



Universidad de Oviedo  
*Universidá d'Uviéu*  
University of Oviedo

## **TRABAJO FIN DE GRADO. GRADO EN MEDICINA**

---

# **Influencia de variantes genéticas en la edad de debut y supervivencia de los distintos subtipos de demencia frontotemporal**

**Rocío Mesa Martínez**

**Tutor: Dr. Manuel Menéndez González**

**Junio, 2020**

## Resumen

---

### Introducción

La demencia frontotemporal (DFT) es la segunda causa de demencia en menores de 65 años y la cuarta en mayores de dicha edad. Está causada por la degeneración de los lóbulos frontal y temporal, ocasionando trastornos cognitivos. Se diferencian varios subtipos según las manifestaciones clínicas, siendo la más frecuente la DFTvc. Hasta una cuarta parte de los casos muestran una herencia autosómica dominante. Se han identificado mutaciones en varios genes que pueden causar dicha patología (*C9orf72*, *GRN*, *MAPT* y otros). Entre ellos, la expansión patogénica en *C9orf72* es la causa genética más común de DFT. Tanto en la DFT esporádica como en la familiar, existe una gran variabilidad fenotípica. El cuadro clínico, la edad de inicio, la progresión de la enfermedad y la supervivencia pueden variar notablemente, lo que hace que esta patología sea muy heterogénea.

### Metodología

Estudio retrospectivo de una cohorte de 100 pacientes del Servicio de Neurología del HUCA diagnosticados de DFT. En todos los casos se registraron las variables de sexo, diagnóstico (subtipo de DFT) y la edad al diagnóstico, al igual que el genotipado del polimorfismo en varios genes (*ATXN1*, *ATXN2*, *HTT*, *APOE*, *TP53* y *GRN*). Si el paciente hubiese fallecido, también se recoge la supervivencia desde el diagnóstico. Además, se seleccionaron 100 controles emparejados por edad y sexo.

## Resultados

En cuanto a la edad de inicio, se observa que es más precoz en el grupo de APNF. Al igual que en los portadores de *C9orf72*, cuya edad de inicio también es más temprana. La mediana de supervivencia más corta se observa en los pacientes con DFT-ENM (4.12 años). En cuanto a otras variantes (alelos intermedios *HTT*, *ATXN1* y *ATXN2*, antecedentes familiares, sexo, edad de inicio, ser portador de *C9orf72* o no y genotipo *APOE*), no se ha encontrado que se asocien de forma significativa con la supervivencia. El alelo *APOE-ε4* se observa con más frecuencia en el grupo de los pacientes que en el de los controles (25% vs 15.7%). Por el contrario, los polimorfismos rs1042522 y rs5848 se distribuyen de forma similar entre los pacientes y los controles.

## Conclusiones

La DFTvc es la más frecuente, mientras que la que presenta una menor supervivencia es la DFT-ENM. La edad de inicio es más precoz en los casos de APNF. Los portadores de mutaciones en el gen *C9orf72* también presentan una edad de inicio más temprana que aquellos que no la poseen. Otros factores como la historia familiar, el sexo, los alelos intermedios *HTT*, *ATXN1* y *ATXN2* o el genotipo *APOE* no se ha visto que se relacionen con la probabilidad de supervivencia. No obstante, la presencia de *APOE-ε4* es más frecuente entre los pacientes que en el grupo control y se asocia con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

## Abstract

---

### Introduction

Frontotemporal dementia (FTD) is the second leading cause of dementia in those younger than 65 and the fourth leading cause of dementia in itself. It is caused by degeneration of the frontal and temporal lobes, causing cognitive disorders. Several subtypes are distinguished according to the clinical manifestations, the most frequent being the bvFTD. Up to a quarter of the cases show autosomal dominant inheritance. Mutations have been identified in several genes that can cause this pathology (*C9orf72*, *GRN*, *MAPT* and others). Among them, the pathogenic expansion in *C9orf72* is the most common genetic cause of DFT. In both sporadic and familial FTD, there is a great phenotypic variability. The clinical profile, age of onset, disease progression, and survival can vary markedly, making this pathology very heterogeneous.

### Methodology

Retrospective study of a cohort of 100 patients from the HUCA Neurology Service diagnosed with FTD. In all cases, the variables of sex, diagnosis (FTD subtype) and age at diagnosis were recorded, as well as the genotyping of the polymorphism in several genes (*ATXN1*, *ATXN2*, *HTT*, *APOE*, *TP53* and *GRN*). If the patient had died, survival from diagnosis is also collected. In addition, 100 age and sex - matched controls were selected.

## Results

Regarding the age of onset, it is observed that it is earlier in the PNFA group. Like *C9orf72* carriers, whose age of onset is also earlier. The shortest median survival is observed in patients with FTD-MND (4.12 years). Regarding other variants (*HTT*, *ATXN1* and *ATXN2* intermediate alleles, family history, sex, age of onset, *C9orf72* carrier or not, and *APOE* genotype), they have not been found to be significantly associated with survival. The *APOE-ε4* allele is observed more frequently in the group of patients than in that of controls (25% vs. 15.7%). In contrast, the rs1042522 and rs5848 polymorphisms are similarly distributed between patients and controls.

## Conclusions

The bvFTD is the most frequent, while the one with the lowest survival rate is the FTD-MND. The age of onset is earlier in cases of PNFA. Carriers of mutations in the *C9orf72* gene also have an earlier age of onset than those without it. Other factors such as family history, sex, intermediate *HTT*, *ATXN1* and *ATXN2* alleles or the *APOE* genotype have not been seen to be related to the survival probability. However, the presence of *APOE-ε4* is more frequent among patients than in the control group and it is associated with a higher risk of developing the disease.

## Introducción

La demencia frontotemporal (DFT) es la segunda causa de demencia en menores de 65 años y la cuarta causa en mayores de dicha edad<sup>(1)</sup>. Hace referencia a un grupo de trastornos cognitivos causados por la degeneración de los lóbulos frontal y temporal, con manifestaciones clínicas y patológicas heterogéneas.

Existe una gran variabilidad en la presentación de la DFT, tanto en la edad de inicio, como en la supervivencia y en la velocidad de progresión. Actualmente, no se conocen suficientemente los factores implicados en tal variabilidad. Este es el motivo por el que nos propusimos estudiar algunos factores genéticos que podrían participar.

Nos encontramos con diferentes formas de expresión clínica, siendo las más frecuentes<sup>(2)</sup>:

- Variante conductual (DFTvc): de inicio insidioso y escasa conciencia de enfermedad por parte del paciente, caracterizada por manifestaciones como la apatía, desinhibición, rigidez mental y alteraciones de los hábitos alimentarios con preferencia por los hidratos de carbono. En un 14% de los pacientes pueden aparecer síntomas psicóticos, sobre todo, cuando la DFT se asocia a la ELA.
- Afasia progresiva no fluente (APNF): se produce una alteración en la fluencia del lenguaje, produciéndose fallos en la nominación y, en ocasiones, puede llegar al mutismo. Hay una pérdida gradual de las habilidades del lenguaje expresivo.

- Demencia semántica (DS): se caracteriza por una pérdida profunda del conocimiento conceptual o memoria semántica, lo que ocasiona anomia y alteración en la comprensión de palabras, y en el reconocimiento de caras y objetos. El habla es fluida, pero carece de contenido, sustituyen las palabras específicas por términos más generales y se conserva la gramática. La nominación está alterada, con errores semánticos.

La DFT es frecuentemente familiar, hasta en el 43% de los casos según algunos estudios, mostrando en un 10-27% de los casos una herencia autosómica dominante<sup>(3)</sup>.

La DFT es genéticamente heterogénea, y se han identificado mutaciones causantes de la DFT en varios genes, incluyendo *C9orf72*, *GRN*, *MAPT* y *TBK1*<sup>(4)</sup>. Algunas de las mutaciones relacionadas con la DFT también se han identificado en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), sugiriendo una superposición genética entre los dos trastornos.

Además, otros factores genéticos actuarían como modificadores de la enfermedad en la DFT y en la enfermedad de la neurona motora (ENM)<sup>(5)</sup>. Una expansión patogénica en *C9orf72* es la causa genética más común de la DFT y de la ELA, representando el 29% de los casos de DFT familiares<sup>(4)</sup>. El fenotipo clínico de la expansión *C9orf72* es muy heterogéneo, incluso dentro de la misma familia: el subtipo DFTvc es la presentación clínica más común, aunque la DFT-ENM, la ENM y la APNF también son relativamente frecuentes<sup>(6)</sup>.

Tanto en la DFT genética como en la esporádica, existe una gran variabilidad fenotípica. El cuadro clínico, la edad de inicio, la progresión de la

enfermedad y la supervivencia, pueden variar significativamente, lo que convierte a la DFT en un trastorno heterogéneo. Esta heterogeneidad dificulta el diagnóstico y obstaculiza la búsqueda de terapias, ya que representa una barrera en el diseño de ensayos clínicos.

Diferentes estudios se centraron en la identificación de modificadores genéticos del riesgo de la enfermedad y los fenotipos, como la edad de inicio o la supervivencia después del inicio de la DFT. Por ejemplo, se ha descrito que la expansión de repeticiones intermedias *ATXN-2* aparece como modificador de la enfermedad en los portadores de la expansión *C9orf72* en la DFT<sup>(5,7)</sup>. La *APOE-ε4* reduce la edad de inicio en pacientes con demencia frontotemporal y tauopatía independiente de la copatología β-amiloide<sup>(8)</sup>.

Se ha demostrado que un polimorfismo común de la región no traducida 3' (3'-UTR) del *PGRN*, rs 5848, tiene efecto sobre la supervivencia tras el inicio en los portadores de la expansión *C9orf72*<sup>(9)</sup> y, recientemente, se ha demostrado que la *APOE-ε4* anticipa la edad de inicio en pacientes con DFT con patología tau esperada<sup>(8)</sup>.

Recientemente, se encontró que los alelos intermedios (IAs) CAG en los genes *ATXN1*, *ATXN2* y *HTT* podrían tener una representación diferente en los distintos subtipos de DFT, pero no se detectó asociación con la edad de inicio<sup>(10,11)</sup>.

En los portadores de la expansión *C9orf72*, las transcripciones de ARN con sentido y antisentido se traducen en proteínas con repetición de dipéptidos patogénicas (DPRs) que activan la respuesta al daño del ADN (DDR) con un aumento de muchas proteínas, incluida la proteína tumoral p53 (*TP53*), que

pueden contribuir a la muerte neuronal común a muchos trastornos neurodegenerativos<sup>(12)</sup>.

Aunque la mayoría de las investigaciones sobre la proteína p53 se han centrado en los tumores humanos, la función reguladora de esta proteína en el sistema nervioso central ha atraído gradualmente un interés creciente<sup>(13,14)</sup>. De hecho, se detectaron niveles aumentados de esta proteína en regiones del cerebro afectadas en diferentes enfermedades y hay vías reguladoras entre p53 y las proteínas que son marcadores patológicos de algunas de estas enfermedades (HTT, SOD1...).

El polimorfismo rs1042522 en la región codificante del gen *TP53* se ha asociado con riesgo de varios tipos de cáncer en adultos y se ha estudiado como un factor de riesgo en los trastornos mentales<sup>(15)</sup>.

En este trabajo, investigamos el papel de la *APOE*, rs5848 y rs1042522 como factores de riesgo de la enfermedad y/o modificadores del fenotipo (grupo clínico, edad de inicio, probabilidad de supervivencia) en nuestra cohorte de DFT. Además, investigamos un posible papel adicional del *HTT*, *ATXN1*, *ATXN2* IAs en la probabilidad de supervivencia en pacientes con DFT.

Hemos decidido estudiar los polimorfismos en los genes *C9orf72*, *GRN*, *MAPT*, *TP53*, *APOE*, *ATXN1*, *ATXN2* y *HTT* por existir evidencias previas de su influencia en la edad de debut y supervivencia en esta o en otras enfermedades neurodegenerativas.

## **Metodología**

Estudio retrospectivo en el que se analizaron variables demográficas, genéticas y clínicas en una cohorte de 100 pacientes diagnosticados de DFT en el Servicio de Neurología del HUCA. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias (anexo 1).

### **Sujetos a estudio**

100 pacientes con DFT (30 *C9orf72* positivos y 70 *C9orf72*, *GRN* y *MAPT* negativos) que habían sido diagnosticados de cualquiera de los cuatro subtipos de DFT; y 100 controles emparejados por edad y sexo.

### **Laboratorio**

Cuantificación de repeticiones CAG en los genes *ATXN1*, *ATXN2* y *HTT*. Genotipado mediante TP-PCR y electroforesis capilar. Genotipado TaqMan de *APOE*, rs1042522 en gen *TP53* y rs5848 en gen *GRN*.

### **Variables clínicas y demográficas**

Se revisaron las historias clínicas de todos los sujetos a través de Millennium. Se registraron las variables sexo, diagnóstico (subtipo) y edad al diagnóstico en todos los casos. En los casos de sujetos fallecidos se recogió la supervivencia desde el diagnóstico.

### **Análisis estadístico**

Análisis estadístico (prueba  $X^2$  de Pearson y ANOVA unifactorial, con pruebas post hoc con corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones). Regresión lineal múltiple; Regresión de Cox (Hazard ratio y 95% CI). R statistical software (versión 3.5).

## Resultados

En la tabla 1, se recogen los datos demográficos y las características clínicas de la población estudiada. Analizamos el efecto del sexo, los antecedentes familiares, el fenotipo clínico y las variantes genéticas en *C9orf72*, *APOE*, *GRN* y *TP53* y la presencia de Als en *HTT*, *ATXN1* y *ATXN2* en la edad de debut y la supervivencia.

**Tabla 1** – Datos demográficos y características clínicas de pacientes y controles.

| Grupo                                 | N   | Varones (%) | Edad de examen (controles) / Edad de inicio (pacientes)<br>media $\pm$ S.D. | Supervivencia (años) |
|---------------------------------------|-----|-------------|---|----------------------|
| Controles                             | 100 | 53          | 61.14 $\pm$ 6.42  |                      |
| DFT                                   | 100 | 54.48       | 61.96 $\pm$ 9.42  | 5.86 $\pm$ 4.39      |
| DFTvc                                 | 50  | 57.6        | 60.15 $\pm$ 9.70  | 6.55 $\pm$ 5.29      |
| APNF                                  | 20  | 42.5        | 66.27 $\pm$ 8.13  | 5.54 $\pm$ 3.26      |
| DS                                    | 18  | 51          | 63.98 $\pm$ 9.27  | 6.01 $\pm$ 3.87      |
| DFT-ENM                               | 12  | 66.7        | 59.32 $\pm$ 10.65   | 3.29 $\pm$ 3.32      |
| <b>DFT <i>C9orf72</i> no portador</b> |     |             |   |                      |
| Todos C9-                             | 70  | 54.54       | 63.86 $\pm$ 8.43  | 7.93 $\pm$ 9.43      |
| DFTvc                                 | 38  | 61.7        | 62.33 $\pm$ 8.89  | 8.2 $\pm$ 7.72       |
| APNF                                  | 16  | 37.5        | 68.06 $\pm$ 5.74  | 7.3 $\pm$ 11.1       |
| DS                                    | 12  | 48.1        | 63.78 $\pm$ 9.35  | 9.5 $\pm$ 15.23      |
| DFT-ENM                               | 4   | 74          | 61.80 $\pm$ 12.01   | 3.26 $\pm$ 1.68      |
| <b>DFT <i>C9orf72</i> portador</b>    |     |             |   |                      |
| Todos C9+                             | 30  | 58.71       | 58.49 $\pm$ 9.46  | 3.68 $\pm$ 3.72      |
| DFTvc                                 | 12  | 56.8        | 57.53 $\pm$ 10.37   | 4.98 $\pm$ 5.64      |
| APNF                                  | 4   | 54.5        | 57.90 $\pm$ 5.86  | 3.05 $\pm$ 2.39      |
| DS                                    | 6   | 60.3        | 61.40 $\pm$ 10.85   | 2 $\pm$ 0.81         |
| DFT-ENM                               | 8   | 62.5        | 58.03 $\pm$ 8.87  | 3.30 $\pm$ 3.69      |

*DFT*: demencia frontotemporal; *DFTvc*: demencia frontotemporal variante conductual; *APNF*: afasia progresiva no fluente; *DS*: demencia semántica; *DFT-ENM*: demencia frontotemporal y enfermedad de la neurona motora; *S.D.*: desviación estándar.

Observamos una mayor frecuencia de hombres en el grupo DFTvc en comparación con el grupo APNF ( $p = 0.014$ ,  $OR = 0.465$ ,  $IC\ 95\% = 0.261$  a  $0.828$ ).

Para la edad de inicio, encontramos que el grupo de APNF tenía un valor medio significativamente menor en comparación con el grupo de DFTvc ( $p = 0.03$ ;  $r = 3.83$ ;  $IC\ 95\% = 0.41$  a  $7.26$ ). En referencia a los genotipos, los portadores *C9orfF72* tuvieron una edad de inicio más temprana en comparación con los no portadores ( $58.49$  vs  $63.86$ ;  $p < 0.001$ ,  $r = -4.92$ ,  $IC\ 95\% = -7.44$  a  $-2.39$ ). No se observó diferencia en la edad de inicio entre los grupos clínicos según su estado *C9orfF72*.

Cuando analizamos la influencia de los genotipos *APOE*, *GRN* y *TP53*, se encontró una asociación significativa entre la edad de inicio y el *TP53rs1042522*, con homocigotos Pro que muestran una edad media más baja en comparación con los portadores de Arg ( $p = 0.01$ ,  $r = -4.87$ ;  $IC\ 95\% = -9.08$  a  $-0.66$ , modelo recesivo).

En el análisis de supervivencia, la regresión de riesgo proporcional multivariante de Cox mostró que los pacientes con DFT-ENM tenían una mediana de supervivencia más corta ( $4.12$  años) que los pacientes con otros fenotipos clínicos ( $p < 0.001$ ,  $HR = 4.12$ ,  $IC\ 95\% = 1.97$  a  $8.59$ ). Para los factores genéticos, la supervivencia después del inicio se asoció significativamente con *TP53 rs1042522* ( $p = 0.03$ ,  $HR = 1.73$ ,  $IC\ 95\% = 1.06$  a  $2.83$ , modelo genético dominante) y *GRN rs 5848* ( $p = 0.01$ ;  $HR = 1.98$ ;  $IC\ 95\% = 1.17$  a  $3.36$ , modelo genético recesivo).

Para las otras variantes, incluyendo los alelos intermedios *HTT*, *ATXN1* y *ATXN2*, los antecedentes familiares, el sexo, la edad de inicio, el estado *C9orf72* y el genotipo *APOE*, no encontramos ninguna asociación significativa con la probabilidad de supervivencia.

El alelo *APOE-ε4* fue significativamente más frecuente en la DFT en comparación con los controles (25% vs 15.7%,  $p = 0.022$ ), y también se observó en los no portadores de *C9orf72* (27.2% vs 21.7%,  $p = 0.01$ ). La frecuencia de *APOE-ε4* fue mayor en el grupo de APNF que en los controles (33.9% vs 15.7%,  $p = 0.05$ ). Para rs1042522 y rs5848, la distribución de los genotipos fue similar entre los pacientes y los controles y entre los grupos clínicos (Tabla 2).

**Tabla 2** – Distribución de *APOE* en pacientes y controles.

|         | <b>ε4 -</b> | <b>ε4 +</b> | <b>p - valor</b> | <b>p Bonferroni</b> |
|---------|-------------|-------------|------------------|---------------------|
|         | %           | %           |                  |                     |
| Control | 84.3        | 15.7        | Ref.             |                     |
| DFT     | 75          | 25          | <0.001           | 0.022*              |
| DFT C9+ | 78.3        | 21.7        | 0.09             | 1                   |
| DFT C9- | 72.8        | 27.2        | <0.001           | 0.01**              |
| DFTvc   | 75.6        | 24.4        | 0.005            | 0.246               |
| APNF    | 66.1        | 33.9        | <0.001           | 0.05***             |
| DS      | 75          | 25          | 0.258            | 1                   |
| DFT-ENM | 83.3        | 16.7        | 1                | 1                   |

La corrección post hoc de Bonferroni se aplicó para el número global de pruebas  
 \* ε4 + frecuencia portadora en DFT vs controles; \*\* ε4 + frecuencia portadora C9- en DFT vs controles; \*\*\* ε4 + frecuencia portadora en APNF vs controles.  
 DFT: demencia frontotemporal; DFTvc: demencia frontotemporal variante conductual; APNF: afasia progresiva no fluente; DS: demencia semántica; DFT-ENM: demencia frontotemporal y enfermedad de motoneurona.

## Discusión

En cuanto a la supervivencia de la DFT, existe una amplia variabilidad de entre 3 y 14 años desde el momento de diagnóstico<sup>(16)</sup>. La predicción de la supervivencia es importante para poder asesorar a los pacientes y a sus cuidadores, así como para planificar los cuidados necesarios o para la posible participación en ensayos clínicos.

En nuestro estudio, hemos podido observar que la edad de diagnóstico media es de 61.6 años, con una supervivencia media de 5.86 años. En otros estudios, también se han visto unos valores de supervivencia media similares.

En un estudio realizado previamente<sup>(17)</sup>, se analizó un grupo de 61 pacientes (36 hombres y 25 mujeres). Se vio que la mediana de supervivencia desde el inicio de los síntomas fue de 6 años (IC 95% 4.9 a 7.1 años) y la edad de diagnóstico media de 61.5 años, valores muy similares a los de nuestro estudio. También se vio que el sexo y la presencia de historia familiar no afectaba de forma significativa a la supervivencia de los individuos estudiados en dicha muestra (n=61). En nuestro estudio, tampoco se han visto diferencias significativas en la supervivencia relacionadas con el sexo o con la historia familiar de los pacientes.

Cuando se analiza la supervivencia según la variante clínica, se pueden observar diferencias notables. En comparación con el subtipo más común, la DFTvc, se ha visto que aquellos con DFT-ENM presentan una supervivencia menor, siendo la variante con un pronóstico de supervivencia más escaso. En nuestro estudio, la media de supervivencia para la variante DFT-ENM es de 3.29 años, mientras que la de la DFTvc es de 6.55.

En Corea del Sur, también se llevó a cabo un estudio con una muestra de 121 pacientes<sup>(18)</sup>, los cuales habían sido diagnosticados entre enero de 1995 y septiembre del 2006. En este caso, las mujeres fueron el sexo predominante (61.2%). La edad media del diagnóstico fue de 62.5 años. Durante el tiempo del estudio, fallecieron 54 pacientes de los 121 que formaban la muestra. La mediana de supervivencia fue de 9.6 años desde la aparición del primer síntoma, siendo más reducida en la DFT-ENM (3 años). La regresión de Cox mostró que sólo la edad de inicio contribuyó al tiempo de supervivencia después del inicio de la enfermedad, teniendo los de inicio precoz un riesgo aumentado de mortalidad (HR = 1.037, IC 95% = 1.009 – 1.065, p = 0.008).

En el año 2016 se publicó un metaanálisis<sup>(19)</sup> en el que se incluyeron 27 estudios, lo que supone un total de 2462 sujetos. Se analizaron las medias y medianas de supervivencia para cada fenotipo, comparándolo con la enfermedad de Alzheimer. Se observaron diferencias en la supervivencia dependiendo del fenotipo. Los sujetos con DFT-ENM vivieron menos de 3 años después del inicio de la enfermedad y, por lo tanto, tuvieron la esperanza de vida más corta. Los grupos de DFTvc y APNF tenían la media de supervivencia más larga. El grupo de DS presentaba la mediana de supervivencia más larga.

En un estudio publicado en el año 2020<sup>(20)</sup> se estudió la variabilidad en la supervivencia de la DFT-ENM, comparándola con la de la DFTvc. Al igual que en nuestro estudio, se vio que los pacientes con la variante conductual (DFTvc) presentaban una supervivencia más larga. Además, tampoco se observaron diferencias significativas en la supervivencia por el hecho de ser o no ser portador de expansiones en el gen *C9orf72* en los casos de DFT-ENM.

En dicho estudio<sup>(20)</sup>, también se comparó la supervivencia de los pacientes con DFT-ENM que habían iniciado la enfermedad con síntomas motores (supervivencia media de 2.7 años) y los que habían comenzado con síntomas de tipo cognitivo (supervivencia media de 4.4 años). A pesar de las diferencias entre ambos grupos, siguen siendo supervivencias más cortas que las observadas en otros subtipos de DFT.

La DFTvc es la forma de expresión clínica más frecuente, esto también se hace patente en nuestra muestra de pacientes. Se asocia a un patrón de herencia autosómico dominante en un 15-20% de los casos<sup>(21)</sup>. De los 100 pacientes analizados en nuestro estudio, el 50% presentan esta variante.

Las mutaciones en el gen *MAPT*, en *GRN* o la expansión anormal de hexanucleótidos en *C9orf72* son los tipos de mutaciones más comúnmente reportadas en todas las cohortes de DFT<sup>(22)</sup>. La presencia de cualquier mutación patogénica podría estar asociada con una reducción de la supervivencia en relación con los casos esporádicos.

Observamos que aquellos pacientes que no son portadores de repeticiones de hexanucleótidos en *C9orf72* presentan una edad media de inicio más tardío (63.86 vs 58.49 años) y también una supervivencia media mayor (7.93 vs 3.68 años) que aquellos que sí son portadores. En la actualidad, se ha establecido que esta mutación es la más frecuentemente encontrada, tanto en las DFT familiares como en las esporádicas<sup>(23)</sup>. Dicha mutación es una causa frecuente de enfermedad familiar de motoneurona y de DFT, y especialmente de DFT-ENM<sup>(24)</sup>. Hasta un 50-70% de los pacientes con DFT-ENM familiar y el 15-20% de los que la padecen de forma esporádica aparentemente portan la expansión de hexanucleótidos repetida en *C9orf72*<sup>(25)</sup>.

En el año 2011 se descubrieron expansiones repetidas de hexanucleótidos en una región intrónica del gen *C9orf72* por dos grupos independientes. La función de la proteína *C9orf72* aún no se conoce bien, pero hay evidencias que sugieren que regula procesos relacionados con el sistema endosomal y la autofagia, una de las vías de degradación de las proteínas<sup>(22)</sup>. En general, se acepta que 30 o más repeticiones del hexanucléotido es patogénico. Aunque se estima que en la mayoría de los pacientes el número de repeticiones se encuentra entre 700 y 4400.

El patrón de herencia es típicamente autosómico dominante, pero la expansión también se ha encontrado en homocigosis, con un fenotipo similar al observado en las expansiones heterocigotas. La penetrancia es alta, pero probablemente incompleta, ya que la mutación puede encontrarse en ancianos cognitivamente normales y se estima que del 0.1% al 0.2% de la población normal tiene la expansión patogénica.

La DFTvc causada por esta mutación suele ser clínicamente similar a los casos esporádicos, pero la aparición puede ser un poco más temprana. Además, algunos estudios sugieren que los síntomas psicóticos son más comunes en pacientes con la mutación que en casos esporádicos, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad<sup>(26)</sup>. El parkinsonismo ocurre en el 12-35% de los pacientes, siendo menos frecuente que en las mutaciones de los genes *MAPT* o *GRN*.

Algunos estudios han identificado la presencia de esta mutación en el gen *C9orf72* en pacientes que también tenían mutaciones patogénicas en otros genes, como en el *GRN* y en el *MAPT*. Esta existencia de mutaciones coexistentes es poco frecuente (menos del 2% en DFT), pero puede alterar la

presentación clínica de las mutaciones, como la edad de aparición de los síntomas.

En cohortes de DFT con más de 100 pacientes, se encontraron mutaciones en el gen *GRN* en 4-12% de los casos (7-28% entre los casos familiares y 1-4% en los casos esporádicos)<sup>(27)</sup>. Las mutaciones tienen un patrón de herencia dominante con una penetrancia estimada del 50-60% a los 60 años y superior al 90% a los 70 años. La edad media de aparición de los síntomas varía entre los 57 y los 62 años. La presentación clínica más frecuente es la DFTvc. El parkinsonismo se observa en el 20-50% de los pacientes<sup>(22)</sup>.

En dichas cohortes, se encontraron mutaciones en el gen *MAPT* en el 3-11% de los casos (9-38% entre los casos familiares y 0-3% entre los casos esporádicos). El patrón de herencia es autosómica dominante y la penetrancia es mayor al 95%<sup>(22)</sup>. La edad media de inicio varía entre los 46 y los 57 años, siendo el inicio por encima de los 70 años raro. La DFTvc es el fenotipo más frecuentemente reportado. El parkinsonismo se ha visto en el 25-56% de los casos, y las anormalidades oculomotoras en el 13-29%. Los cambios oculomotores parecen diferenciar las mutaciones en el gen *MAPT* de las mutaciones en los genes *GRN* o *C9orf72*, ya que son poco frecuentes en estos últimos.

En nuestro estudio, se observa que la presencia de *APOE-ε4* es significativamente más frecuente en los pacientes con DFT que en los controles. Esta diferencia entre la prevalencia de los controles y de los pacientes, es máxima en el grupo de la APNF (15.7% vs 33.9%).

En un metaanálisis del año 2013<sup>(28)</sup>, se concluyó que los polimorfismos en el gen *APOE* se asociaban de forma significativa con la DFT, siendo el alelo *ε4*

un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad. Se vio que los sujetos portadores del alelo  $\epsilon 4$  mostraban aproximadamente el doble de riesgo de enfermar en comparación con los no portadores.

En un estudio publicado en el año 2019<sup>(8)</sup>, se estudió una cohorte de 704 pacientes con DFT y 452 controles sanos de mayor edad. Al igual que en nuestro estudio, la presencia de *APOE- $\epsilon 4$*  es más frecuente entre los pacientes que entre los controles. En dicho estudio, también observaron que la presencia de *APOE- $\epsilon 4$*  en pacientes con mutaciones *MAPT* acelera la neurodegeneración. Esto se puede deber a su posible acción exacerbando el daño asociado a la taupatía (neuroinflamación, autofagia o activación reactiva de los astrocitos).

## Conclusiones

Se observan diferencias tanto en la edad de inicio de la DFT, como en la supervivencia, en función de la expresión clínica que presenten los pacientes. En el grupo de la APNF la edad de inicio es más precoz que en el resto de los grupos. La DFTvc es la más frecuente, mientras que la DFT-ENM es la que presenta una menor supervivencia.

Si tenemos en cuenta los fenotipos, los portadores de mutaciones en el gen *C9orf72* presentan una edad de inicio más temprana si se compara con los no portadores. Dicha mutación se relaciona especialmente con la DFT-ENM.

En cuanto a otros factores como la historia familiar de enfermedad, el sexo, los alelos intermedios *HTT*, *ATXN1* y *ATXN2* o el genotipo *APOE* no se ha visto que exista una asociación significativa con la probabilidad de supervivencia.

No obstante, la presencia de *APOE-ε4* es más frecuente en las personas que presentan la enfermedad que en los controles. Esto es más notable cuando comparamos el grupo de los controles con el de la APNF. Se ha visto que el hecho de ser portador del alelo *ε4* se asocia con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

## Bibliografía

1. Miranda C M, Bustamante C ML, Herrera C L. [Abnormal expansion of C9orf72 gene in familial frontotemporal dementia]. Rev Med Chil. julio de 2017;145(7):896-900.
2. Lillo P, Matamala JM, Valenzuela D, Verdugo R, Castillo JL, Ibáñez A, et al. [Overlapping features of frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis]. Rev Med Chil. julio de 2014;142(7):867-79.
3. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcova J, Uphill J, Reiman D, Beck J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. Neurology. 3 de noviembre de 2009;73(18):1451-6.
4. Wauters E, Van Mossevelde S, Sleegers K, van der Zee J, Engelborghs S, Sieben A, et al. Clinical variability and onset age modifiers in an extended Belgian GRN founder family. Neurobiol Aging. 2018;67:84-94.
5. van Blitterswijk M, Mullen B, Heckman MG, Baker MC, DeJesus-Hernandez M, Brown PH, et al. Ataxin-2 as potential disease modifier in C9ORF72 expansion carriers. Neurobiol Aging. octubre de 2014;35(10):2421.e13-17.
6. Simón-Sánchez J, Doppler EGP, Cohn-Hokke PE, Hukema RK, Nicolaou N, Seelaar H, et al. The clinical and pathological phenotype of C9ORF72 hexanucleotide repeat expansions. Brain J Neurol. marzo de 2012;135(Pt 3):723-35.
7. Rubino E, Di Stefano M, Galimberti D, Serpente M, Scarpini E, Fenoglio C, et al. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion frequency in patients with Paget's disease of bone. Neurobiol Aging. enero de 2020;85:154.e1-154.e3.
8. Koriath C, Lashley T, Taylor W, Druyeh R, Dimitriadis A, Denning N, et al. ApoE4 lowers age at onset in patients with frontotemporal dementia and tauopathy independent of amyloid-β copathology. Alzheimers Dement Amst Neth. diciembre de 2019;11:277-80.

9. Rademakers R, Eriksen JL, Baker M, Robinson T, Ahmed Z, Lincoln SJ, et al. Common variation in the miR-659 binding-site of GRN is a major risk factor for TDP43-positive frontotemporal dementia. *Hum Mol Genet.* 1 de diciembre de 2008;17(23):3631-42.
10. Menéndez-González M, Clarimón J, Rosas-Allende I, Blázquez M, San Martín ES, García-Fernández C, et al. HTT gene intermediate alleles in neurodegeneration: evidence for association with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2019;76:215.e9-215.e14.
11. Rosas I, Martínez C, Clarimón J, Lleó A, Illán-Gala I, Dols-Icardo O, et al. Role for ATXN1, ATXN2, and HTT intermediate repeats in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1 de noviembre de 2019;
12. Lopez-Gonzalez R, Lu Y, Gendron TF, Karydas A, Tran H, Yang D, et al. Poly(GR) in C9ORF72-Related ALS/FTD Compromises Mitochondrial Function and Increases Oxidative Stress and DNA Damage in iPSC-Derived Motor Neurons. *Neuron.* 19 de octubre de 2016;92(2):383-91.
13. Gao L, Xu W, Fan S, Li T, Zhao T, Ying G, et al. MANF attenuates neuronal apoptosis and promotes behavioral recovery via Akt/MDM-2/p53 pathway after traumatic spinal cord injury in rats. *BioFactors Oxf Engl.* 24 de mayo de 2018;
14. Li Y, Cao L, Li J, Sun Z, Liu C, Liang H, et al. Influence of microgravity-induced intervertebral disc degeneration of rats on expression levels of p53/p16 and proinflammatory factors. *Exp Ther Med.* febrero de 2019;17(2):1367-73.
15. Yang J, Wu X, Huang J, Chen Z, Huang G, Guo X, et al. TP53 Polymorphism Contributes to the Susceptibility to Bipolar Disorder but Not to Schizophrenia in the Chinese Han Population. *J Mol Neurosci MN.* agosto de 2019;68(4):679-87.
16. Onyike CU. What is the life expectancy in frontotemporal lobar degeneration? *Neuroepidemiology.* 2011;37(3-4):166-7.
17. Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology.* 12 de agosto de 2003;61(3):349-54.
18. Kang SJ, Cha KR, Seo SW, Kim EA, Cheong H-K, Kim E-J, et al. Survival in frontotemporal lobar degeneration in a Korean population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* diciembre de 2010;24(4):339-42.
19. Kansal K, Mareddy M, Sloane KL, Minc AA, Rabins PV, McGready JB, et al. Survival in Frontotemporal Dementia Phenotypes: A Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2016;41(1-2):109-22.
20. Ahmed RM, Devenney EM, Strikwerda-Brown C, Hodges JR, Piguet O, Kiernan MC. Phenotypic variability in ALS-FTD and effect on survival. *Neurology.* 12 de mayo de 2020;94(19):e2005-13.

21. Caswell C, McMillan CT, Xie SX, Van Deerlin VM, Suh E, Lee EB, et al. Genetic predictors of survival in behavioral variant frontotemporal degeneration. *Neurology*. 29 de 2019;93(18):e1707-14.
22. Takada LT. The Genetics of Monogenic Frontotemporal Dementia. *Dement Neuropsychol*. septiembre de 2015;9(3):219-29.
23. Burrell JR, Halliday GM, Kril JJ, Ittner LM, Götz J, Kiernan MC, et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *Lancet Lond Engl*. 27 de agosto de 2016;388(10047):919-31.
24. Po K, Leslie FVC, Gracia N, Bartley L, Kwok JBJ, Halliday GM, et al. Heritability in frontotemporal dementia: more missing pieces? *J Neurol*. noviembre de 2014;261(11):2170-7.
25. van der Zee J, Gijssels I, Dillen L, Van Langenhove T, Theuns J, Engelborghs S, et al. A pan-European study of the C9orf72 repeat associated with FTL: geographic prevalence, genomic instability, and intermediate repeats. *Hum Mutat*. febrero de 2013;34(2):363-73.
26. Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, Lashley T, Mok K, Shakespeare T, et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain J Neurol*. marzo de 2012;135(Pt 3):736-50.
27. Cruts M, Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C. Progranulin mutations in ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Curr Alzheimer Res*. diciembre de 2006;3(5):485-91.
28. Rubino E, Vacca A, Govone F, De Martino P, Pinessi L, Rainero I. Apolipoprotein E polymorphisms in frontotemporal lobar degeneration: A meta-analysis. *Alzheimers Dement*. noviembre de 2013;9(6):706-13.