Q$ , definida en la Ecuación 2, es un valor escalar entre  $-1$  y  $1$  que representa la diferencia entre la densidad de aristas dentro de las comunidades y la densidad de aristas esperada. El algoritmo Louvain maximiza esta modularidad en dos fases, cuyo resultado es la formación una nueva red sobre la cual se repite el proceso hasta que la modularidad no mejore más. En redes ponderadas, los autores del algoritmo expresaron la modularidad a optimizar como:

$$Q = \frac{1}{2m} \sum_{i,j} \left[ A_{ij} - \frac{k_i k_j}{2m} \right] \delta(c_i, c_j), \quad (2)$$

donde  $A_{ij}$  es el peso de la arista entre los nodos  $i$  y  $j$ ,  $k_i$  y  $k_j$  son las sumas de los pesos de las aristas conectadas a los nodos  $i$  y  $j$ ,  $c_i$  y  $c_j$  representan las comunidades a las que pertenecen los nodos  $i$  y  $j$ , y  $\delta(c_i, c_j)$  es una función delta de Kronecker que es 1 si  $c_i = c_j$  y 0 en caso contrario. El término  $m$  es la suma total de los pesos de las aristas en la red.

Se ajustó el parámetro de resolución, que controla el tamaño final de las comunidades. El resto de parámetros se dejaron con sus valores por defecto.

### *Medidas de Rendimiento*

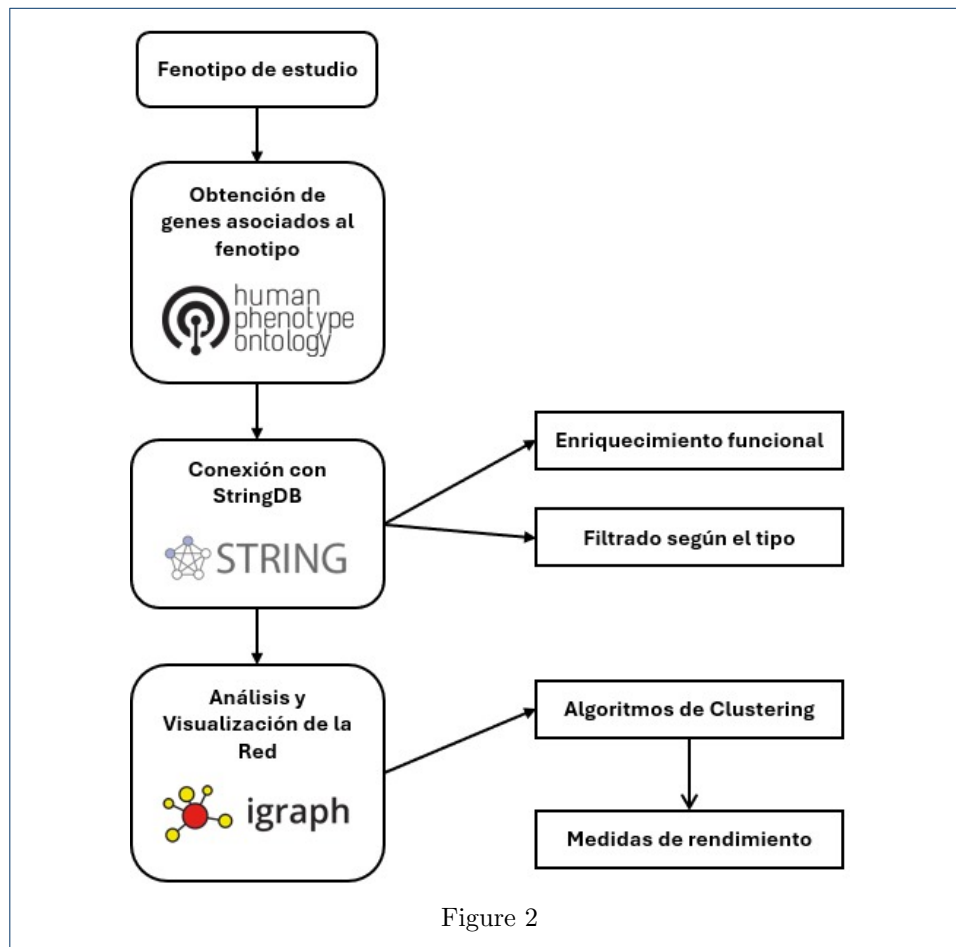
Como se comentó anteriormente, el principal objetivo del clustering en nuestra red PPI es determinar las comunidades funcionales subyacentes con la finalidad de identificar rutas metabólicas compatibles con la elaboración de dianas o biomarcadores para el tratamiento de la FTD. Por esto, no se debe perder la interpretabilidad biológica de la red, a la vez que se intenta maximizar la calidad del clustering aplicado. Dadas estas condiciones, se propone una optimización multiobjetivo, repartiendo las tareas de significancia biológica y calidad del clustering entre las siguientes métricas:

- *Modularidad ( $Q$ ).* Destinada a la evaluación de la calidad del clustering aplicado. Valores altos indican una conectividad interna densa dentro de los clústeres y conexiones dispersas entre ellos. La alta modularidad sugiere comunidades bien definidas.
- *Puntaje de Enriquecimiento Funcional:* Para cada clúster, se realizó un análisis de enriquecimiento funcional mediante STRINGdb. Este puntaje refleja la significancia estadística de pathways, términos de la Ontología de Genes u otras anotaciones funcionales enriquecidas dentro de los clústeres. Un puntaje alto indica mayor relevancia biológica, ya que los clústeres enriquecidos en términos específicos probablemente representan procesos biológicos significativos.



### Optimización

Se generaron varias configuraciones de modelos al ajustar sistemáticamente los parámetros de los algoritmos y evaluamos cada configuración en base a modularidad y puntaje de enriquecimiento funcional. Al trazar estos puntajes en un frente de Pareto, identificamos las configuraciones que representan el mejor equilibrio entre coherencia estructural (modularidad) y relevancia biológica (enriquecimiento funcional) [68, 69, 70]. Las configuraciones a lo largo de esta frontera representan soluciones Pareto-eficientes de clustering, donde mejorar una métrica no compromete significativamente la otra, permitiendo explorar soluciones con un balance diferente de las métricas de rendimiento elegidas.



## 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  
 nvPPA → Variante no fluente/agramática de la PPA  
 svPPA → Variante semántica de la PPA

lvPPA → Variante logopédica 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  
 GO → Gene Ontology  
 FDR → Funtional False Discovery (tasa de descubrimiento falso)

#### Disponibilidad de datos y materiales

<https://github.com/MarioPasc/project.template.git>

#### 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 Geriátría 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)
- 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/>
- 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>
- 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
- 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
- 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., Ktistakis, 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* 2018 14:9 **14**, 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  $\beta$ -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. Cailliet-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)
  43. The Human Phenotype Ontology Consortium: HPO Ontology Annotation Network API. Accessed: 2024-11-05 (2024). <https://ontology.jax.org/api/network/docs>
  44. The Human Phenotype Ontology Consortium: Human Phenotype Ontology. Accessed: 2024-11-05 (2024). <https://hpo.jax.org/>
  45. Szklarczyk, Damian, Gable, Annika L., Lyon, David, Junge, Alexander, Wyder, Stefan, Huerta-Cepas, Jaime, Simonovic, Milan, Doncheva, Nadezhda T., Morris, John H., Bork, Peer, *et al.*: STRING API. Accessed: 2024-11-06 (2024). <https://string-db.org/help/api/>
  46. Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryar, F., Hachilif, R., Gable, A.L., Fang, T., Doncheva, N.T., Pyysalo, S., Bork, P., Jensen, L.J., von Mering, C.: The string database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Research* **51**(D1), 638–646 (2023). doi:10.1093/nar/gkac1000
  47. pandas development team, T.: pandas: Powerful data structures for data analysis in Python. Versión 2.2.3 (2024). <https://pandas.pydata.org>
  48. Hunter, J.D.: Matplotlib: A 2D Graphics Environment. Versión 3.8.1 (2007). <https://matplotlib.org>
  49. Nelson, G.L.: SciencePlots: Matplotlib styles for scientific figures. Versión 2.1.1 (2021). <https://github.com/garrettj403/SciencePlots>
  50. Reitz, K., colaboradores de Requests: Requests: HTTP for Humans. Versión 2.31.0 (2024).

- <https://docs.python-requests.org>
51. Klopfenstein, D.V., Dangl, L., Wilfert, A., Lombardot, E., Mariadassou, H.S., Goetz, W.: GOATOOLS: A Python library for Gene Ontology analyses. Versión 1.2.3 (2018). <https://github.com/tanghaibao/goatools>
  52. Rätty, R., y otros, T.L.: gProfiler: A web server for functional enrichment analysis and conversions of gene lists. Versión 1.4.0 (2019). <https://github.com/biit/gprofiler>
  53. y Josef Perktold, S.S.: Statsmodels: Econometric and statistical modeling with Python. Versión 0.15.0 (2010). <https://www.statsmodels.org>
  54. Martin Maechler, A.S.M.H.y.K.H. Peter Rousseeuw: Cluster: Cluster Analysis Basics and Extensions. (2022). Versión 2.1.5. <https://cran.r-project.org/package=cluster>
  55. y Fabian Mundt, A.K.: Factoextra: Extract and Visualize the Results of Multivariate Data Analyses. (2017). Versión 1.0.8. <https://cran.r-project.org/package=factoextra>
  56. y Steve Horvath, P.L.: WGCNA: Weighted Correlation Network Analysis. (2008). Versión 1.71. <https://cran.r-project.org/package=WGCNA>
  57. y Tamás Nepusz, G.C.: Igraph: Network Analysis and Visualization. (2006). Versión 1.5.0. <https://igraph.org/r/>
  58. Damian Szklarczyk, D.L.A.J.S.W.J.H.-C.M.S.N.T.D.J.H.M.P.B.y.o. Annika L. Gable: STRINGdb: Functional Protein Association Networks. (2019). Versión 2.10.0. <https://cran.r-project.org/package=STRINGdb>
  59. y Cory Brouwer, W.L.: Pathview: An R/Bioconductor Package for Pathway-based Data Integration and Visualization. (2013). Versión 1.36.0. <https://bioconductor.org/packages/pathview/>
  60. Guangchuan Yu, Y.H.y.Q.-Y.H. Li-Gen Wang: clusterProfiler: An R Package for Comparing Biological Themes Among Gene Clusters. (2012). Versión 4.15.0. <https://bioconductor.org/packages/clusterProfiler/>
  61. Reimand, J., Isserlin, R., Voisin, V., Kucera, M., Tannus-Lopes, C., Rostamianfar, A., Wadi, L., Meyer, M., Wong, J., Xu, C., Merico, D., Bader, G.D.: Pathway enrichment analysis and visualization of omics data using g:profiler, gsea, cytoscape and enrichmentmap. *Nature Protocols* **14**(2), 482–517 (2019). doi:10.1038/s41596-018-0103-9
  62. Tipney, H., Hunter, L.: An introduction to effective use of enrichment analysis software. *Human Genomics* **4**(3), 202 (2010). doi:10.1186/1479-7364-4-3-202
  63. Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryar, F., Hachilif, R., Gable, A.L., Fang, T., Doncheva, N.T., Pyysalo, S., Bork, P., Jensen, L.J., Mering, C.V.: The string database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic acids research* **51**, 638–646 (2023). doi:10.1093/NAR/GKAC1000
  64. Pons, P., Latapy, M.: Computing communities in large networks using random walks. In: *Computer and Information Sciences-ISCIS 2005: 20th International Symposium, Istanbul, Turkey, October 26-28, 2005. Proceedings* 20, pp. 284–293 (2005). Springer
  65. Traag, V.A., Waltman, L., Van Eck, N.J.: From louvain to leiden: guaranteeing well-connected communities. *Scientific reports* **9**(1), 1–12 (2019)
  66. Traag, V.A., Van Dooren, P., Nesterov, Y.: Narrow scope for resolution-limit-free community detection. *Phys. Rev. E* **84**, 016114 (2011). doi:10.1103/PhysRevE.84.016114
  67. Blondel, V.D., Guillaume, J.L., Lambiotte, R., Lefebvre, E.: Fast unfolding of communities in large networks. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment* **2008** (2008). doi:10.1088/1742-5468/2008/10/p10008. Algoritmo de Louvain en clustering
  68. Goodarzi, E., Ziaei, M., Hosseinipour, E.Z.: *Introduction to Optimization Analysis in Hydrosystem Engineering*, pp. 111–148. Springer, Berlin/Heidelberg (2014)
  69. Jahan, A., Edwards, K.L., Bahraminasab, M.: *Multi-criteria Decision Analysis*, 2nd edn., pp. 63–65. Elsevier, Amsterdam (2013)
  70. Costa, N.R., Lourenço, J.A.: Exploring pareto frontiers in the response surface methodology. In: Yang, G.-C., Ao, S.-I., Gelman, L. (eds.) *Transactions on Engineering Technologies: World Congress on Engineering 2014*, pp. 399–412. Springer, Berlin/Heidelberg (2015)