

Titolo articolo / Article title:

Aspetti genetici e biomarcatori nella demenza frontotemporale: stato dell'arte e prospettive future.

Genetic aspects and biomarkers in frontotemporal dementia: state of the art and future prospects.

Autori / Authors: Daniele Pendenza, Enrico Pendenza.

Pagine / Pages: 72-108, N.1, Vol.9 - 2025

Submitted: 27 February 2025 – *Revised:* 7 March 2025 – *Accepted:* 30 May 2025 – *Published:* 23 June 2025

Contatto autori / Corresponding author: Enrico Pendenza,

ependenza@asl1abruzzo.it



Opera distribuita con Licenza Creative Commons.
Attribuzione – Condividi allo stesso modo 4.0 Internazionale.

Open Access journal – www.ojs.unito.it/index.php/jbp – ISSN 2532-7925

Questa Rivista utilizza il [Font EasyReading®](#), carattere ad alta leggibilità, anche per i dislessici.

Periodico per le professioni biomediche e sanitarie a carattere tecnico - scientifico – professionale

Rivista scientifica ideata e fondata da / Scientific journal founded by:

Francesco Paolo SELLITTI

Direttore responsabile / Editor in chief: Francesco Paolo SELLITTI, Elisa PICCOLO (Condirettrice),
Domenico Riccardo CAMMISA (Condirettore).

Direzione di redazione / Editorial management: Elisa PICCOLO, Domenico Riccardo CAMMISA, Claudio POBBIATI.

Comitato di redazione / Editorial team:

Editors: Simone URIETTI, Luca CAMONI, Ilaria STURA, Cristina POGGI,
Elena DELLA CERRA, Luciana GENNARI, Patrizia GNAGNARELLA,
Alessandro PIEDIMONTE, Claudio POBBIATI, Elisa PICCOLO,
Domenico Riccardo CAMMISA, Irene NIERI, Alessia BORRELLI,
Jonathan NORA, Agnese FROLA, Luigi Umberto COLLOVÀ.

Journal manager e ICT Admin: Francesco P. SELLITTI, Simone URIETTI.

Book manager: Francesco P. SELLITTI

Graphic Design Editor: Simone URIETTI, Alessia BORRELLI, Jonathan NORA, Agnese FROLA.

Comitato scientifico / Scientific board:

Dott. Anna Rosa ACCORNERO
Prof. Roberto ALBERA
Dott. Massimo BACCEGA
Dott. Alberto BALDO
Prof. Nello BALOSSINO
Prof. Paolo BENNA
Prof. Mauro BERGUI
Dott. Salvatore BONANNO
Prof. Ezio BOTTARELLI
Prof. Gianni Boris BRADAC
Dott. Gianfranco BRUSADIN
Dott. Luca CAMONI
Prof. Alessandro CICOLIN
Dott. Laura DE MARCO

Dott. Patrizio DI DENIA
Dott. Chiara FERRARI
Prof. Diego GARBOSSA
Dott. Luciana GENNARI
Dott. Ramon GIMENEZ
Prof. Caterina GUIOT
Dott. Daniele IMPERIALE
Dott. Vincenzo INCHINGOLO
Prof. Leonardo LOPIANO
Dott. Giovanni MALFERRARI
Dott. Fabio MELIS
Prof. Daniela MESSINEO
Prof. Alessandro MAURO
Dott. Sergio MODONI

Dott. Alfredo MUNI
Dott. Grazia Anna NARDELLA
Dott. Christian PARONE
Prof. Niccolò PERSIANI
Dott. Luca Guglielmo PRADOTTO
Prof. Lorenzo PRIANO
Dott. Fabio ROCCIA
Dott. Carlo SCOVINO
Dott. Saverio STANZIALE
Dott. Ilaria STURA
Dott. Lorenzo TACCHINI
Prof. Silvia TAVAZZI
Dott. Irene VERNERO

Radiologia, medicina nucleare, radioterapia, fisica medica / Radiology, nuclear medicine, radiotherapy, medical physics

1

Variazione della percezione del dolore nelle donne sottoposte a screening mammografico in base alla conformazione del seno.

Deborah Esposito, Carmen Ludeno, Simona Marinelli, Anna Bertoldi, Valeria Selvestrel, Marianna Giannattasio, Lauretta Rizzari, Vincenzo Marra, Luisella Milanesio, Alfonso Frigerio, Andrea Luparia, Adriana Aiello, Livia Giordano, Emanuela Bovo, Elisa Camussi, Franca Artuso.

14

Changes in pain perception in women undergoing Breast Screening Mammograms: a Study based on Breast structure.

Deborah Esposito, Carmen Ludeno, Simona Marinelli, Anna Bertoldi, Valeria Selvestrel, Marianna Giannattasio, Lauretta Rizzari, Vincenzo Marra, Luisella Milanesio, Alfonso Frigerio, Andrea Luparia, Adriana Aiello, Livia Giordano, Emanuela Bovo, Elisa Camussi, Franca Artuso.

26

Analisi dei rischi clinici in radiologia domiciliare attraverso il metodo FMEA.
Analysis of Clinical Risks in Home-Based Radiology Using the FMEA Method.

Claudia Pinton, Riccardo Garavello.

Neuroscienze / Neuroscience

56

Dolore addominale e vomito per dissecazione dell'arteria vertebrale: un case report di stroke chameleon.

Sara Giannoni, Mariella Baldini, Maria Letizia Bartolozzi, Elisabetta Bertini, Ilaria Di Donato, Serena Colon, Elisa Grifoni, Elisa Madonia, Ira Signorini, Massimo Armellani, Andrea Pierfederico Sampieri, Luca Masotti, Leonello Guidi.

64

Abdominal Pain and Vomiting due to Vertebral Artery Dissection: A Case Report of Stroke Chameleon.

Sara Giannoni, Mariella Baldini, Maria Letizia Bartolozzi, Elisabetta Bertini, Ilaria Di Donato, Serena Colon, Elisa Grifoni, Elisa Madonia, Ira Signorini, Massimo Armellani, Andrea Pierfederico Sampieri, Luca Masotti, Leonello Guidi.

Periodico per le professioni biomedico-sanitarie a carattere tecnico - scientifico – professionale

SOMMARIO / TABLE OF CONTENTS V. 8, N. 2 – 2024

72

Aspetti genetici e biomarcatori nella demenza frontotemporale: stato dell'arte e prospettive future.

Genetic aspects and biomarkers in frontotemporal dementia: state of the art and future prospects.

Daniele Pendenza, Enrico Pendenza.

Scienze ostetriche e ginecologiche / Obstetric and gynecological sciences

109

Esiti materni e neonatali del parto in acqua e fuori dall'acqua nei travagli a basso rischio ostetrico: studio osservazionale retrospettivo presso l'Azienda USL di Piacenza.

Elisa Piccolo, Giacomo Biasucci, Mariasole Magistrali, Belinda Benenati, Daniela Russo, Marina Paola Mercati, Sonia Tesoriati, Marina Cicalla, Simona Illari, Cristiana Pavesi, Maurizio Beretta, Marina Bolzoni.

122

Maternal and neonatal outcomes of in-water and out-of-water births in low-obstetric-risk labour: a retrospective observational study at Piacenza hospital.

Elisa Piccolo, Giacomo Biasucci, Mariasole Magistrali, Belinda Benenati, Daniela Russo, Marina Paola Mercati, Sonia Tesoriati, Marina Cicalla, Simona Illari, Cristiana Pavesi, Maurizio Beretta, Marina Bolzoni.

Audiologia e Scienze Tecniche Audiometriche e Audioprotesiche / Audiology and Audiometric Hearing Engineering Sciences

135

Indagine sulle metodiche di screening uditivo neonatale implementate sul territorio nazionale italiano.

Survey on the methods of neonatal hearing screening implemented in Italy.

Federica Baldin, Giulia Rossato.

Legislazione e scienze giuridiche sanitarie / Health legislation and legal sciences

| | |
|-----|--|
| 174 | <p><i>La qualificazione giuridica del tempo in regime di reperibilità passiva nel comparto sanitario: analisi delle sentenze europee e nazionali, implicazioni normative e controversie applicative.</i></p> <p><i>The Legal Qualification of Time during On-Call Regime in the Healthcare Sector: Analysis of European and National Case Law, Regulatory Implications, and Application Controversies.</i></p> |
|-----|--|

Mattia La Rovere Petrongolo.

Scienze sanitarie della prevenzione / Prevention health sciences

| | |
|-----|--|
| 200 | <p><i>Sanzioni e prevenzione sono un binomio vincente per la sicurezza sul lavoro?</i></p> <p><i>Are sanctions and preventive measures an effective strategy to ensure workplace safety?</i></p> |
|-----|--|

Federica Ianieri, Laura Magnini.

Scienze della Nutrizione e Dietetica / Nutrition and dietetic sciences

| | |
|-----|--|
| 220 | <p><i>Indagine sulle conoscenze dei professionisti della nutrizione e professionisti sanitari sul Counseling e Counseling Nutrizionale.</i></p> <p><i>Survey on Counseling and Nutritional Counseling among nutrition professionals in particular and healthcare professionals in general.</i></p> |
|-----|--|

Beatrice Pezzica, Emanuela Oliveri, Fabio Scaramelli.

Scienze fisiatriche, fisioterapiche e riabilitative / Physical medicine, physiotherapy and rehabilitation

| | |
|-----|--|
| 242 | <p><i>Riabilitazione Precoce in Pazienti con Frattura di Omero Proximale: Confronto dei Risultati Funzionali in Trattamenti Chirurgici e Non Chirurgici.</i></p> |
|-----|--|

Maria Venera Menzo.

| | |
|-----|--|
| 248 | <p><i>Early Rehabilitation in Patients with Proximal Humeral Fracture: A Comparative Analysis of Functional Outcomes Between Surgical and Conservative Treatments.</i></p> |
|-----|--|

Maria Venera Menzo.

OPEN ACCESS JOURNAL

<http://www.ojs.unito.it/index.php/jbp>

ISSN 2532-7925



Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

Aspetti genetici e biomarcatori nella demenza frontotemporale: stato dell'arte e prospettive future.

Genetic aspects and biomarkers in frontotemporal dementia: state of the art and future prospects.

Daniele Pendenza¹, Enrico Pendenza²

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila - Italy

² Unità Operativa Complessa di Medicina Riabilitativa, Dipartimento di Medicina, Ospedale di Tagliacozzo, ASL Avezzano-Sulmona-L'Aquila - Italy

Contatto autori: Enrico Pendenza – ependenza@asl1abruzzo.it

Come citare / How to Cite:

Pendenza, D., & Pendenza, E. Aspetti genetici e biomarcatori nella demenza frontotemporale: stato dell'arte e prospettive future. *Journal of Biomedical Practitioners*, 9(1).

<https://doi.org/10.13135/2532-7925/12016>

N. 1, Vol. 9 (2025) – 72:108

Submitted: 27 February 2025

Revised: 7 March 2025

Accepted: 30 May 2025

Published: 23 June 2025

Think green before you print



Distribuita con Licenza Creative Commons. Attribuzione – Condividi 4.0 Internazionale

RIASSUNTO

INTRODUZIONE

La demenza frontotemporale (FTD) rappresenta la terza demenza più comune dopo quella di Alzheimer e a Corpi di Levy. Colpisce la corteccia dei lobi frontali e temporali, è ad esordio precoce e, secondo l'ultimo criterio, è classificata in variante comportamentale e afasia progressiva primaria, quest'ultima a sua volta diversificata in tre sottotipi: semantica, non fluente e logopenica.

Il 30-50% è di origine familiare con diverse mutazioni genetiche identificate. I meccanismi patologici alla base della FTD sono altamente eterogenei ma le cause più comuni sono le protei-nopatie TDP-43 e le tauopatie. La diagnosi è ancora difficile e si basa su criteri clinici e neuro-radiologici.

Anche se non esiste alcun biomarcatore specifico, sono in corso intensi sforzi per sviluppare un nuovo approccio alla diagnosi e alla valutazione della progressione clinica nella FTD, attraverso un modello multimodale di biomarcatori di fluido (liquido cerebrospinale e plasma/siero), avvalendosi di nuovi dispositivi, Lab-on-Chip, per la rilevazione immunometrica e molecolare di specifici analiti.

OBIETTIVO

Fornire uno stato dell'arte sulla patogenesi della FTD, partendo dai risultati consolidati ed integrandoli con quelli più recenti, alla luce dei criteri diagnostici con particolare riguardo ai biomarcatori su fluidi biologici, attraverso l'uso di dispositivi miniaturizzati.

METODOLOGIA

Sono stati esaminati i progressi nel campo della genetica, valutandoli in relazione sia alle manifestazioni cliniche che ai risultati istopatologici; inoltre sono stati esplorati gli attuali criteri diagnostici con particolare riguardo ai biomarcatori su fluidi biologici.

RISULTATI

Dall'analisi dei dati reperibili in letteratura è emerso che la diagnosi di FTD è difficile, soprattutto nelle fasi iniziali, a causa dell'assenza di segni e sintomi clinici specifici.

In questo contesto, la medicina di laboratorio, attraverso la ricerca di biomarcatori su fluidi biologici anche tramite i dispositivi miniaturizzati Lab-on-Chip, può rivestire un ruolo di notevole importanza nel rilevare e differenziare i disturbi neurodegenerativi.

CONCLUSIONI

I dati reperiti in letteratura confermano che i biomarcatori possono indicare i meccanismi patologici alla base della FTD e, a tal riguardo, sono in corso intensi sforzi per introdurre metodi

analitici ad alta sensibilità, come l'utilizzo multimodale di biomarcatori di fluido, avvalendosi di nuovi dispositivi, i Lab-on-Chip, per la rilevazione immunometrica e molecolare di specifici analiti.

Tali dispositivi miniaturizzati offrono la soluzione per condurre analisi biologiche e biochimiche su più campioni in un'unica piattaforma, comportando una riduzione dei costi, aumento della velocità e della sensibilità, nonché una maggiore accuratezza diagnostica.

Parole chiave: demenza frontotemporale; malattia di Alzheimer; biomarcatori; mutazioni genetiche; dispositivi Lab-on-Chip.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Frontotemporal dementia (FTD) is the third most common dementia after Alzheimer's and Lewy body Dementia. It affects the cortex of frontal and temporal lobes, has an early onset, and according to the latest criteria is classified into behavioral variant and primary progressive aphasia, the latter further sub divided into three in turn diversified into three: semantic, non-fluent and logopenic.

30-50% of cases are familial, with several genetic mutations identified. The pathological mechanisms underlying FTD are highly heterogeneous, but the most common causes are TDP-43 proteinopathies and tauopathies.

Diagnosis remains challenging and is based on clinical and neuroradiological criteria.

Although no specific biomarker has yet been identified intensive efforts are underway to develop a new diagnostic and clinical progression assessment approaches for FTD through a multimodal model of fluid biomarkers (cerebrospinal fluid and plasma/serum), using new devices, Lab-on-Chip, for the immunometric and molecular detection of specific analytes.

OBJECTIVE

To provide a state of the art to provide a state-of-the-art overview of FTD pathogenesis by integrating established findings with the most recent data, in the light of the diagnostic criteria with particular focus on biomarkers on biological fluids through the use of miniaturized devices.

METHODOLOGY

Advances in genetics were reviewed and evaluated in relation to them, in relation to both clinical manifestations and histopathological findings; in addition, current diagnostic criteria have been explored with particular attention in biomarkers in biological fluids.

RESULTS

The analysis of the data available in the literature shows that the diagnosis of FTD is difficult, especially in the early stages, due to the absence of specific clinical signs and symptoms.

In this context, laboratory medicine, through the search for biomarkers in biological fluids, also using miniaturized Lab-on-Chip can be of considerable importance in detecting and differentiating neurodegenerative disorders.

CONCLUSIONS

The data found in the literature confirm that biomarkers can indicate the pathological mechanisms underlying FTD and, in this regard, intense efforts are underway to introduce high-sensitivity analytical methods such as the multimodal use of fluid biomarkers, making use of new devices, Lab-on-Chip for the immunometric and molecular detection of specific analytes.

These miniaturized devices offer a solution for conducting biological and biochemical analyses on multiple samples in a single platform, resulting in reduced costs, increased speed and sensitivity, and improved diagnostic accuracy.

Keywords: frontotemporal dementia; Alzheimer's disease; biomarkers; genetic mutations; Lab-on-Chip Devices.

INTRODUZIONE

La degenerazione lobare frontotemporale (FTLD) si riferisce all'insieme di cambiamenti neuropatologici che avvengono nella corteccia cerebrale dei lobi frontali e temporali, responsabili di alcune sindromi neurologiche (e non di tutte le principali), che presentano ampie sovrapposizioni, tanto da avere un continuum sintomatologico fra le diverse presentazioni cliniche.

Queste possono includere la demenza frontotemporale (FTD), una malattia neurodegenerativa progressiva che si manifesta principalmente con alterazioni del comportamento, del linguaggio o delle funzioni esecutive e che comprende la variante comportamentale (bvFTD) e l'afasia primaria progressiva (PPA) con i suoi tre sottotipi: a variante semantica (svPPA), non fluente (nfvPPA), logopenica (lvPPA).

Inoltre viene riconosciuta la FTD associata a malattia dei motoneuroni (FTD-MND). I disturbi correlati alla FTD possono includere anche due malattie neurodegenerative associate alla deposizione di tau: la sindrome cortico-basale (CBS) e la paralisi sopranucleare progressiva (PSP), che possono mostrare, nel loro decorso clinico, segni di disfunzione del lobo frontale [1].

Nel campo della FTD sono stati fatti molti progressi da quando, nel 1892, il neurologo ceco Arnold Pick descrisse il primo paziente con progressivo deficit del linguaggio e atrofia del lobo temporale sinistro. Da quel momento, e dalla successiva identificazione di inclusioni intraneuronali note come "corpi di Pick", ci volle quasi un secolo perché i primi criteri diagnostici per le

varianti linguistiche di questo tipo di demenza venissero postulati da Mesulam et al. [2] e per identificare le prime tre manifestazioni cliniche classiche della condizione [3].

I criteri diagnostici in uso oggi sono stati ulteriormente rivisti negli anni 2000.

Anche se ha una componente genetica/ereditaria più rilevante rispetto ad altre demenze compresa la malattia di Alzheimer (AD), la FTD rappresenta per lo più una patologia acquisita che colpisce generalmente gli individui adulti a partire dai 50 anni; è la terza causa più frequente di demenza neurodegenerativa ad esordio precoce, e per questa ragione, viene inclusa nel gruppo delle demenze "presenili", di cui rappresenta circa il 10% dei casi.

Come per le altre forme di demenza, quella frontotemporale non presenta un'alterazione della coscienza o la perdita dell'attenzione, fattori che la differenziano da una generica sindrome confusionale, molto frequente nella popolazione anziana.

A differenza delle altre demenze, come quella di Alzheimer, la forma frontotemporale presenta sin dall'esordio la comparsa di "stranezze" comportamentali molto particolari, oltre ad un disturbo del linguaggio piuttosto caratteristico. Solo in seguito, col progredire della malattia, si manifestano disturbi della memoria e deficit cognitivi e motori.

La demenza frontotemporale è una demenza di tipo irreversibile e manifesta sintomi che tendono a peggiorare nel corso del tempo. Inoltre, esiste una scarsa consapevolezza della malattia da parte del paziente che gli impedisce di riconoscere i cambiamenti comportamentali ed esecutivi cui va incontro, con notevole peggioramento dello stato clinico.

Col passare degli anni, la patologia è responsabile di una grave compromissione della qualità di vita del paziente e di un inevitabile declino cognitivo, sino a causare una completa perdita dell'autonomia e la totale dipendenza da altre persone in gran parte delle attività quotidiane. La prognosi della malattia è purtroppo infausta a lungo termine, con una media di sopravvivenza dalla diagnosi di circa 8-10 anni.

EPIDEMIOLOGIA

Fino a circa un decennio fa, la diagnosi di demenza frontotemporale (FTD) risultava significativamente sottostimata, fino a quando non sono stati intrapresi sforzi volti a una migliore caratterizzazione dei fenotipi clinici e all'identificazione di biomarcatori in grado di escludere la malattia di Alzheimer (AD).

Tali sviluppi hanno contribuito a un incremento dell'incidenza riportata della FTD, come evidenziato in un recente studio di coorte retrospettivo condotto da Logroscino et al.[4].

Frontotemporal Dementia Incidence European Research Study (FRONTIERS), finalizzato a valutare l'incidenza di FTLD nei paesi europei, ha infatti rilevato un tasso di incidenza annuale stimato di 2,36 casi ogni 100.000 persone all'anno che, sebbene ancora raro, è più alto di quanto precedentemente riconosciuto. La demenza frontotemporale (FTD), con il suo 10% di

incidenza, rappresenta la terza forma di demenza neurodegenerativa ma è la prima per frequenza tra quelle ad esordio precoce [5-6-7].

Viene in genere diagnosticata intorno alla quinta decade, con un'età media di insorgenza di 56 anni. Tuttavia, sono stati segnalati casi nella seconda decade, con circa il 13% degli individui che la sviluppano prima dei 50 anni.

Spesso, nei soggetti più giovani, la FTD può essere diagnosticata in modo errato a causa della possibile somiglianza con alcune patologie psichiatriche come la schizofrenia, il disturbo bipolare affettivo e la depressione maggiore [8].

È stata segnalata una predominanza nella popolazione maschile per la bvFTD e la svPPA. Al contrario, la nfvPPA sembra prevalere nel sesso femminile mentre la bvFTD, con il suo 70%, sembra essere il tipo più comune di FTD [9].

Dal punto di vista prognostico i pazienti sembrerebbero avere un'aspettativa di vita ridotta e una progressione più rapida del declino cognitivo rispetto a quelli affetti da AD. L'aspettativa di vita sembra inoltre essere strettamente correlata al sottotipo clinico e può variare da circa 3 anni per i pazienti con FTD-MND a più di 12 anni per i pazienti con svPPA [10].

Studi clinici e di popolazione hanno dimostrato che la FTD è **(Tabella 1)**:

- **Familiare:** nel 30-50% dei casi e, una parte di questi soggetti (15-20%), presenta una causa genetica con varianti ereditate secondo una modalità autosomica dominante. Varianti in più di una dozzina di geni possono causare FTD; tuttavia, i geni più comuni sono C9orf72, GRN, MAPT.
- **Sporadica:** in circa il 60% dei casi, la cui causa non è stata ancora completamente chiarita.

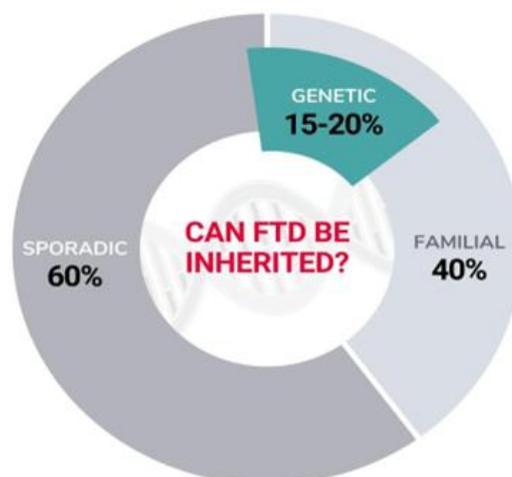


Tabella 1: Suddivisione della FTD (tratto da: FTD Genetics-sito web AFTD The Association for Frontotemporal Degeneration).

Pertanto, sono state identificate numerose mutazioni genetiche responsabili, tra cui:

- cromosoma 9 open reading frame 72 (C9orf72), in cui la psicosi alla presentazione non è rara e che è principalmente associata a sclerosi laterale amiotrofica (SLA), bvFTD e FTD-MND;
- proteina tau associata ai microtubuli (MAPT), associata a parkinsonismo familiare con FTD;
- proteina 1 contenente valosina (VCP1), un disturbo familiare caratterizzato da miopia a corpi inclusi con malattia ossea osteolitica e FTD;
- proteina 2B modificatrice della cromatina (CHMP2B);
- progranulina (GRN), fortemente associata a bvFTD e nfvPPA

Inoltre, la svPPA è l'unica che mostra meno comunemente una modalità di trasmissione genetica [10-11].

Per quanto riguarda i **fattori di rischio non genetici** per lo sviluppo della FTD, sono state avanzate diverse ipotesi.

Attualmente si ritiene che un ruolo importante possa essere svolto dalla neuroinfiammazione; a questo proposito, sono stati condotti studi che mettono in relazione i livelli ematici del fattore di necrosi tumorale (TNF) con la neurodegenerazione associata alla FTD. Sembrerebbe, inoltre, che i disturbi autoimmuni, compresi quelli a carico della tiroide, siano presenti con una frequenza doppia nei soggetti con svPPA rispetto alla popolazione generale [8].

Altre ipotesi riguardanti l'influenza ambientale, includono un trauma cranico o una precedente diagnosi di disturbi specifici dell'apprendimento, in particolare nei soggetti con svPPA con dominanza dell'emisfero destro [12].

CLASSIFICAZIONE E ASPETTI CLINICI DELLA FTLD

La degenerazione lobare frontotemporale (FTLD) comprende un gruppo di disturbi degenerativi progressivi caratterizzati da un graduale cambiamento comportamentale, disfunzione esecutiva e difficoltà linguistiche [13].

Le manifestazioni cliniche sono eterogenee, con pazienti che mostrano miscele variabili di disinibizione, demenza, PSP (paralisi sopranucleare progressiva), CBS (sindrome cortico-basale) e malattia del motoneurone [14]. Tali malattie riflettono la degenerazione delle regioni frontale e temporale anteriore, dei gangli della base e dei motoneuroni che costituiscono lo "*spettro clinico frontotemporale*".

Gli attuali criteri diagnostici si basano su una distinzione tripartita:

1. Sindromi comportamentali [15-16];

2. Sindromi afasiche [17];
3. Sindromi cognitivo-motorie [18-19].

1) SINDROMI COMPORAMENTALI:

Demenza frontotemporale variante comportamentale (bvFTD)

È la forma più comune tra le sindromi cliniche della FTD rappresentando circa il 70% di tutti i casi e con un'età media di esordio attorno alla fine della quinta decade.

La bvFTD si presenta con cambiamenti precoci nel comportamento, nella personalità, nelle emozioni e nel controllo esecutivo.

Il quadro clinico può tipicamente mostrare la presenza di sei elementi cardine, di cui almeno tre sono necessari per la diagnosi clinica: disinibizione, apatia, perdita di empatia, alterazioni del comportamento alimentare, atteggiamento stereotipato e funzioni esecutive compromesse [20].

Molti di questi sintomi iniziali sono facilmente scambiati per disturbi psichiatrici rendendo i pazienti con bvFTD ad alto rischio di diagnosi errata [21].

I test cognitivi rivelano in genere una memoria relativamente preservata, ma una compromissione precoce delle funzioni esecutive [13-22]. La bvFTD è stata associata ad atrofia delle regioni frontali, orbito-frontali, insulari e della corteccia cingolata anteriore sinistra [23].

2) SINDROMI AFASICHE

Afasia progressiva primaria (PPA)

La PPA è un disturbo del linguaggio che comporta cambiamenti nella capacità di parlare, leggere, scrivere e comprendere ciò che viene detto dagli altri [24]. È associata ad atrofia precoce del lobo temporale o lesioni cerebrali attorno alla scissura laterale.

Attualmente i biomarcatori del liquido cerebrospinale (CSF) presentano una capacità limitata nell'identificare in modo affidabile la PPA, probabilmente a causa dell'eterogeneità patologica.

Un'indicazione di livelli inferiori di A-beta-40 o del rapporto inferiore tra T-tau e

A-beta-42 nella FTD, potrebbe essere utile per distinguere questi pazienti da quelli con malattia di Alzheimer (AD) e dai soggetti di controllo [25-26].

Nel 2011, sono stati adottati criteri per la classificazione della PPA in **tre sottotipi clinici** [17]:

- a) variante non fluente/agrammatica (nfvPPA);
- b) variante semantica (svPPA);
- c) variante logopenica (lvPPA).

Questa proposta ha rappresentato un importante passo avanti nella standardizzazione della terminologia e della classificazione di questa sindrome.

Le raccomandazioni diagnostiche prevedono due passaggi.

In primo luogo, il paziente deve soddisfare lo standard di base della PPA, ovvero una presentazione iniziale caratterizzata da un significativo deficit del linguaggio, accompagnato da una relativa conservazione delle altre funzioni cognitive e della capacità di svolgere le attività quotidiane.

In secondo luogo, è necessario valutare i principali domini linguistici, tra cui:

la produzione verbale, la ripetizione, la comprensione delle parole e della sintassi, la denominazione, la conoscenza semantica e le caratteristiche di lettura e scrittura.

a) Variante semantica dell'afasia primaria progressiva (svPPA)

La variante semantica (svPPA) è presente nel 20-25% dei pazienti con FTLD, è caratterizzata da un'età media di esordio intorno ai sessanta anni e da una progressione più lenta rispetto alla bvFTD [24]. Questa variante presenta una compromissione significativa nella denominazione e nella comprensione delle parole significativamente compromesse, mentre la produzione del linguaggio è risparmiata [17-27].

La localizzazione del processo patologico è simmetrica rispetto alla variante semantica comportamentale descritta sopra, ed è inizialmente limitata alla porzione antero-inferiore e polare del lobo temporale sinistro. Si osserva un'estensione al lobo temporale contro laterale e alla corteccia orbito-frontale, con progressiva comparsa dei disturbi del comportamento. Il processo patologico responsabile è nella maggior parte dei casi dovuto a proteiopatìa TDP-43 tipo C.

b) Afasia progressiva primaria non fluente/agrammatica (nfvPPA)

La nfvPPA nota anche come PNFA rappresenta circa il 25% dei casi di FTLD ed è la seconda presentazione più frequente. È caratterizzata da errori grammaticali che creano agrammatismo e/o linguaggio laborioso ma comprensione linguistica relativamente preservata. In una parte di pazienti si osserva invece un'aprassia dell'eloquio progressiva, sino al mutismo [28].

L'aprassia del linguaggio (AOS) o aprassia orofacciale accompagna frequentemente l'afasia [29]. La sintomatologia clinica riflette il coinvolgimento delle porzioni anteriori delle aree del linguaggio nell'emisfero dominante, inizialmente localizzate nella porzione opercolare superiore del giro frontale inferiore sinistro e nell'area motoria supplementare sinistra.

In seguito può interessare le regioni prefrontali-parietali inferiori e temporali dello stesso emisfero. La maggior parte dei casi è associata a taupatia con le caratteristiche della degenerazione cortico-basale (CBD) o della paralisi soprannucleare progressiva (PSP).

c) Afasia progressiva logopenica (lvPPA)

lvPPA o afasia progressiva logopenica è caratterizzata da una difficoltà nel trovare le parole e nella ripetizione. Questa variante mostra una compromissione della capacità di ripetere frasi o enunciati, del linguaggio spontaneo e dell'accesso al lessico nella denominazione [30].

A differenza di altri sottotipi di FTD, generalmente non produce cambiamenti nel comportamento o nella personalità fino a stadi avanzati della malattia. La maggior parte delle persone con afasia progressiva mantiene la capacità di prendersi cura di sé, di coltivare interessi esterni e, in alcuni casi, di rimanere impiegata per alcuni anni dopo l'insorgenza del disturbo.

L'ipotesi più ampiamente accreditata alla base delle implicazioni cliniche della lvPPA sembrerebbe essere un deficit nella memoria a breve termine uditivo-fonologica, che contribuirebbe alla maggior parte dei disturbi verbali, poiché il richiamo verbale immediato è un elemento cruciale nella ripetizione di frasi e nella comprensione di frasi più lunghe e complesse [31-32]. lvPPA è nella maggior parte dei casi associata a una diagnosi neuropatologica di malattia di Alzheimer [33]. La localizzazione tipica riguarda la porzione posteriore del giro temporale superiore e medio e il lobulo parietale inferiore di sinistra, regioni neocorticali tipicamente compromesse dalla AD.

3) SINDROMI COGNITIVO-MOTORIE

La FTLD si sovrappone ad altre sindromi cliniche; infatti, nel suo spettro rientrano anche altri disturbi, tra cui: FTD-MND (malattia del motoneurone), descritta nel 40% dei pazienti, PSP (paralisi sopranucleare progressiva), CBS (sindrome cortico-basale), FTD con parkinsonismo.

I nuclei sottocorticali e i sistemi motori sono coinvolti in queste varianti. È stata riscontrata la comune comorbidità della sclerosi laterale amiotrofica (SLA) con anomalie comportamentali, compromissione cognitiva o demenza [34-35].

La FTLD può precedere, seguire o coincidere con l'insorgenza di sintomi motori.

PSP e CBS sono due comuni sindromi parkinsoniane atipiche che presentano disturbi cognitivi e comportamentali sovrapponibili alla FTD.

I sintomi del sistema extrapiramidale includono bradicinesia, postura anomala, rigidità, mentre il tremore è raro. Il coinvolgimento del sistema motorio si manifesta come atrofia muscolare.

Il quadro clinico assomiglia alla bvFTD, mentre i deficit cognitivi includono disfunzione della memoria anterograda in una fase iniziale, seguita da un progressivo deterioramento della funzione visuospatiale, l'orientamento e la memoria globale.

I segni motori includono tipicamente la bradicinesia simmetrica senza tremore a riposo, associata a rigidità assiale e instabilità posturale.

| Caratteristica clinica fondamentale | Compromissione funzioni esecutive | DISPRASSIA | | | Sintomi extrapiramidali + compromissione funzioni esecutive | Discinesia + compromissione funzioni esecutive | |
|-------------------------------------|--|---|---|--|---|--|-------------------------|
| Sindrome clinica | Demenza fronto-temporale: variante comportamentale (bvFTD) | Afasia progressiva primaria (PPA) | | | Degenerazione corticobasale (CBD) | Paralisi soprannucleare progressiva (PSP) | FTD-MND/SLA |
| | | Variante non fluente/agrammatica (nfvPPA) | Variante semantica (svPPA) | Variante logopenica/fonologica (lvPPA) | | | |
| Parti interessate del cervello | Lobo prefrontale e lobo temporale | Lobo frontale posteriore sinistro, insula | Parte anteriore/ventrale lobo temporale | Posteriore superiore sinistro lobo temporale e parietale mediale | Lobo frontale e temporale, gangli della base | Gangli della base e tronco encefalico | Corteccia e motoneurone |
| Biochimica e neuro-patologia | FTLD-TAU FTLD-TDP43 | FTLDTau FTLDTDP43, simile a AD. | La maggior parte appartiene a FTLD-TDP43, simile a AD | Patologico simile a AD comune; FTLD-TDP43 | FTLD-TAU | FTLD-Tau | FTLD-TDP43, FTLD-FUS |
| Causa e geni associati | C9ORF72 PGRN, MAPT VCP, CHMP2B | PGRN C9ORF2 MAPT, VCP, CHMP2B | C9ORF72 PGRN MAPT VCP, CHMP2B | PGRN | PGRN, MAPT C9ORF72, VCP, CHMP2B | MAPT, PGRN C9ORF72 VCP, CHMP2B | C9ORF2 FUS VCP |

Tabella 2: i fenotipi clinici, lo spettro patologico molecolare e genetico nella FTLD.

NEUROPATOLOGIA

Nonostante la considerevole eterogeneità clinica, le sindromi FTD si presentano solitamente con una degenerazione-atrofia che colpisce principalmente i lobi frontali e/o temporali [36] (*Figura 1*), associata ad alterazioni microscopiche, quali perdita neuronale, alterazioni sinaptiche, microvacuolazioni e gliosi [37].

In particolare, tali modificazioni patologiche non sono esclusive della FTD. Alterazioni simili possono infatti essere osservate anche in altre patologie neurodegenerative, come la malattia di Alzheimer [38].

Il meccanismo patogenetico della FTD, analogamente ad altre malattie neurodegenerative, è caratterizzato da un errato ripiegamento delle proteine che porta alla formazione d'inclusioni tossiche extracellulari o intracellulari nelle cellule neuronali e gliali [36] (*Figura 2*).

Si ritiene che questo processo neurodegenerativo origini in regioni cerebrali specifiche e si diffonda lungo le reti neurali secondo un meccanismo cellula-a-cellula simile a quello dei prioni. Diversi fattori genetici, tra cui l'acquisizione tossica di funzione, contribuiscono all'alterazione

della proteostasi, alimentando circoli viziosi che portano alla disregolazione di componenti cellulari fondamentali (lisosomi, mitocondri e reticolo endoplasmatico) o processi (traffico autofagolisomiale, omeostasi dell'RNA, segnalazione reticolo endoplasmatico-mitocondriale e trasporto assonale). Queste alterazioni determinano l'accumulo di proteine mal ripiegate, rendendo le cellule vulnerabili agli insulti e conducendo infine alla morte cellulare [39-40-41-42-43-44].

Sulla base degli aspetti molecolari delle **inclusioni proteiche** nei neuroni e nelle cellule gliali, la neuropatologia FTD può essere divisa in tre principali categorie [45-46]:

1. FTD-TDP43 (circa il 50% dei casi),
2. FTD- tau (circa il 40%)
3. FTD-FET (circa il 10% è composta da tre proteine):
 - a. FUS (fusa nel sarcoma);
 - b. EWSR1 (regione breakpoint del sarcoma di Ewing);
 - c. TAF15 (fattore associato alla proteina legante TATA-box 15)

In particolare, nelle diverse varianti FTD:

- *bvFTD*: è per lo più associata a FTLD-TDP43 ma alcuni casi sono anche correlati a FTLD-tau. La maggior parte dei casi deriva da mutazioni dei geni MAPT, GRN, C9orf72. L'atrofia colpisce principalmente la corteccia cingolata anteriore, l'insula anteriore, lo striato, l'amigdala, l'ipotalamo e il talamo [47].
- *svPPA* nella maggior parte dei casi mostra inclusioni di TDP-43 di tipo C, caratterizzate da lunghi neuriti distrofici [48] ma sono stati evidenziati altri aggregati proteici, tra cui tau e sinucleina [49]. È caratterizzata da marcata atrofia del lobo temporale anteriore sinistro e negli stadi tardivi nella corteccia cingolata, talamo e ippocampo.
- *nfvPPA*: solitamente associata a patologia tau. Sono coinvolte le aree del lobo frontale inferiore sede del circuito del linguaggio.
- *lvPPA*: molti pazienti hanno spesso patologia di Alzheimer sottostante [50]. La localizzazione tipica riguarda la porzione posteriore del giro temporale superiore e medio (tipiche anche dell'AD).
- *Sindrome cortico-basale (CBS) e paralisi sopranucleare progressiva (PSP)*: entrambe solitamente associate a patologia tau e con interessamento corticale asimmetrico.
- *Malattia del motoneurone*: la neuropatologia è di solito rappresentata da una protei-nopatia TDP-43 e appartiene allo spettro frontotemporale [51].

La neuropatologia associata a mutazioni specifiche è mostrata nella **Tabella2**.

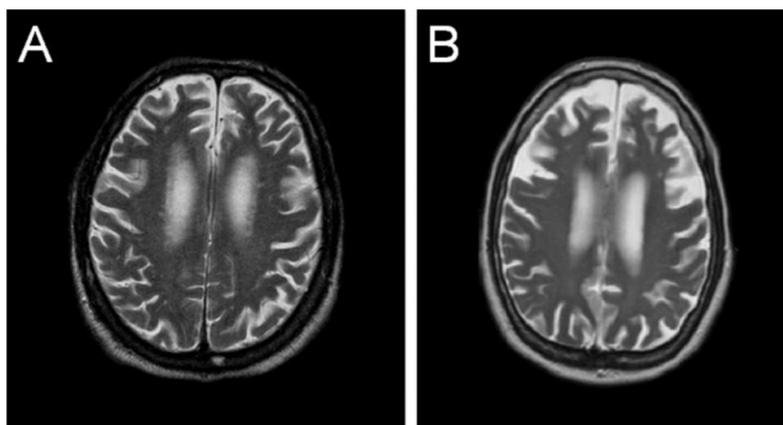


Figura 1 [52]: Patologia della degenerazione lobare frontotemporale (FTLD). Confronto dei risultati della risonanza magnetica per immagini di AD e FTD. L'atrofia corticale è diffusa nel paziente con AD, mentre nel paziente con FTD è localizzata nei lobi frontali e temporali.

Da: Rogers Brian S. & Lipka Carol F. <https://doi.org/10.1177/1533317512444000>

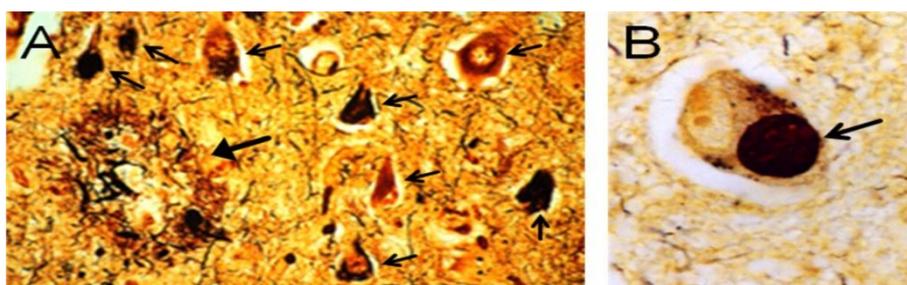


Figura 2 [52]. Risultati istologici nelle cause genetiche della demenza precoce. (A) campione cerebrale di paziente con malattia di Alzheimer: sono visibili una placca (freccia grande) e molteplici grovigli neurofibrillari (freccie più piccole). (B) vista del campione cerebrale di paziente con demenza frontotemporale: forma tau-positiva di FTL, mostra inclusioni tau iperfosforilate citoplasmatiche all'interno dei neuroni (corpi di Pick).

Da: Rogers Brian S. & Lipka Carol F. <https://doi.org/10.1177/1533317512444000>

ASPETTI GENETICI

La demenza frontotemporale (FTD) presenta una componente genetica/ereditaria complessivamente più marcata rispetto a quella di altre forme [53]. Negli ultimi venti anni sono stati scoperti numerosi geni le cui mutazioni sono alla base dello sviluppo delle sue varianti [54]. Il primo gene identificato è stato scoperto nel 1998, quando è stato dimostrato che le mutazioni nella proteina tau, associata ai microtubuli (MAPT), causano la FTD familiare con parkinsonismo legata al cromosoma 17q21 (FTDP-17). Nel 2004 è stato identificato il gene che codifica per la

proteina contenente valosina (VCP), situato sul cromosoma 9p13.3 associato a forme di FTLD in combinazione con miopatia da corpi inclusi e malattia di Paget.

Nel 2005, le mutazioni del gene della proteina corporea multivescicolare carica 2B (CHMP2B), nota anche come proteina modificatrice della cromatina 2B, situata sul cromosoma 3p11.2, sono state scoperte in una grande coorte danese con FTLD familiare.

Nel 2006, sono state individuate mutazioni del gene GRN (progranulina), che spiegano il legame genetico con lo stesso cromosoma. Subito dopo, la proteina legante il DNA a risposta transattiva 43 (TDP-43) è stata identificata come la principale componente delle inclusioni neuronali tau-negative osservate sia nei portatori di mutazione GRN sia nella FTD sporadica.

Nel 2011, le espansioni di ripetizione dell'esanucleotide nel gene del cromosoma 9 open reading frame 72 (C9orf72), identificato come la causa genetica più comune, sono state collegate a FTD e malattia del motoneurone (MND).

Nel corso di pochi decenni sono stati identificati diversi geni rari e proteinopatie, e consorzi internazionali hanno facilitato enormi progressi nella rivelazione delle caratteristiche molecolari di FTD. Negli ultimi anni, la misurazione dei biomarcatori nel liquido cerebrospinale e nel sangue ha suscitato grande interesse, producendo risultati promettenti. Tra i più rilevanti si annoverano: una maggiore enfasi sulla catena leggera dei neurofilamenti (NfL), TDP-43, tau plasmatica, tau fosforilata (p-tau), proteina acida fibrillare gliale (GFAP) e progranulina.

Queste scoperte stanno avendo un impatto crescente sulla pratica clinica.

Gruppi di lavoro e reti internazionali come GENFI (in Europa) e ALLFTD (America settentrionale) hanno creato grandi coorti per studiare le caratteristiche trasversali e longitudinali della FTD sporadica e genetica, promuovendo gli sforzi di biomarcatori e sperimentazioni per la FTD. Attualmente sono attivi più di 250 studi clinici volti a curare questo disturbo devastante.

La FTD rappresenta un gruppo altamente ereditabile di malattie neurodegenerative, caratterizzato da una vasta eterogeneità genetica. Nel complesso, circa il 40% dei pazienti presenta una storia familiare positiva per demenza, disturbi psichiatrici o sintomi motori, e circa il 10% mostra un modello di ereditarietà autosomica dominante. Tuttavia, l'entità dell'ereditarietà varia tra i diversi fenotipi clinici, con bvFTD (48%) e FTD-ALS (10-40%) che mostrano una storia familiare più forte rispetto a PPA (12%) e svPPA che hanno meno probabilità di avere un'ereditarietà.

Attualmente le mutazioni autosomiche dominanti in MAPT, GRN e C9orf72 rappresentano la maggior parte delle FTD geneticamente determinate (circa il 30%), con l'espansione delle ripetizioni di grandi esanucleotidi (GGGGCC) nel primo introne di C9orf72 che costituisce la causa più comune in tutto il mondo. Recenti evidenze hanno inoltre identificato la chinasi 1 legante il TANK (TBK1) come probabilmente la quarta causa genetica più comune [55].

Le mutazioni autosomiche dominanti in numerosi altri geni rappresentano complessivamente meno del 5% di tutti i casi di FTD.

Sono stati inoltre identificati diversi fattori di rischio genetici (*Tabella 2*).

In alcuni casi isolati è stato osservato un modello di trasmissione autosomica recessiva. Diversi studi di coorte hanno dimostrato variabilità nella distribuzione dei geni coinvolti [56-57-58].

Ciascun gene è associato a una specifica forma molecolare di FTD o più precisamente, a una determinata entità neuropatologica di FTLD (degenerazione lobare fronto-temporale) (*Tabella 3*):

- Con patologia TDP43 (FTLD-TDP);
- Con patologia TAU (FTLD-tau)
- Con patologia concernente il sistema ubiquitina-proteasoma (FTLD-UPS).

I tre geni principali sono: C9ORF72, GRN, MAPT.

1) C9ORF72 codifica per una proteina coinvolta nel traffico endosomiale e l'autofagia. L'alterazione genetica patogena consiste nella espansione di un tratto ripetuto di sei nucleotidi (GGGGCC) che determina più frequentemente la forma clinica di bvFTD e più raramente la ALS o comorbidità FTD-ALS. Tali pazienti mostrano una elevata frequenza di psicosi, deliri e allucinazioni oltre a disfunzione della memoria episodica [59-60].

La neuroimmagine si presenta come atrofia simmetrica del lobo frontale e temporale; possono anche comparire atrofia parietale, occipitale e cerebellare. L'espansione di C9ORF72 rappresenta la causa genetica più frequente di FTD a livello globale [61].

2) GRN codifica per la glicoproteina progranulina, espressa nel sistema nervoso centrale (SNC) dai neuroni e dalla microglia, che dopo la scissione mediata dalle proteasi nei lisosomi produce proteine più piccole chiamate granuline.

La progranulina e le granuline agiscono come fattori di crescita che regolano il ciclo cellulare e la motilità attraverso le vie di segnalazione della proteina chinasi, attivata dal mitogeno (MAPK), e della trasformazione del ceppo Ak (Akt). Sono implicate in diversi processi biologici tra cui: l'angiogenesi, la guarigione delle ferite, l'infiammazione, la funzione lisosomiale, lo sviluppo del cervello e il funzionamento delle sinapsi [62]. Le mutazioni GRN causano la malattia tramite aploinsufficienza e portano a FTD con patologia TDP-43 [63]. La disfunzione lisosomiale è cruciale nella patologia GRN-FTD, come dimostrato in modelli cellulari, animali e in pazienti con mutazioni GRN eterozigoti.

Le granuline, prodotte dalle proteasi lisosomiali, possono a loro volta regolare l'attività di diversi enzimi lisosomiali, contribuendo a mantenere la funzione lisosomiale.

La carenza di progranulina, anche mediante alterazioni nel catabolismo dei gangliosidi, compromette l'omeostasi lisosomiale, incluso il traffico lisosomiale, portando alla neurodegenerazione [64].

Inoltre, data la sua azione mitogenica e neurotrofica e il suo ruolo nella regolazione della risposta infiammatoria, la perdita di progranulina è stata associata a [65]:

- ✓ Eccessiva potatura sinaptica complemento-dipendente;
- ✓ Iperattivazione della microglia dopo danno neuronale;
- ✓ Alterata espressione di citochine nel siero e nel liquido cerebrospinale (CSF).

Dal punto di vista clinico, le mutazioni GRN mostrano penetranza incompleta e sono associate a una vasta eterogeneità fenotipica e a diverse età di esordio.

Le diagnosi cliniche più comuni sono bvFTD e nfvPPA. Anche la CBS è frequente mentre i sintomi della MND sono rari. Tale forma costituisce la prima causa genetica di FTD in Italia [61].

3) MAPT situato nel cromosoma 17q21.31, codifica per la proteina tau associata ai microtubuli che coassembla con la tubulina per formare microtubuli, particolarmente abbondanti negli assoni. La proteina è coinvolta nella stabilizzazione e nell'assemblaggio dei microtubuli (dinamica cito-scheletrica), nel trasporto assonale e regola l'attività neuronale, la neurogenesi, il trasporto del ferro e la depressione sinaptica a lungo termine [66]. È presente anche nei dendriti, dove la sua funzione non è ancora del tutto chiara, e nel nucleo, dove potrebbe contribuire al mantenimento del DNA genomico.

Il gene MAPT è composto da sedici esoni che, attraverso splicing alternativo dell'mRNA, producono sei isoforme diverse della tau.

Queste isoforme contengono tre o quattro domini ripetuti carbossi-terminali (3R o 4R) associati a distinte tauopatie.

Il termine "tauopatie" descrive una gamma di malattie neurodegenerative clinicamente distinte, caratterizzate dalla presenza di aggregati iperfosforilati e insolubili di tau all'interno dei neuroni e delle cellule gliali.

Le mutazioni MAPT causano neurotossicità attraverso tre meccanismi principali:

- a) perdita di funzione della tau, che di solito è stata attribuita all'aggregazione e/o all'iperfosforilazione, che porta al disassemblaggio dei microtubuli e al deficit del trasporto assonale;
- b) guadagno neurotossico della funzione tau, attraverso la formazione di aggregati proteici che interferiscono spazialmente con il trasporto assonale, causano disfunzione mitocondriale, alterazioni del funzionamento lisosomiale e compromissione delle vie autofagiche; inoltre, è stato proposto che gli aggregati di tau, il tau monomero, iperfosforilato o mutante abbiano azioni tossiche dirette [67].
- c) errata localizzazione del tau nelle spine post-sinaptiche, mediata da iperfosforilazione, dalle mutazioni e dalla sovraespressione del tau, che porta a disfunzione sinaptica [68].

La presentazione clinica dei pazienti portatori di varianti patogene MAPT è eterogenea anche all'interno della stessa famiglia: bvFTD, nvfPPA, PSP e CBS sono tutte descritte, mentre i sintomi della MND sono rari [60-69].

Esistono poi alcuni geni minori anch'essi con eredità autosomica dominante:

- a) **VCP** causa una particolare forma di FTD associata a miopatia con corpi inclusi e malattia di Paget [70];
- b) **CHMP2B** (codificante per una proteina che regola il sistema ubiquitina-proteasoma UBS) causa una forma genetica di FTD diffusa in Danimarca [71];
- c) **SQSTM1** (codificante per la proteina p62) comporta una causa rara di FTD e/o ALS [72];
- d) **TBK1** (codificante per una proteina nella risposta immunitaria innata);
- e) **TARDBP**, gene della proteina TDP-43, implicata nel metabolismo di RNA e DNA, costituisce la principale componente delle inclusioni intracitoplasmatiche neuronali nella FTLD-TDP e ALS;
- f) **UBQLN2**, che codifica per ubiquilina-2, regolatrice della funzione del proteasoma, associata alla comorbilità FTD-ALS [73].

| GENE | Funzione proteina | Ereditarietà e frequenza | Neuro-patologia | Fenotipo | NOTE |
|----------------|--|--------------------------|----------------------|--------------------|--|
| C9ORF72 | Traffico endosomiale, autofagia | AD/ 10% | TDP-43 (tipoB,A) | FTD, ALS, FTD-ALS | Forma più frequente a livello globale |
| GRN | Angiogenesi, infiammazione, sviluppo cerebrale | AD/10% | TDP-43 (tipoA) | FTD | Forma più frequente in Italia |
| MAPT | Stabilizzazione microtubuli, neurogenesi | AD/10% | TAU | FTD+ parkinsonismo | |
| VCP | Proteostasi, autofagia, biogenesi organelli | AD/ <1% | TDP-43 (tipoD) | TDP | Gene associato a miopatia corpi inclusi, m. Paget, FTD |
| CHMP2B | Traffico endosomiale | AD/ <1% | UPS | FTD, ALS, FTD-MND | Forma diffusa in Danimarca |
| SQSTM1 | Apoptosi, regola trascrizione | AD/ <1% | TDP-43(proteina p62) | FTD e/oALS | Causa rara |
| TBK1 | Autofagia, immunità innata | AD/ 5% | TDP-43 (tipoA-B) | FTD, ALS, FTD/MND | Causa rara |

| | | | | | |
|--------|----------------------------|---------|--------------|----------|--|
| TARDBP | Metabolismo RNA/DNA | AD/ 1% | TDP-43 | FTD, ALS | Causa rara |
| UBQLN2 | Regola funzione proteasoma | AD/ <1% | Ubiquitina-2 | ALS+FTD | Attiva la proteina ATP6v1g1 nel proteasoma |

Tabella 3. Principali geni causativi della FTD

APPROCCI DIAGNOSTICI

Una diagnosi precoce e accurata della FTD è cruciale dal punto di vista prognostico, terapeutico e di gestione del paziente, così come lo sono le implicazioni derivanti dalla possibile ereditarietà del disturbo.

I disturbi neurocognitivi, che includono condizioni come il morbo di Alzheimer, la demenza frontotemporale e la demenza a corpi di Lewy, rappresentano una sfida significativa per i sistemi sanitari globali.

La loro diagnosi è, infatti, intrinsecamente complessa a causa delle diverse presentazioni cliniche e dei sintomi sovrapposti associati a queste condizioni.

Allo stesso tempo l'emergere di terapie modificanti il decorso della AD attraverso il loro intervento sui meccanismi fisiopatologici della patologia sin dalle prime fasi, ha evidenziato l'importanza di poter disporre di biomarcatori diagnostici affidabili.

Biomarcatori come le proteine nel liquido cerebrospinale (CSF), l'imaging per la proteina beta-amiloide e la proteina tau iper-fosforilata, e la tomografia emissione di positroni (PET), possono essere molto utili nella diagnosi e nel monitoraggio della malattia. Tuttavia, la loro interpretazione e integrazione nella pratica clinica rendono auspicabile il ricorso a raccomandazioni standardizzate per garantirne la loro utilità ed efficacia.

I criteri diagnostici per la FTD, accettati e utilizzati fino ad oggi, sono criteri clinici e neuroradiologici, sviluppati e rivisti dall'International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium (FTDC) nel 2011, che prevedono l'identificazione delle caratteristiche principali del disturbo e consentono una diagnosi di possibile, probabile o certa FTD [15]:

- La diagnosi di possibile FTD si basa esclusivamente sulla sindrome clinica, al fine di identificare i pazienti nelle fasi iniziali del disturbo. Richiede la presenza di almeno tre dei sei sintomi cardinali: disinibizione, apatia/inerzia, perdita di simpatia/empatia, comportamenti perseverativi/compulsivi, iperoralità e un profilo neuropsicologico disesecutivo.
- La diagnosi di probabile FTD si basa su manifestazioni cliniche e, inoltre, su un declino funzionale dimostrabile e su aspetti di neuroimaging che mostrano cambiamenti corticali tipici della FTD. Inoltre, un criterio di esclusione per la diagnosi è la presenza di biomarcatori fortemente suggestivi di AD o altri disturbi neurodegenerativi.

- La diagnosi definitiva è fornita esclusivamente nel caso di pazienti che presentano sindrome clinica FTD e abbiano mutazioni patogenetiche o prove istopatologiche di FTLD.
- Recentemente, esperti di 11 Società e Organizzazioni Scientifiche Europee e una associazione di pazienti (Alzheimer Europe) hanno collaborato per definire un percorso diagnostico basato sul profilo dei sintomi manifestati da ogni singolo paziente, al fine di identificare correttamente e precocemente la patologia AD e distinguerla da altre malattie neurodegenerative, inclusa la FTD [74].

Al cuore di queste raccomandazioni si trova uno *schema diagnostico strutturato, composto di quattro fasi*, ognuna progettata per guidare sistematicamente i clinici attraverso il processo diagnostico.

- La prima fase (definita zero ovvero della 'stadiazione'), prevede un esame clinico e una valutazione completa, al fine di stabilire la funzione cognitiva di base, identificare i potenziali fattori di rischio e categorizzare i pazienti in sindromi cliniche. Questa fase iniziale pone le basi per quelle successive, nelle quali i test dei biomarcatori diventano sempre più importanti.
- La seconda fase (definita delle 'sindromi cliniche'), prevede l'impiego di indagini di primo livello, tra cui le valutazioni neuropsicologiche, l'imaging strutturale e gli esami ematochimici di routine, per raffinare le ipotesi diagnostiche e guidare la successiva selezione dei biomarcatori. In caso di sospetta AD, sono raccomandati come biomarcatori le proteine del CSF e la PET amiloide, mentre in casi di sospetta demenza frontotemporale o altre presentazioni atipiche è raccomandata come biomarcatore la PET cerebrale con 18F-FDG (somministrazione ev. radiofarmaco 18F-FDG = fluorodesossiglucosio).
- La terza e quarta fase si concentrano rispettivamente sul raffinamento e sulla conferma diagnostica. I biomarcatori di secondo livello, tra cui le tecniche avanzate di neuroimaging e i nuovi test del CSF, possono essere impiegati per mettere in evidenza la patologia sottostante e indirizzare le decisioni terapeutiche.

In ultima analisi, l'obiettivo è raggiungere una diagnosi conclusiva basata sui biomarcatori che guidi le strategie di gestione personalizzate, opportunamente adattate alle specifiche esigenze del paziente.

Le raccomandazioni pongono l'accento sull'importanza di personalizzare gli approcci diagnostici in base al profilo di ciascun paziente, considerando fattori come l'età, la presentazione clinica e la progressione della malattia. Per gli individui con sospetto morbo di Alzheimer, l'analisi dei biomarcatori gioca un ruolo centrale nel confermare la presenza della proteina beta-amiloide e della proteina tau, guidando la prognosi e facilitando l'arruolamento in studi clinici.

Al contrario, i pazienti che presentano sindromi cliniche atipiche o una demenza a esordio precoce, come la FTD, possono richiedere indagini aggiuntive, tra cui test genetici o modalità d'imaging specializzate, al fine di identificare precisamente l'eziologia sottostante.

In particolare è stata sottolineata l'importanza dell'impiego della FDG-PET quando si sospetta una FTD come causa del quadro clinico.

In aggiunta alla valutazione clinica e alla RNM cerebrale e strutturale, è necessaria l'evidenza di un pattern tipico e distintivo di ipometabolismo per confermare la diagnosi di FTD e completare la valutazione diagnostica.

Al contrario una FTG-PET normale rende altamente improbabile un disturbo neurodegenerativo sottostante.

BIOMARCATORI di MALATTIA

Un biomarcatore può essere definito come un indicatore affidabile di una condizione patologica. In ambito neurologico, si fa prevalentemente riferimento ai biomarcatori neurochimici, ovvero molecole, soprattutto proteine, i cui livelli possono essere quantificati nei liquidi biologici e risultano alterati in presenza di patologie.

Essi possono avere una funzione diagnostica, differenziando una particolare malattia da altre clinicamente simili, oppure una funzione prognostica, fornendo indicazioni sulla futura sopravvivenza; inoltre rivestono un ruolo importante nella ricerca clinica, poiché possono essere utilizzati per stratificare i pazienti negli studi sperimentali di nuovi farmaci. Nel caso della FTD, l'identificazione precoce dei biomarcatori è particolarmente utile sia per la scarsa correlazione tra fenotipo clinico e neuropatologia, sia per la possibilità di progettare studi farmacologici per particolari sottogruppi di malattie (ad esempio, pazienti affetti da una mutazione specifica) [75].

Nel contesto delle malattie neurodegenerative, lo studio del liquido cerebrospinale (CSF) è particolarmente rilevante poiché comunica direttamente con l'interstizio neuronale: ciò fa sì che la concentrazione delle molecole nel sistema nervoso centrale sia maggiore rispetto a quella riscontrabile nel sangue periferico [76].

Il CSF è prodotto dai plessi coroidei dei ventricoli cerebrali ed è riassorbito principalmente attraverso le granulazioni aracnoidee; viene prelevato in piccole quantità, di alcuni millilitri mediante rachicentesi (puntura lombare). Tuttavia, l'introduzione di test altamente sensibili e specifici, basati su tecniche di immunometria e spettrometria di massa, ha reso possibile lo studio dei processi neurodegenerativi anche attraverso l'analisi del sangue. Nonostante la concentrazione delle molecole sia inferiore rispetto al CSF, l'utilizzo del sangue offre vantaggi significativi: minore invasività, maggiore semplicità di prelievo, possibilità di testare un numero più ampio di pazienti e maggiore ripetibilità nel tempo [77].

Importante sottolineare che l'analisi di campioni di sangue periferico presenta alcune criticità: la presenza di enzimi proteolitici nel sangue [78], di anticorpi [79] e di alte concentrazioni di varie proteine che possono interferire con le misurazioni [80];

infine, la possibilità che i valori possono essere elevati a causa di alterazioni in sistemi diversi dal SNC per proteine espresse anche in altre regioni del corpo [75] (*Figura 3*).

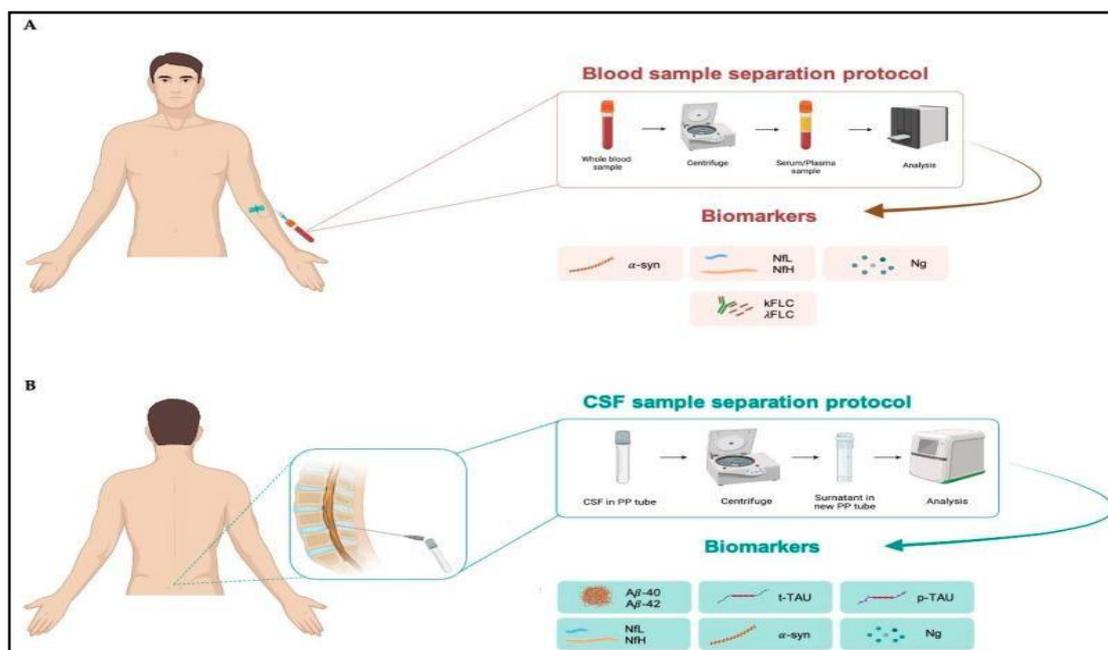


Figura 3 [81]: Sangue (A) e liquido cerebrospinale (B): protocollo di separazione dei campioni. CSF, liquido cerebrospinale; α -syn, α -sinucleina; NfL, neurofilamenti leggeri; NfH, neurofilamenti pesanti; Ng, neurogranina; κ FLC, catena leggera libera kappa; λ F, catena leggera libera lambda; A β 40, β -amiloide40; A β 42, β -amiloide 42; t-tau, tau totale; p-tau, tau fosforilata a treonina 181.

(da: Agnello L. et al., *Int J Mol Sci.* 2024; doi: 10.3390/ijms25084323)

Sono stati identificati nuovi candidati biomarcatori che riflettono diversi processi patologici associati alla FTD, oltre alle classiche proteinopatie (marcatori lisosomiali, marcatori infiammatori, acidi nucleici circolanti, marcatori sinaptici) [82], ma essi richiedono una convalida approfondita in coorti indipendenti ben caratterizzate di FTD familiare e sporadica. Vi è la necessità di identificare e convalidare biomarcatori destinati a scopi differenti (diagnosi differenziale, tipizzazione della patologia, stadi azione, prognosi, monitoraggio del trattamento) utilizzando approcci solidi che ne consentano l'integrazione nei criteri diagnostici clinici.

Si prevede che gli sviluppi tecnici degli ultimi anni (ad esempio, tecnologie ultrasensibili, grandi pannelli proteici ad alto rendimento) faciliteranno tali progressi.

La ricerca sui biomarcatori del CSF resta essenziale per chiarire l'associazione tra marcatori specifici e processi patofisiologici; tuttavia, la loro traduzione in biomarcatori ematici rappresenterebbe l'obiettivo ideale, grazie alla possibilità di effettuare misurazioni ripetute in studi longitudinali e di garantire un'ampia applicazione nella pratica clinica. L'elevata complessità ed eterogeneità della FTD scoraggia l'impiego di campioni di piccole dimensioni nelle analisi dei biomarcatori e richiede studi multicohorte collaborativi di ampio respiro, condotti su campioni completamente caratterizzati (ossia con dati clinici, genetici e patologici attentamente accertati e standardizzati). Una comprensione più completa dei fattori molecolari e dei biomarcatori che sono alla base della patofisiologia della FTD in diverse fasi della malattia ottimizzerà la diagnosi clinica e molecolare, fornendo una risorsa inestimabile per lo sviluppo e la sperimentazione di nuove terapie.

La reale sfida in questi disordini neurodegenerativi è rappresentata non solo dalla scoperta di presidi terapeutici in grado di curare, bloccare o rallentare l'evoluzione di malattia, ma anche dall'introduzione di strumenti in grado di agevolare una diagnosi precoce o predire la storia naturale di malattia (prognosi).

I principali biomarkers neurochimici della FTD sono riportati nella **Tabella 4**, mentre i loro meccanismi patogenetici sono illustrati nella **Figura 4**.

Nonostante non sia ancora disponibile un biomarcatore specifico per la FTD, la presenza di livelli non alterati dei principali biomarcatori liquorali tipici di altre patologie neurodegenerative, come l'Alzheimer, sostiene indirettamente l'ipotesi diagnostica di FTD nel contesto della diagnosi differenziale.

- ✓ **Peptidi amiloidi A-beta-42/A-beta-40** (frammenti derivati dalla proteina precursore dell'amiloide APP), la proteina tau, misurata nella sua totalità (T-tau) e nella sua forma fosforilata (P-tau). La malattia di Alzheimer è caratterizzata da livelli liquorali ridotti di A β 42 e da un rapporto A β 42/A β 40 anch'esso ridotto, che riflette l'amiloidosi cerebrale da A β (placche amiloidi), nonché da livelli elevati di P-tau e T-tau, che riflettono rispettivamente la patologia tau (grovigli neuro fibrillari) e la neurodegenerazione. Pertanto, in caso di diagnosi differenziale tra AD e FTD, livelli alterati di questi biomarcatori sono suggestivi dell'AD, mentre livelli normali supportano indirettamente una diagnosi di FTD [83].
- ✓ **Neurofilamenti (NFL)**: sono un particolare tipo di filamenti leggeri e costituiscono componenti fondamentali del citoscheletro, sia nel sistema nervoso centrale che periferico. Sono fondamentali per garantire la stabilità degli assoni (in particolare quelli mielinizzati di calibro maggiore), dei mitocondri e del contenuto citoscheletrico dei microtubuli. A livello sinaptico, contribuiscono alla struttura e alla funzione delle spine dendritiche e della neurotrasmissione glutamatergica e dopaminergica [84].

I livelli di NfL aumentano in molte malattie neurologiche, presumibilmente a causa del danno e della degenerazione assonale [85], con conseguente rilascio nel liquido cerebrospinale e, successivamente nel sangue, dove si trovano in un rapporto approssimativo di 1:40 rispetto al CSF.

Nello specifico, i NfL sono superiori ai limiti normali in tutte le categorie di FTD, ovvero bvFTD, nfvPPA e svPPA, ad eccezione di lvPPA [86].

Inoltre, l'aumento dei valori di NfL è generalmente più marcato nei pazienti con FTD rispetto ad altre malattie neurodegenerative, tra cui l'AD [87], demenza da morbo di Parkinson (PDD) e altri tipi, con utili implicazioni per la diagnosi differenziale.

Un altro aspetto importante da sottolineare è la capacità di valori elevati di NfL di distinguere tra FTD dai disturbi psichiatrici primari, un compito spesso clinicamente complesso. [88].

Sia i valori NfL nel liquido cerebrospinale che quelli nel sangue [89] mostrano utilità da un punto di vista prognostico, poiché i valori basali si correlano alla progressione dei deficit cognitivi, valutati mediante il mini-esame dello stato mentale (MMSE) e altri test clinici.

Altro importante impiego di NfL come biomarcatore, sia nella FTD che in altre malattie neurologiche, è il loro utilizzo come marcatori farmaco dinamici attraverso misurazioni ripetute nel tempo, che consentono di rilevare e quantificare la risposta a terapie farmacologiche o di altro tipo.

- ✓ **Progranulina:** è un fattore di crescita ubiquitario, importante per lo sviluppo, la proliferazione e la riparazione dei tessuti. In particolare, la progranulina è stata implicata in vari meccanismi cerebrali, tra cui la crescita dei neuriti, la risposta allo stress, l'aggregazione di TDP-43 e la funzione sinaptica.

È ridotta nel liquido cerebrospinale dei pazienti con bvFTD e svPPA (ossia quelli con patologia prevalentemente TDP-43) rispetto a quelli con nfvPPA (forme con patologia prevalentemente tau) [90].

È importante notare che i pazienti con mutazioni GRN manifestano concentrazioni ridotte di progranulina sia nel sangue sia nel liquido cerebrospinale; pertanto, questo indice potrebbe essere utilizzato per identificare i portatori di questa mutazione nel contesto clinico appropriato [91].

- ✓ **Ripetizioni dipeptidiche (Poly-GP):** l'espressione aumentata del poly-GP (poliglicina-prolina) legata all'espansione di C9orf72 è una caratteristica della maggior parte delle forme familiari di FTD [92].

Questa espansione determina la produzione di proteine aberranti (DPR anomali), rilevabili nel liquido cerebrospinale dei pazienti con una specificità del 100% [86].

In particolare, i loro livelli risultano molto elevati nei portatori sintomatici della mutazione; pertanto, rappresentano un potenziale marcatore dell'attività della malattia [75].

- ✓ **TDP-43** è una proteina altamente conservata che lega RNA/DNA nucleare ed è fondamentale per la regolazione dell'elaborazione del RNA.

Le inclusioni citoplasmatiche positive alla TDP-43 sono presenti in circa il 50% dei pazienti con FTD, principalmente nella bvFTD e nella svPPA, talvolta nella FTD-MND e raramente nella nfvPPA.

La proteina è presente nel sangue in misura molto più abbondante rispetto al liquor e, probabilmente, anche la proteina misurabile nel liquor è in larga parte di provenienza ematica, attraverso il suo passaggio tramite la barriera ematoencefalica (BBB); pertanto i livelli nel CSF non riflettono con precisione la condizione neuropatologica del SNC [93].

È da notare che sia i livelli plasmatici che di CSF di p-TDP-43 sono più elevati nei pazienti portatori della mutazione C9orf72, rispetto ad altre varianti genetiche [94].

Infine, considerando i limiti dei biomarcatori finora esaminati, sono attualmente in corso le ricerche per individuarne di più affidabili. Ad esempio, uno studio recente ha esaminato la forma plasmatica solubile del soppressore della tumorigenicità 2 (ST2); essa si lega in modo competitivo all'interleuchina 33 (IL-33) attenuandone gli effetti neuroprotettivi. Rispetto ai controlli sani, i valori di ST2 risultano più elevati nei pazienti con FTD, seguiti da quelli con AD e morbo di Parkinson [95].

| BIOMARKER | LIQUIDO BIOLOGICO | SIGNIFICATO |
|---|-------------------------------|---|
| Peptidi amiloidi A-beta-42/A-beta-40 | LCR, sangue (plasma) | Livello normale (non ridotto) riflette assenza di amiloidosi A-beta cerebrale (placche amiloidi) e quindi indirettamente avvalora diagnosi di FTD |
| T-tau (totale) | LCR, sangue (plasma) | Livello normale (non aumentato) indica assenza di neuro degenerazione (grovigli neurofibrillari in AD) e indirettamente avvalora diagnosi di FTD |
| P-tau (fosforilata) | LCR, sangue (plasma) | Livello normale (non aumentato) indica assenza di neuro degenerazione (grovigli neuro fibrillari in AD) e indirettamente avvalora diagnosi di FTD |
| NFL | Liquor, sangue (plasma/siero) | La FTD si caratterizza per livelli più elevati di NFL rispetto AD. E'utile anche come marcatore farmacodinamico per verifica risposta a terapie. |

| | | |
|---|--------------|---|
| (neurofilamenti a catena leggera) | | |
| Progranulina | LCR, plasma | I livelli di progranulina sono ridotti nelle forme di FTD dovute a mutazioni del corrispondente gene GRN. |
| Poly-GP (poliglicina-prolina) | LCR | Poli-dipeptide misurabile solo nel liquor. Livelli elevati caratterizzano tutti i pazienti con FTD (e/o SLA) |
| TDP-43 | LCR? Sangue? | I livelli, che si presentano più alti nel sangue che nel liquor, non sono alterati in modo rilevante in caso di FTD e non sono associati a particolari fenotipi |
| ST2 (soppressore della tumorigenicità 2) | plasma | Recenti studi hanno dimostrato sua competizione con IL-33 che determina riduzione della neuroprotezione. I valori più alti sono nei pazienti con FTD, seguiti da AD e morbo di Parkinson. |

Tabella 4. Biomarcatori diagnostici e prognostici nella FTD

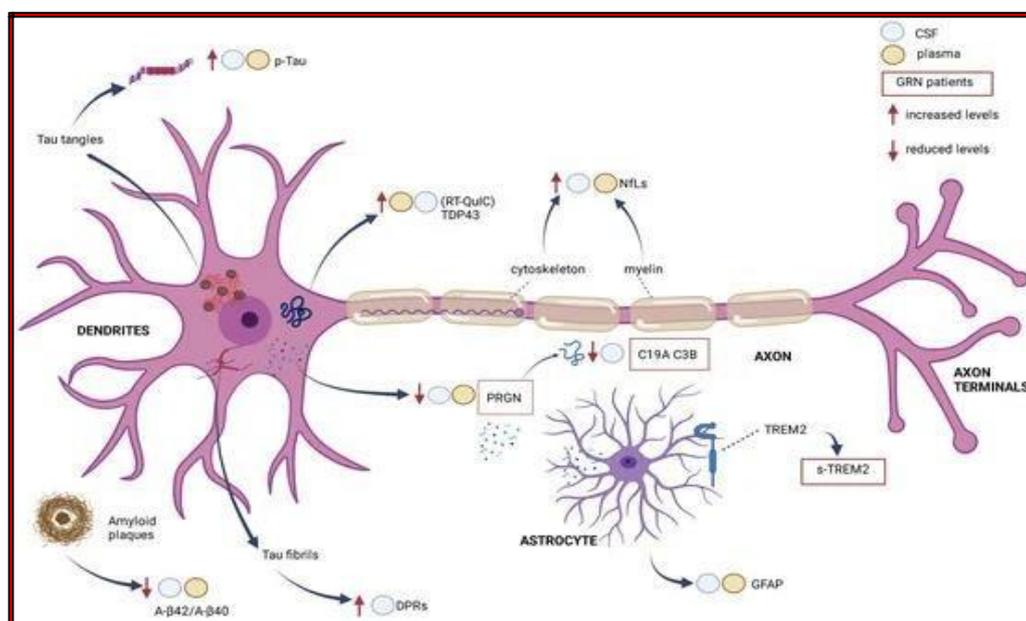


Figura 4. [96] Principali biomarcatori FTD e loro patomeccanismi CSF: liquido cerebrospinale; DPR: proteine di ripetizione dipeptidica; GFAP: proteina acida fibrillare gliale; GRN: progranulina; NFL: neurofilamenti; RT-QuIC: conversione indotta da tremore in tempo reale; s-TREM2: frazione solubile del recettore di attivazione proteica espresso sulle cellule mieloidi 2; TREM2: recettore di attivazione proteica espresso sulle cellule mieloidi 2. Da: Antonioni A. et al.: *Frontotemporal Dementia, Where Do We Stand? A Narrative Review Int J Mol Sci.* 2023 Jul; 24(14): 11732. doi: 10.3390/ijms241411732).

STRUMENTI DIAGNOSTICI EMERGENTI PER BIOMARCATORI di FLUIDO: LAB-ON-CHIP

Al fine di trasformare l'attuale metodo diagnostico di laboratorio in una metodologia di routine, in grado di fornire una valutazione precisa e accurata del biomarcatore di fluido (CSF e plasma/siero), è in fase di sviluppo un nuovo approccio alla diagnosi e alla valutazione della progressione clinica nella FTD. Questo approccio si basa su un modello multimodale di biomarcatori di fluido, avvalendosi di nuovi dispositivi Lab-on-Chip per la rilevazione immunometrica e molecolare di specifici analiti, tra cui TDP-43.

Un Lab-on-chip è un dispositivo miniaturizzato che rappresenta una soluzione alternativa per condurre analisi biologiche e biochimiche su più campioni in un'unica piattaforma, comportando una riduzione dei costi, un aumento della velocità e sensibilità, nonché una maggiore accuratezza diagnostica.

Il termine **Lab-On-Chip (LOC)** indica un dispositivo che integra funzioni multiple di laboratorio in un singolo chip, con dimensioni comprese tra pochi millimetri e qualche centimetro quadrato, capace di trattare volumi di fluidi estremamente piccoli, nell'ordine dei picolitri.

I dispositivi lab-on-chip sono un sottogruppo dei dispositivi MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) e spesso indicati anche come Micro Total Analysis Systems (μ TAS). Le tecnologie lab-on-chip stanno diventando uno strumento diagnostico molto utile per i medici poiché possono

essere significativamente più veloci, portabili, facili da utilizzare e in grado di richiedere volumi inferiori di campionamento, rispetto alle tecnologie attuali, per rilevare eventuali patologie. L'obiettivo è miniaturizzare, in un singolo chip realizzato con vari materiali (silicio, grafene, termopolimeri), tutti i test necessari per l'analisi di una malattia che normalmente dovrebbe essere eseguita in un laboratorio di biochimica su vasta scala [97] (*Figura 5*).

In particolare, attraverso questa classe di dispositivi, in continua evoluzione e ottimizzazione, potrebbero essere implementati moltissimi test appartenenti alle più disparate discipline scientifiche (biochimica, biologia molecolare, microbiologia, chimica farmaceutica, chimica analitica, ecc.) come:

real time PCR, immunoassay, dielettroforesi, estrazione e sequenziamento di DNA e RNA, genotipizzazione, manipolazione genica, analisi di cellule singole e della motilità cellulare, analisi del sangue, studio di farmaci, approcci d'ingegneria tissutale, colture 3D, studio delle interazioni cellulari, studi di biologia sintetica, analisi di qualità su matrici ambientali e/o alimentari e molto altro [98] (*Figura 6*).

Oggi, tuttavia, l'applicazione dei LOC è ancora limitata e in fase di sviluppo. Si prevede che la ricerca nei sistemi LOC possa espandersi ulteriormente grazie alla progressiva miniaturizzazione delle componenti per il trattamento dei fluidi, ottenuta mediante l'impiego della **nanotecnologia**.

Nano-canali, labirinti di DNA, rilevamento delle singole cellule e nano-sensori potrebbero generare nuove tipologie di interazioni con le cellule e le grandi molecole

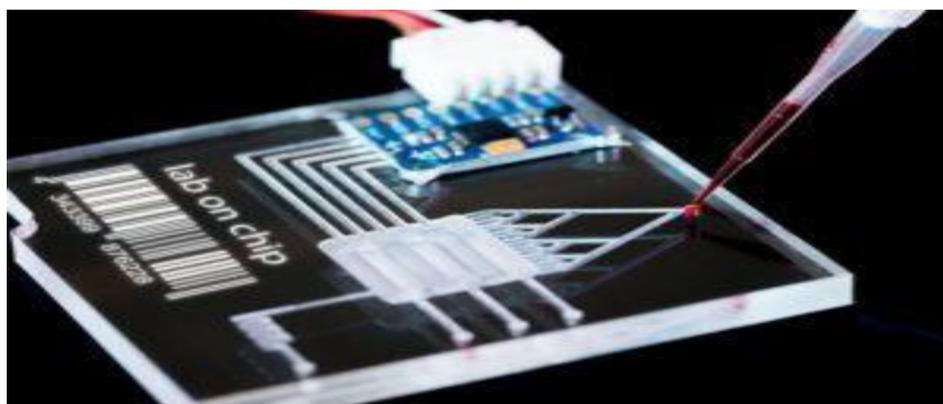


Figura 5: Esempio di dispositivo lab-on-chip dotato di microtecnica elettronica per analisi automatizzate di campioni di diversa natura [97]. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2015.04.003>.

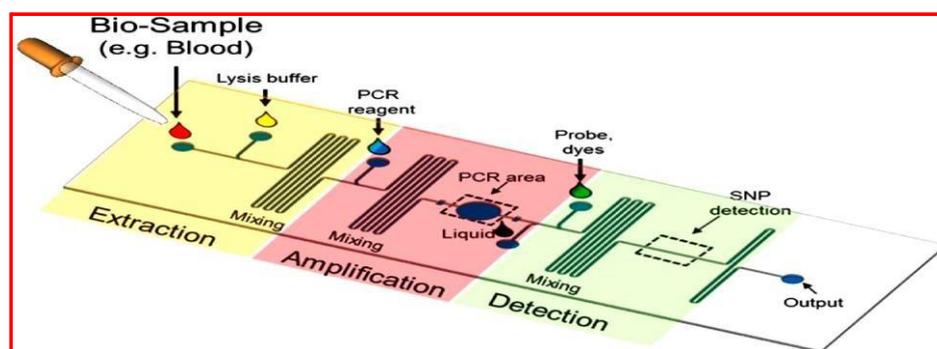


Figura 6: alcuni dei principali test molecolari e cellulari conducibili mediante il lab-on-chip [98 doi.org/10.1039/d0ma00704h].

APPROCCI TERAPEUTICI

Allo stato attuale per la demenza frontotemporale (FTD) non esistono terapie mirate in grado di modificare il decorso della malattia.

L'approccio terapeutico è soprattutto di tipo medico-farmacologico, con l'utilizzo di alcuni farmaci finalizzati principalmente al controllo dei sintomi più ingravescenti.

In particolare si cerca di migliorare principalmente i sintomi: agitazione psicomotoria, irritabilità, comportamenti compulsivi, disinibizione mentale e sociale, disturbi del linguaggio.

I farmaci maggiormente utilizzati sono:

- Antidepressivi, in particolare i triciclici e gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), utili per trattare il disturbo depressivo dell'umore ma anche per contenere i disturbi del comportamento di tipo ossessivo-compulsivo e la perdita dei freni inibitori;
- Antipsicotici (aloperidolo, risperidone, olanzapina, quetiapina, ecc.) impiegati per trattare i gravi disturbi del comportamento e della personalità;

Tuttavia, al momento, le terapie fisiche, occupazionali e logopediche, insieme con un'adeguata educazione degli operatori sanitari, al miglioramento dell'ambiente e al supporto fornito dai servizi sanitari e dalle associazioni dedicate, rappresentano la pietra angolare nella gestione del paziente. Sono attualmente in corso numerosi studi farmacologici, principalmente nel campo della FTD familiare con mutazioni autosomiche dominanti, ma anche alcuni per forme sporadiche.

Ad esempio, nei pazienti con FTD tau-correlata, un'alternativa terapeutica è rappresentata dall'immunizzazione passiva con **anticorpi monoclonali anti-tau**, al fine di contrastare la diffusione simil-prionica di questa proteina [99].

Inoltre, sono in corso studi sperimentali su **anticorpi monoclonali diretti contro la sortilina**, una proteina coinvolta nella degradazione della progranulina in pazienti con mutazioni che ne causano un deficit [100].

Altre terapie innovative di modifica genetica si basano sull'impiego di **oligonucleotidi antisense** per contrastare l'eccessiva espressione di RNA nei pazienti con la mutazione C9orf72 [101].

Inoltre, **le tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS)** sono sempre più diffuse e promettenti non solo dal punto di vista diagnostico ma anche da quello terapeutico [102].

Negli ultimi anni, è stata data molta enfasi alla neuroinfiammazione alla base della patofisiologia della FTD.

Infatti, la neuroinfiammazione può alterare la trasmissione sinaptica, contribuendo alla progressione della neurodegenerazione, come ampiamente documentato nei modelli animali e negli studi sui pazienti [103].

Recentemente, uno studio pilota ha mostrato effetti benefici in un campione di pazienti con FTD trattati con **palmitoiletanolamide (PEA)**, un mediatore lipidico endogeno noto per esercitare un effetto modulatore sui processi neuroinfiammatori presenti durante il processo neurodegenerativo [104].

CONCLUSIONI

La demenza frontotemporale (FTD) è considerata una delle principali cause di demenza a esordio precoce in tutto il mondo e, indipendentemente dall'età, è la terza demenza più comune dopo l'AD e la demenza a corpi di Lewy.

Colpisce principalmente la corteccia cerebrale dei lobi frontali e temporali ed è clinicamente caratterizzata da uno spettro di alterazioni progressive negli aspetti sociali, comportamentali, linguistici, psichiatrici e motori.

Secondo l'ultimo criterio, la FTD è classificata in FTD variante comportamentale e afasia progressiva primaria che, a sua volta include la variante semantica, la variante non fluente e la variante logopenica.

L'esordio della malattia avviene generalmente intorno ai cinquanta anni.

Tuttavia, la FTD è caratterizzata da un alto tasso di diagnosi errata, soprattutto in giovane età, perché i sintomi possono sovrapporsi a disturbi psichiatrici, come la schizofrenia.

Inoltre, il 30- 50% sono su base familiare, con diverse mutazioni genetiche identificate. I meccanismi patologici alla base della FTD sono molto eterogenei, con le proteinopatie TDP-43, seguite dalle tauopatie, che rappresentano le cause più comuni di FTD familiare.

Nonostante i significativi progressi nella comprensione dei meccanismi patologici alla base della FTD, la sua diagnosi è ancora difficile e si basa su criteri clinici e neuroradiologici.

I biomarcatori principali dell'AD fanno parte del percorso diagnostico per escludere l'AD. La diagnosi definitiva si basa sull'identificazione di mutazioni patogenetiche o prove istopatologiche di degenerazione lobare frontotemporale. Ancora oggi non è disponibile alcun biomarcatore specifico per la FTD; tuttavia la ricerca attuale mostra risultati interessanti per alcuni biomarcatori.

Ad esempio i NfL sono emersi come un indicatore affidabile della gravità della malattia. Inoltre, alcuni autori hanno dimostrato che gli NfL sono significativamente aumentati nei pazienti con FTD rispetto ad altri disturbi neurodegenerativi come AD e PD, aprendo la possibilità di utilizzarli per la diagnosi differenziale.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per stabilire il cut-off decisionale.

In questo lavoro sono stati esaminati i progressi nel campo della genetica, valutandoli in relazione sia alle manifestazioni cliniche sia ai risultati istopatologici.

Sono stati esplorati gli attuali criteri diagnostici, con particolare riguardo ai biomarcatori su fluidi biologici (liquido cerebrospinale e plasma/siero).

La diagnosi è difficile, soprattutto nelle fasi iniziali, a causa dell'assenza di segni e sintomi clinici specifici. In questo contesto, la medicina di laboratorio potrebbe supportare i medici nel rilevare e differenziare le malattie neurodegenerative.

In effetti, i biomarcatori potrebbero indicare i meccanismi patofisiologici alla base della FTD e, a tal riguardo, sono in corso intensi sforzi per sviluppare un nuovo approccio alla diagnosi e alla valutazione della progressione clinica nella FTD, attraverso un modello multimodale di biomarcatori di fluido, avvalendosi di nuovi dispositivi, Lab-on-Chip, per la rilevazione immunometrica e molecolare di specifici analiti, tra cui TDP43. Questo, al fine di trasformare l'attuale metodo diagnostico di laboratorio in una metodologia di routine in grado di fornire una valutazione precisa e accurata del biomarcatore.

Un Lab-on-chip è un dispositivo miniaturizzato che offre la soluzione per condurre analisi biologiche e biochimiche su più campioni in un'unica piattaforma, comportando una riduzione dei costi, un aumento della velocità, della sensibilità e dell'accuratezza diagnostica.

L'auspicio è che tali nuove metodiche possano fornire alla scienza medica e alla ricerca una panoramica delle attuali evidenze su quest'argomento, complesso da un punto di vista clinico, diagnostico e terapeutico, offrendo spunti per future ricerche cruciali in questo campo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Olney, N.T.; Spina, S.; Miller, B.L. Frontotemporal Dementia. *Neurol. Clin.* 2017, 35, 339–374.
- [2] Mesulam, M.M.; Wieneke, C.; Thompson, C.; Rogalski, E.; Weintraub, S. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain* 2012, 135 Pt 5, 1537–1553.
- [3] Brun A. Identification and Characterization of Frontal Lobe Degeneration: Historical perspective on the development of FTD. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2007;21:S3–S4. doi: 10.1097/WAD.0b013e31815bf511.
- [4] Logroscino, G.; Piccininni, M.; Graff, C.; Hardiman, O.; Ludolph, A.C.; Moreno, F.; Otto, M.; Remes, A.M.; Rowe, J.B.; Seelaar, H.; et al. Incidence of Syndromes Associated with Frontotemporal Lobar Degeneration in 9 European Countries. *JAMA Neurol.* 2023, 80, 279–286.
- [5] Logroscino G., Piccininni M, Binetti G., Zecca C., et al. Incidence of frontotemporal lobar degeneration in Italy: the Salento-Brescia Registry study. *Neurology* 2019;92: e2355-e2363. Doi: 10.1212/WNL.0000000000007498.
- [6] Young J.J., Lavakumar M., Tampi D., Balachandran S., Tampi R.R. Frontotemporal dementia: Latest evidence and clinical implications. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2018;8:33–48. doi: 10.1177/2045125317739818.
- [7] Arvanitakis Z. Update on frontotemporal dementia. *Neurologist.* 2010;16:16–22. doi: 10.1097/NRL.0b013e3181b1d5c6.
- [8] Onyike, C.U.; Diehl-Schmid, J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int. Rev. Psychiatry* 2013, 25, 130–137.
- [9] Sosa-Ortiz, A.L.; Acosta-Castillo, I.; Prince, M.J. Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease. *Arch. Med. Res.* 2012, 43, 600–608.

- [10] Coyle-Gilchrist, I.T.; Dick, K.M.; Patterson, K.; Vázquez Rodríguez, P.; Wehmann, E.; Wilcox, A.; Lansdall, C.J.; Dawson, K.E.; Wiggins, J.; Mead, S.; et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 2016, 86, 1736–1743.
- [11] Neumann, M.; Kwong, L.K.; Truax, A.C.; Vanmassenhove, B.; Kretzschmar, H.A.; Van Deerlin, V.M.; Clark, C.M.; Grossman, M.; Miller, B.L.; Trojanowski, J.Q.; et al. TDP-43-Positive White Matter Pathology in Frontotemporal Lobar Degeneration With Ubiquitin-Positive Inclusions. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007, 66, 177–183.
- [12] Erkinen, M.G.; Kim, M.O.; Geschwind, M.D. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018, 10, a033118. Doi:10.1101/cshperspect.a033118.
- [13] Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR: Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol* 2011, 10:162–172. doi:10.1016/S1474-4422(10)70299-4.
- [14] Lillo P, Garcin B, Hornberger M, Bak TH, Hodges JR: Neurobehavioral features in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2010, 67:826–830.
- [15] Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, et al: Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011, 134:2456–2477.
- [16] Younes K, Borghesani V, Montembeault M, Spina S, Mandelli ML, Welch AE, Weis E, Callahan P, Elahi FM, Hua AY. Right temporal degeneration and socioemotional semantics: semantic behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain* 2022; 145(11), 4080-4096.
- [17] Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M.: Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76(11),1006-1014 doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6
- [18] Aiba I, Hayashi Y, Shimohata T, Yoshida M, Saito Y, Wakabayashi K, Komori T, Hasegawa M, Ikeuchi T, Tokumaru AM. Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. *Brain* 2023; Communications, 5(6), fcad296.
- [19] Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, McLaughlin P, Snowden J, Mioshi E, Roberts-South A, Benatar M, Hortobágyi T. Amyotrophic lateral sclerosis–frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2017; 18(3-4), 153-174.
- [20] Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H: Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004, 17:265–268.
- [21] van Langenhove T, van der Zee J, van Broeckhoven C: The molecular basis of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum. *Ann Med* 2012, 44:817–828
- [22] The Lund and Manchester Groups: Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57:416–418.
- [23] Rohrer JD, Lashley T, Schott JM, Warren JE, Mead S, Isaacs AM, Beck J, Hardy J, de Silva R, Warrington E, et al: Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 2011,134:2565–2581.

- [24] Grossman M: Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol* 2010, 6:88–97.
- [25] Irwin DJ, McMillan CT, Toledo JB, Arnold SE, Shaw LM, Wang LS, Van Deerlin V, Lee VM, Trojanowski JQ, Grossman M: Comparison of cerebrospinal fluid levels of tau and Abeta 1-42 in Alzheimer disease and frontotemporal degeneration using 2 analytical platforms. *Arch Neurol* 2012, 69:1018–1025.
- [26] Verwey NA, Kester MI, van der Flier WM, Veerhuis R, Berkhof H, Twaalfhoven H, Blankenstein MA, Scheltens AP, Pijnenburg YA: Additional value of CSF amyloid-beta 40 levels in the differentiation between FTLD and control subjects. *J Alzheimers Dis* 2010, 20:445–452.
- [27] Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, Richardson AM, Gerhard A, Neary D, Mann DM: The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain* 2011, 134:2478–2492.
- [28] Mackenzie IR, Foti D, Woulfe J, Hurwitz TA: Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions. *Brain* 2008, 131:1282–1293.
- [29] Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, Mackenzie IR, Neumann M, Mann DM, Dickson DW: Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol* 2011, 122:137–153.
- [30] Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dronkers NF, Marcone A, Perani D, Garibotto V, Cappa SF, Miller BL: The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology* 2008, 71:1227–1234.
- [31] Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, Pike K, Savage G, Cowie TF, Dickinson KL, Maruff P, Darby D, et al: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007, 68:1718–1725.
- [32] Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Leger GC, Rademaker A, Weintraub S, Bigio EH: Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2008, 63:709–719.
- [33] Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, Ogar JM, Racine CA, Mormino EC, O'Neil JP, Lal RA, Dronkers NF, Miller BL, et al: Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2008, 64:388–401.
- [34] Phukan J, Pender NP, Hardiman O: Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2007, 6:994–1003.
- [35] Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE: Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005, 65:586–590.
- [36] Rogers Brian S. & Lippa Carol F. A Clinical Approach to Early-Onset Inheritable Dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*® Volume 27, Issue 3, May 2012, Pages 154-161. <https://doi.org/10.1177/1533317512444000>.
- [37] Brun, A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1987, 6, 193–208.
- [38] Jones, D.T.; Knopman, D.S.; Graff-Radford, J.; Syrjanen, J.A.; Senjem, M.L.; Schwarz, C.G.; Dheel, C.; Wszolek, Z.; Rademakers, R.; Kantarci, K.; et al. In vivo 18F-AV-1451 tau PET signal in MAPT mutation carriers varies by expected tau isoforms. *Neurology* 2018, 90, e947–e954.
- [39] Kurtishi, A.; Rosen, B.; Patil, K.S.; Alves, G.W.; Møller, S.G. Cellular Proteostasis in Neurodegeneration. *Mol. Neurobiol.* 2019, 56, 3676–3689.

- [40]Beckers, J.; Tharkeshwar, A.K.; Van Damme, P. C9orf72 ALS-FTD: Recent evidence for dysregulation of the autophagy-lysosome pathway at multiple levels. *Autophagy* 2021, 17, 3306–3322.
- [41]Lines, G.; Casey, J.M.; Preza, E.; Wray, S. Modelling frontotemporal dementia using patient-derived induced pluripotent stem cells. *Mol. Cell. Neurosci.* 2020, 109, 103553.
- [42]Gao, J.; Wang, L.; Yan, T.; Perry, G.; Wang, X. TDP-43 proteinopathy and mitochondrial abnormalities in neurodegeneration. *Mol. Cell. Neurosci.* 2019, 100, 103396.
- [43]Houghton, O.H.; Mizielińska, S.; Gomez-Suaga, P. The Interplay Between Autophagy and RNA Homeostasis: Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022, 10, 838402.
- [44]Gomez-Suaga, P.; Mórotz, G.M.; Markovinovic, A.; Martín-Guerrero, S.M.; Preza, E.; Arias, N.; Mayl, K.; Aabdien, A.; Gesheva, V. Nishimura, A.; et al. Disruption of ER-mitochondria tethering and signalling in C9orf72-associated amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Aging Cell* 2022, 21, e13549.
- [45]Neumann, M.; MacKenzie, I.R.A. Review: Neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2019, 45, 19–40.
- [46]Perry, D.C.; Brown, J.A.; Possin, K.L.; Datta, S.; Trujillo, A.; Radke, A.; Karydas, A.; Kornak, J.; Sias, A.C.; Rabinovici, G.D.; et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain* 2017, 140, 3329–3345.
- [47]Seeley W.W., Crawford R., Rascofsky K., Kramer J.H., Weiner M., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L. Frontal Paralimbic Network Atrophy in Very Mild Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Arch. Neurol.* 2008;65:249–255. doi: 10.1001/archneurol.2007.38.
- [48]Tan, R.H.; Wong, S.; Kril, J.J.; Piguet, O.; Hornberger, M.; Hodges, J.R.; Halliday, G.M. Beyond the temporal pole: Limbic memory circuit in the semantic variant of primary progressive aphasia. *Brain* 2014, 137 Pt 7, 2065–2076.
- [49]Gelpi, E.; van der Zee, J.; Turon Estrada, A.; Van Broeckhoven, C.; Sanchez-Valle, R. TARDBP mutation p.Ile383Val associated with semantic dementia and complex proteinopathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2014, 40, 225–230.
- [50]Josephs KA, Whitwell JL, Duffy JR, Vanvoorst WA, Strand EA, Hu WT, Boeve BF, Graff-Radford NR, Parisi JE, Knopman DS, et al: Progressive aphasia secondary to Alzheimer disease vs FTLD pathology. *Neurology* 2008, 70:25–34
- [51]Ulugut Erkoyun, H.; Groot, C.; Heilbron, R.; Nelissen, A.; van Rossum, J.; Jutten, R.; Koene, T.; van der Flier, W.M.; Wattjes, M.P.; Scheltens, P.; et al. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2020, 143, 2831–2843.
- [52]Rogers Brian S. & Lipka Carol F.. A Clinical Approach to Early-Onset Inheritable Dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*® Volume 27, Issue 3, May 2012, Pages 154–161. <https://doi.org/10.1177/1533317512444000>
- [53] Grossman M, Seeley WW, Boxer AL, et al. Frontotemporal lobar degeneration. *Nat Rev Dis Primers.* 2023 Aug 10; 9(1): 40.

- [54] Hulya Ulugut, Yolande A. L. Pijnenburg. Frontotemporal dementia: Past, present, and future First published: 28 June Alzheimer e demenza Volume 19, Issue 11 p. 5253-5263/ / 2023 <https://doi.org/10.1002/alz.13363>
- [55] Fenoglio, C.; Scarpini, E.; Serpente, M.; Galimberti, D. Role of Genetics and Epigenetics in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *J. Alzheimer's Dis.* 2018, 62, 913–932.
- [56] Borroni, B.; Bonvicini, C.; Galimberti, D.; Tremolizzo, L.; Papetti, A.; Archetti, S.; Turla, M.; Alberici, A.; Agosti, C.; Premi, E.; et al. Founder effect and estimation of the age of the Progranulin Thr272fs mutation in 14 Italian pedigrees with frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiol. Aging* 2011, 32, 555.e1–555.e8.
- [57] Barandiaran, M.; Estanga, A.; Moreno, F.; Indakoetxea, B.; Alzualde, A.; Balluerka, N.; Martí Massó, J.F.; López de Munain, A. Neuropsychological Features of Asymptomatic c.709-1G>A Progranulin Mutation Carriers. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2012, 18, 1086–1090.
- [58] Floris, G.; Borghero, G.; Cannas, A.; Di Stefano, F.; Murru, M.R.; Corongiu, D.; Cuccu, S.; Tranquilli, S.; Cherchi, M.V.; Serra, A.; et al. Clinical phenotypes and radiological findings in frontotemporal dementia related to TARDBP mutations. *J. Neurol.* 2015, 262, 375–384.
- [59] Greaves, C.V.; Rohrer, J.D. An update on genetic frontotemporal dementia. *J. Neurol.* 2019, 266, 2075–2086.
- [60] Snowden, J.S.; Adams, J.; Harris, J.; Thompson, J.C.; Rollinson, S.; Richardson, A.; Jones, M.; Neary, D.; Mann, D.M.; Pickering-Brown, S. Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 2015, 16, 497–505.
- [61] Convery R, Mead S, Rohrer JD. Review: Clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019 Feb; 45(1): 6-18.
- [62] Paushter, D.H.; Du, H.; Feng, T.; Hu, F. The lysosomal function of progranulin, a guardian against neurodegeneration. *Acta Neuropathol.* 2018, 136, 1–17.
- [63] Yu, C.-E.; Bird, T.D.; Bekris, L.M.; Montine, T.J.; Leverenz, J.B.; Steinbart, E.; Galloway, N.M.; Feldman, H.; Woltjer, R.; Miller, C.A.; et al. The Spectrum of Mutations in Progranulin: A collaborative study screening 545 cases of neurodegeneration. *Arch. Neurol.* 2010, 67, 161–170.
- [64] Boland, S.; Swarup, S.; Ambaw, Y.A.; Malia, P.C.; Richards, R.C.; Fischer, A.W.; Singh, S.; Aggarwal, G.; Spina, S.; Nana, A.L.; et al. Deficiency of the frontotemporal dementia gene GRN results in gangliosidosis. *Nat. Commun.* 2022, 13, 5924.
- [65] Bright, F.; Werry, E.L.; Dobson-Stone, C.; Piguet, O.; Ittner, L.M.; Halliday, G.M.; Hodges, J.R.; Kiernan, M.C.; Loy, C.T.; Kassiou, M.; et al. Neuroinflammation in frontotemporal dementia. *Nat. Rev. Neurol.* 2019, 15, 540–555.
- [66] Wang, Y.; Mandelkow, E. Tau in physiology and pathology. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016, 17, 22–35.
- [67] Lines, G.; Casey, J.M.; Preza, E.; Wray, S. Modelling frontotemporal dementia using patient-derived induced pluripotent stem cells. *Mol. Cell. Neurosci.* 2020, 109, 103553.
- [68] Rovelet-Lecrux, A.; Hannequin, D.; Guillin, O.; Legallic, S.; Jurici, S.; Wallon, D.; Frebourg, T.; Campion, D. Frontotemporal Dementia Phenotype Associated with MAPT Gene Duplication. *J. Alzheimer's Dis.* 2010, 21, 897–902.

- [69] Benussi, A.; Epadovani, A.; Eborroni, B. Phenotypic Heterogeneity of Monogenic Frontotemporal Dementia. *Front. Aging Neurosci.* 2015, 7, 171.
- [70] Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet.* 2004 Apr; 36(4): 377-381.
- [71] Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *NatGenet.* 2005 Aug; 37(8): 806-808.
- [72] Rubino E, Rainero I, Chiò A, et al. SQSTM1 mutations in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2012 Oct 9; 79(15): 1556-1562.
- [73] Han-Xiang Deng et al., Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia *Nature* 2011 Aug 21;477(7363):211-5. doi: 10.1038/nature10353.
- [74] Frisoni GB, Festari C, Massa F et al. European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders *Lancet Neurol* 2024; 23: 302-312.
- [75] Zetterberg H., Van Swieten J.C., Boxer A.L., Rohrer J.D. Review: Fluid biomarkers for frontotemporal dementias. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2019;45:81–87. doi: 10.1111/nan.12530.
- [76] Doroszkiewicz J., Groblewska M., Mroczko B. Molecular Biomarkers and Their Implications for the Early Diagnosis of Selected Neurodegenerative Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:4610. doi: 10.3390/ijms23094610.
- [77] Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer’s disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol.* 2022 Jan; 21(1): 66-77.
- [78] Yoshimura T.; Fujita K.; Kawakami S.; Takeda K.; Chan S.; Beligere G.; Dowell B. Stability of Pro-Gastrin-Releasing Peptide in Serum versus Plasma. *Tumor Biol.* 2008, 29, 224–230.
- [79] Bolstad N.; Warren D.J.; Nustad K. Heterophilic antibody interference in immunometric assays. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 27, 647– 661.
- [80] Apweiler R.; Aslanidis C.; Deufel T.; Gerstner A.; Hansen J.; Hochstrasser D.; Kellner R.; Kubicek M.; Lottspeich F.; Maser E.; et al. Approaching clinical proteomics: Current state and future fields of application in fluid proteomics. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009, 47, 724–744.
- [81] Agnello L, Gambino CM, Ciaccio AM, Masucci A, Vassallo R, Tamburello M, Scazzone C, Lo Sasso B, Ciaccio M. Biomarcatori molecolari delle malattie neurodegenerative: una guida pratica al loro uso e alla loro interpretazione appropriati nella pratica clinica. *Int J Mol Sci.* 2024 13 aprile;25(8):4323. doi: 10.3390/ijms25084323.
- [82] Foiani M. S. et al. Alla ricerca di nuovi biomarcatori del liquido cerebrospinale della patologia tau nella demenza frontotemporale: una ricerca sfuggente, *J Neurol Neurosurg Psichiatria.* Luglio 2019;90(7):740-746. doi:10.1136/jnnp-2018-319266.
- [83] Skillbäck T, Farahmand BY, Rosén C, et al. Cerebrospinal fluid tau and amyloid- β 1-42 in patients with dementia. *Brain.* 2015 Sep; 138(Pt 9):2716-2731.
- [84] Yuan, A.; Veeranna; Sershen, H.; Basavarajappa, B.S.; Smiley, J.F.; Hashim, A.; Bleiwas, C.; Berg, M.; Guifoyle, D.N.; Subbanna, S.; et al. Neurofilament light interaction with GluN1 modulates neurotransmission and schizophrenia-associated behaviors. *Transl. Psychiatry* 2018, 8, 167.

- [85]Khalil, M.; Teunissen, C.E.; Otto, M.; Piehl, F.; Sormani, M.P.; Gattringer, T.; Barro, C.; Kappos, L.; Comabella, M.; Fazekas, F.; et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2018, 14, 577–589.
- [86]Meeter, L.H.H.; Gendron, T.F.; Sias, A.C.; Jiskoot, L.C.; Russo, S.P.; Donker Kaat, L.; Pappa, J.M.; Panman, J.L.; van der Ende, E.L.; Dopper, E.G.; et al. Poly(GP), neurofilament and grey matter deficits in C9orf72 expansion carriers. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2018,5, 583–597.
- [87]De Jong D., Jansen R.W., Pijnenburg Y.A., van Geel W.J., Borm G.F., Kremer H.P., Verbeek M.M. CSF neurofilament proteins in the differential diagnosis of dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007; 78:936–938. doi: 10.1136/jnnp.2006.107326.
- [88] Ducharme S., Dols A., Laforce R., Devenney E., Kumfor F., van den Stock J., Dallaire-Thérroux C., Seelaar H., Gossink F., Vijverberg E., et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain.* 2020; 143:1632–1650. doi: 10.1093/brain/awaa018. Erratum in *Brain* 2020, 143, e62.
- [89] Benussi A., Karikari T.K., Ashton N., Gazzina S., Premi E., Benussi L., Ghidoni R., Rodriguez J.L., Emeršič A., Simrén J., et al. Diagnostic and prognostic value of serum NfL and p-Tau181in frontotemporal lobar degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020; 91:960–967. doi: 10.1136/jnnp-2020-323487.
- [90]Körtvelyessy, P.; Heinze, H.J.; Prudlo, J.; Bittner, D. CSF Biomarkers of Neurodegeneration in Progressive Non-fluent Aphasiaand Other Forms of Frontotemporal Dementia: Clues for Pathomechanisms? *Front. Neurol.* 2018, 9, 504 .
- [91]Wilke, C.; Gillardon, F.; Deuschle, C.; Dubois, E.; Hobert, M.A.; Müller vom Hagen, J.; Krüger, S.; Biskup, S.; Blauwendraat, C.;Hruscha, M.; et al. Serum Levels of Progranulin Do Not Reflect Cerebrospinal Fluid Levels in Neurodegenerative Disease. *Curr.Alzheimer Res.* 2016, 13, 654–662.
- [92]Balendra, R.; Isaacs, A.M. C9orf72-mediated ALS and FTD: Multiple pathways to disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2018, 14, 544–558.
- [93]Feneberg, E.; Steinacker, P.; Lehnert, S.; Schneider, A.; Walther, P.; Thal, D.R.; Linsenmeier, M.; Ludolph, A.C.; Otto, M. Limitedrole of free TDP-43 as a diagnostic tool in neurodegenerative diseases. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 2014, 15, 351–356.
- [94]Suárez-Calvet, M.; Kleinberger, G.; Araque Caballero, M.; Brendel, M.; Rominger, A.; Alcolea, D.; Fortea, J.; Lleó, A.; Blesa, R.; Gispert, J.D.; et al. sTREM 2 cerebrospinal fluid levels are a potential biomarker for microglia activity in early-stage Alzheimer’sdisease and associate with neuronal injury markers. *EMBO Mol. Med.* 2016, 8, 466–476.
- [95]Tan Y.J.; Siow I.; Saffari S.E.; Ting S.K.S.; Li Z.; Kandiah N.; Tan L.C.S.; Tan E.K.; Ng A.S.L. Plasma Soluble ST2 Levels AreHigher in Neurodegenerative Disorders and Associated with Poorer Cognition. *J. Alzheimer’s Dis.* 2023, 92, 573–580.
- [96]Antonioni A., Emanuela Maria Raho, Piervito Lopriore, Antonia Pia Pace, Raffaella Rita Latino Frontotemporal Dementia, Where Do We Stand? A Narrative Review *Int J Mol Sci.* 2023 Jul; 24(14): 11732.Published online 2023 Jul21. doi: 10.3390/ijms241411732.
- [97]Viswanathan Sowmya , Narayanan Tharangattu N. et al., Biosensori ad effetto di

- campo grafene-proteina: rilevamento del glucosio, *Materialstoday*, Vol. 18, N. 9, Nov. 2015, Pagine 513-522. <https://doi.org/10.1016/j.matmod.2015.04.003>.
- [98] Rogolino A. & Savio G. Tendenze nella microfluidica, nei micro reattori e nei materiali catalitici prodotti in modo additivo. *Material Advances* n. 3, 2021. Doi: [org/10.1039/d0ma00704h](https://doi.org/10.1039/d0ma00704h).
- [99] Liu W., Zhao L., Blackman B., Parmar M., Wong M.Y., Woo T., Yu F., Chiuchiolo M.J., Sondhi D., Kaminsky S.M., et al. Vectored Intracerebral Immunization with the Anti-Tau Monoclonal Antibody PHF1 Markedly Reduces Tau Pathology in Mutant Tau Transgenic Mice. *J. Neurosci.* 2016;36:12425–12435. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2016-16.2016](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2016-16.2016). Erratum in *J. Neurosci.* 2017, 37, 3734.
- [100] Rhinn H., Tatton N., McCaughey S., Kurnellas M., Rosenthal A. Progranulin as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. *Trends Pharmacol. Sci.* 2022; 43:641–652. doi: [10.1016/j.tips.2021.11.015](https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.11.015).
- [101] Tran H., Moazami M.P., Yang H., McKenna-Yasek D., Douthwright C.L., Pinto C., Metterville J., Shin M., Sanil N., Dooley C., et al. Suppression of mutant C9orf72 expression by a potent mixed backbone antisense oligonucleotide. *Nat. Med.* 2022; 28:117–124. doi: [10.1038/s41591-021-01557-6](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01557-6).
- [102] Antczak J., Kowalska K., Klimkowicz-Mrowiec A., Wach B., Kasprzyk K., Banach M., Rzeźnicka-Brzegowy K., Kubica J., Słowik A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of cognitive impairment in frontotemporal dementia: An open-label pilot study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018; 14:749–755. doi: [10.2147/NDT.S153213](https://doi.org/10.2147/NDT.S153213).
- [103] Assogna M., Di Lorenzo F., Martorana A., Koch G. Synaptic Effects of Palmitoylethanolamide in Neurodegenerative Disorders. *Biomolecules.* 2022; 12:1161. doi: [10.3390/biom12081161](https://doi.org/10.3390/biom12081161).
- [104] Assogna M., Casula E.P., Borghi I., Bonni S., Samà D., Motta C., Di Lorenzo F., D'acunto A., Porraini F., Minei M., et al. Effects of Palmitoylethanolamide Combined with Luteoline on Frontal Lobe Functions, High Frequency Oscillations, and GABAergic Transmission in Patients with Frontotemporal Dementia. *J. Alzheimer's Dis.* 2020; 76:1297–1308. doi: [10.3233/JAD-200426](https://doi.org/10.3233/JAD-200426).