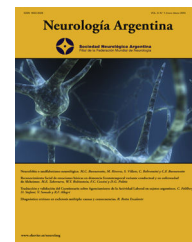




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

TDP-43 y su incidencia en demencias degenerativas



Jorge Alberto Ure

MD PhD, Facultad de Medicina, UBA, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de mayo de 2020

Aceptado el 16 de julio de 2020

On-line el 26 de octubre de 2020

Palabras clave:

Proteína TDP-43

ARN mensajero

Ubiquitinación

Demencias frontotemporales

Esclerosis hipocampal

R E S U M E N

Introducción: TDP-43 es una proteína nuclear crítica para la supervivencia de las células nerviosas. En algunas proteinopatías aparecen formas patológicas con inclusiones citoplasmáticas vinculadas a afecciones degenerativas del SNC, tales como demencias frontotemporales (DFT) y/o enfermedad de las neuronas motoras.

Objetivo: Una revisión de la literatura neuroquímica, neuropatológica y clínico-neurológica acerca de TDP-43, respecto de su participación en algunas demencias degenerativas primarias, elaborando hipótesis acerca de la perturbación de funciones que podrían estar afectadas.

Desarrollo: (1) Se describe la estructura de la proteína TDP-43 y se comentan sus funciones normales respecto de a) la regulación de la expresión de genes; b) control de la síntesis y metabolismo de los ARNs; c) su actividad en las sinapsis y en las respuestas de las células nerviosas al entorno; d) sus funciones tróficas; e) su función respecto del transporte de moléculas por los endosomas; f) su intervención en los procesos de ubiquitinación y proteólisis junto a autofagosomas y lisosomas; g) formar parte de los gránulos de stress que protegen a los ARNs ante condiciones dañinas; (2) se comenta la aparición de TDP-43 patológicas, mencionando infrecuentes mutaciones genéticas a nivel del gen TARDBP que la codifica y posibles alteraciones del plegamiento de la proteína; (3) se presentan variantes neuropatológicas de las DFT y genes asociados a ellas; (4) se comenta la presencia de inclusiones TDP-43 en el espectro de las enfermedades neuropsiquiátricas más frecuentes; (5) su presencia en el LCR; y (6) en diversos cuadros demenciales fuera del espectro de las DFT.

Conclusiones: Las mutaciones del gen TARDBP son infrecuentes y no explican la aparición de las inclusiones citoplasmáticas de TDP-43 en la mayoría de los casos en que aparecen, incluso en casos no familiares. Los efectos neurodegenerativos de su disfunción obedecen a un complejo de factores, pero la vía final común es la conformación de agregados citoplasmáticos que pueden expandirse de un modo parecido a como los priones lo hacen. El *goal standard* es generar biomarcadores que puedan detectar a tiempo la presencia de estos agregados para usar fármacos que detengan su formación impidiendo la fosforilación y el clivaje de la proteína TDP-43 al tiempo de su depósito, anticipándose a la instalación del deterioro cognitivo. Tales biomarcadores pueden estar presentes entre los más de 28 anticuerpos contra TDP-43 patológicas que se hallan en estudio en el LCR en este momento.

Correo electrónico: jorgeure@hotmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.07.001>

1853-0028/© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Todos estos conceptos valen para el espectro DFT-ENM; fuera de ese campo, la presencia de TDP-43 suele asociarse con esclerosis hipocampal (EH).

© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

TDP-43 in degenerative dementias and related disorders

A B S T R A C T

Keywords:

TDP-43 protein
Messenger RNA
Ubiquitinación
Frontotemporal dementias
Hippocampal sclerosis

Introduction: TDP-43 is a nuclear protein critical to nerve cells survival. In some proteinopathies pathological forms appear with cytoplasmic inclusions linked to degenerative CNS conditions, such as Frontotemporal Dementias (FTDs) and/or Motor Neurone Disease (MND). **Objective:** A review of the neurochemical, neuropathological and neurological literature on TDP-43, regarding its participation in some primary degenerative dementias, developing hypotheses about functional disturbances.

Development: (1) Description on TDP-43 structure and discussion about its functions regarding: a) regulation of gene expression, b) control of RNA's synthesis and metabolism, c) normal activity in synapses and in nerve cells responses to the environment, d) trophic functions, e) regulation of number and functions of endosomes, f) intervention in ubiquitination and proteolytic processes related also with autophagosomes and lysosomes, g) formation of stress granules protecting RNA from toxic conditions; (2) comments on the appearance of pathological TDP-43 are linked with infrequent genetic mutations at the level of the TARDBP gene that encodes TDP-43 and possibilities of protein misfolding; (3) presentation of neuropathological variants of FTDs and associated genes; (4) TDP-43 inclusions in the spectrum of the most common neuropsychiatric diseases and; (5) TDP-43 presence in the CSF and (6) TDP-43 in Dementias other than FTD.

Conclusions: Mutations on the TARDBP gene are rare and do not explain the occurrence of cytoplasmic inclusions of TDP-43 in most cases where they occur, even in non-family cases. The neurodegenerative effects of their dysfunction are due to a complex of factors, but the common final pathway is the formation of cytoplasmic aggregates that can expand in a similar way to how prions do. The goal standard is to generate biomarkers that can detect in time the presence of these aggregates in order to use drugs that could stop their formation preventing the phosphorylation and clivation of the protein TDP-43 at the time of their deposit, anticipating the onset of cognitive decline. Such biomarkers may be present among more than 28 pathological TDP-43 antibodies currently under study in the CSF. All these concepts are suitable for the FTD-MND spectrum; outside that field, the presence of TDP-43 is frequently associated with hippocampal sclerosis (HS).

© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

TDP-43 (proteína de respuesta transactiva conjugada a ADN de 43 kDa o TAR DNA binding protein 43 kd) pertenece a una familia de ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas (hnRNP) localizada preferentemente en el núcleo de células nerviosas y gliales.

Está presente en todos los eucariotes, en tres isoformas, siendo crítica para la supervivencia de las células nerviosas. Aparecen formas patológicas que se manifiestan con inclusiones citoplasmáticas y nucleares neuronales y gliales en algunas proteinopatías ligadas a enfermedades degenerativas del SNC. En estos casos hay una depleción de la proteína en el núcleo debido a que se desvía hacia el citoplasma. La pérdida de la función de TDP-43 conduce a degeneración DFT-ENM

(demencia frontotemporal-enfermedad de neurona motora), pero los mecanismos moleculares a través de los cuales esto ocurre son insuficientemente comprendidos.

La fracción nuclear de TDP-43 se une a muchos ARN vitales para la supervivencia y función de las neuronas, y controla el tráfico dendrítico de endosomas que reciclan¹. La fracción citoplasmática es vital para el transporte de gránulos de ARNm.

El gen TARDBP está localizado en el cromosoma 1p36.22, donde 5 exones codifican TDP-43. Algunas mutaciones en este gen se vinculan a afecciones como la demencia frontotemporal (DFT-TDP) y la enfermedad de neurona motora (ENM, 10% de formas familiares)^{2,3}, aunque hay además otros genes (MAPT, GRN, VCP, C9orf72, CHMP2B, FUS, etc.) implicados en estas enfermedades. La aparición de inclusiones patológicas de TDP-43 no queda limitada a las formas familiares⁴⁻⁸.

Ha sido recientemente demostrado que TDP-43 es una proteína que normalmente ayuda a regular la expresión de genes en el cerebro y otros tejidos⁹. Estudios previos encontraron que un plegamiento erróneo de TDP-43 tiene un papel causal en casos de esclerosis lateral amiotrófica de origen familiar y degeneración lobular frontotemporal ubiquitina-positivos tau-negativos^{10,11}. La proteína TDP-43 mal plegada es común en adultos mayores. Aproximadamente el 25% de las personas mayores de 85 años tiene suficiente proteína TDP-43 mal plegada que podría estar afectando su memoria y/u otras funciones cognitivas. Borroni et al. (2009) describen una mutación TARDBP vinculada a un caso de DFTvc (variante comportamental). Una mujer septuagenaria con manifestaciones de apatía y disfunción ejecutiva fue diagnosticada como DFTvc. Extensas investigaciones electrofisiológicas excluyeron ENM. Se identificó en ella una mutación genética en TARDBP por sustitución de arginina por serina en posición 267 (N267S), mutación que ya había sido observada en pacientes con ENM. Sílico análisis demostraron que esta sustitución generaba una fosforilación «de novo». Los autores sugieren que estas mutaciones en TARDBP pueden ser patogénicas para DFTvc sin ENM, y que el *screening* de TARDBP debe ser considerado mandatorio en estos casos¹².

TDP-43 es una proteína nuclear de 414 aminoácidos que se encuentra muy activa durante el desarrollo embrionario, ligada al ciclo celular neuronal y al desarrollo neural. Pesa 44,74 kd. TDP-43 está prominentemente expresada en hipocampo, células de Purkinje, glomérulo del bulbo olfatorio, y astas anteriores, sustancia blanca y astas posteriores de la médula espinal¹³.

Posee dos sitios de reconocimiento del ARN, llamados motivos RRM1 y RRM2, un terminal C-carboxílico rico en glicina (GRR), un sitio de autorregulación con un servomecanismo negativo cuyo déficit puede conducir a patología, dos sitios que regulan los pasajes entre núcleo y citoplasma llamados NLS (*nuclear localization signal*) y NES (*nuclear export signal*), y un N-terminal vinculado al *binding* de ADN y a la formación de homodímeros (fig. 1).

A través de autointeracción en el citoplasma se forman homodímeros en RRM2, que aparecen en las inclusiones en las proteinopatías TDP-43^{14,15}. TDP-43 forma complejos con varias ribonucleoproteínas. Se une a miles de ARN, preferentemente a intrones 3 y 5 de regiones sin traducción del ARN (UTRs). Actúa sobre ARN no codificantes y sobre ARNm *presplicing* (preensamblaje) regulando miles de transcripciones. Transcripciones para el desarrollo neural desde Notch1, MapT, PSD-95 y Dyrk1a, y para la guía de axones a partir de Ntn2, Sema3f, 4d, 6b y Ephb1-3¹⁶.

En el núcleo aparece en fibrillas pericromatina que inciden en el *splicing* (ensamblaje). Y en «manchitas nucleares» donde se concentran los procesos postranscripcionales del pre-ARNm, formando sus propios corpúsculos: los «cuerpos TDP-43»¹⁷.

La proteína FUS/TLS (*fused in sarcoma/translocated in liposarcoma*) tiene la misma estructura RRM-GRR. Mutaciones en genes FUS pueden provocar ENM y DFT-U sin inclusiones de TDP-43¹⁸, pudiendo aparecer acumulada en agregados en DFT-FUS.

Funciones de TDP-43

- 1) Los residuos 321-366 son críticos para la interacción con hnRNP2 formándose un complejo TDP-43/hnRNP que regula el *splicing*¹⁹.
- 2) Durante el desarrollo embrionario, orienta el crecimiento de dendritas y axones hacia sus blancos¹¹. Colocaliza con PSD-95 en la postsinapsis. Cuando el cerebro madura decae el nivel de TDP-43 mientras que PSD-95 funciona como marcador de maduración sináptica²⁰.
- 3) Incide en la adecuación de respuestas de las células nerviosas a su entorno, homeostáticas, inmunológicas y de reparación de tejidos, influyendo en la señalización de las mismas²¹, transportando ARNm a las sinapsis.
- 4) TDP-43 en motoneuronas regula la morfología y el desarrollo de espinas dendríticas y plasticidad neuronal. Si falta TDP-43 hay bloqueo de señales tróficas y de transporte y reciclado vesicular, disminuyendo la motilidad y el número de endosomas dendríticos RAB-11 (la hiperexpresión de TDP-43 tiene efectos opuestos) con depleción de receptores ErbB4 (neurorregulina 1R). Hay concomitantemente *up-regulation* del componente ESCRT-VPS4B, porque TDP-43 reprime la transcripción del gen VSP4B. Antagonizando a VSP4B se normalizan los endosomas, al igual que con la hiperexpresión de ErbB4⁴. Muchas proteínas con reducida expresión superficial están implicadas en el crecimiento dendrítico (ErbB4, FGFR1, EphB2) o axonal (Robo1, Unc5c/d, EphB2, TrkB)¹⁶. TDP-43 controlaría la expresión de esos receptores necesarios para el crecimiento de los axones y la sobrevivencia de las neuronas. La remoción de los agregados TDP-43 y la restauración de su expresión nuclear provocan una reinervación funcional en un modelo murino que abonaría la hipótesis de las funciones tróficas de TDP-43²².
- 5) Se vincula a la potenciación de largo término (LTP)²¹.
- 6) La alteración de la autofagia puede gatillar DFT-TDP. La disfunción lisosomal agrava el cuadro. Mutaciones disruptivas del tráfico endocítico y de la fusión de autofagosomas con lisosomas favorecen el desarrollo de DFT-UPS; por ejemplo: CHMP2B (no aparecen inclusiones TDP-43)²³. TDP-43 regula la localización lisosomal del factor de transcripción EB (TFEB) a través del complejo raptor/mTORC1. El déficit de TDP-43 provoca: a) traslocación nuclear de TFEB, con aumento de la expresión de genes de autofagosomas y síntesis de lisosomas; y b) disminución de la fusión de autofagosomas con lisosomas por *down-regulation* de α dinactina 1, con acumulación de vesículas autofágicas inmaduras. En un modelo de *Drosophila* con depleción de TDP-43, la inhibición de mTORC1 agrava el fenotipo de la degeneración, en tanto que su activación lo mejora. Se concluye que el déficit de mTORC1 contribuye a provocar los efectos neurodegenerativos de TDP-43²⁴. La perturbación de la autofagia puede conducir a la acumulación anormal de proteínas (proteinopatía). La acumulación de autofagosomas obra como un *stressor*, induciendo toxicidad por deterioro del sistema autofagosomas-lisosomas. Se plantean como estrategias terapéuticas: a) detener la acumulación de vesículas de autofagosomas, y b) restaurar la fusión de autofagosomas con lisosomas²⁴.

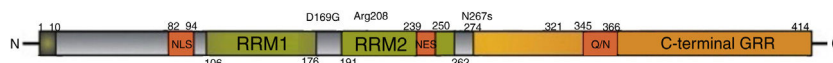


Figura 1 – Estructura, funciones y disfunciones en TDP-43: a) RRM1. *ARN binding*, *ARN splicing*, autorregulación, gránulos de stress, conversión patológica y homodimerización. b) RRM2. *ARN binding*, formación de agregados, truncados y homodimerización. c) Región autorreguladora 321-366. *ARN binding* y *splicing*, junto a C-terminal. d) GRR (C terminal). Mutaciones TARDBP, interacciones proteína-proteína, autorregulación con «*feed back*» negativo, procesamiento y localización del ARN, dominio «*priónico*» y agregación. e) NLS. Controla la migración entre núcleo y citoplasma y la formación de agregados en el citoplasma. f) NES. Controla la migración citoplasma-núcleo y la formación de agregados en el núcleo. g) N-terminal. Plegamiento y homodimerización, *splicing*, agregación y ADN *binding*. Un cierto tráfico de TDP-43 entre el núcleo y el citoplasma es normal, pero predominando en el núcleo. Cuando se invierte la proporción, es patológico. TDP-43 es un regulador global de la expresión génica. Forma complejos con ribonucleoproteínas que regulan transcripción de genes, *splicing* y *splicing* alternativo, estabilidad, transporte y traducción del ARN, e influyen en la maduración de los microARN. Modificada de Janssens y van Broeckhoven⁴.

7) El fallo de TDP-43 conlleva menor transporte a través del núcleo y menor degradación de proteínas. El sistema proteolítico requiere chaperones moleculares asociados a UPR (respuesta a la acumulación de proteínas), UPS (ubiquitina-proteasoma) y/o autofagos lisosomales²⁵. Si se inhibe dicho sistema aumenta la agregación de TDP-43²⁶, con alteración de importinas, que regulan el tráfico de moléculas a través de la membrana nuclear. El receptor P62 contribuye a normalizar la situación activando el sistema proteolítico²⁷.

Entre las funciones de TDP-43 se destacan: (i) regular la síntesis y el metabolismo de miles de ARN, (ii) reprimir la transcripción de algunos genes, (iii) operar el ensamblaje alternativo de algunos ARNm, (iv) transporte y estabilización de algunos ARN, (v) unirse a ARN no codificantes y a miARN, y (vi) influir el metabolismo del ARN durante la respuesta al stress térmico, mecánico o tóxico. Se une a los ARN a través de bases UG repetitivas en regiones intrónicas²⁸. Además TDP-43 interviene en: a) salteo exónico del gen regulador de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística²⁹ y genes de apolipoproteínas I y II³⁰, b) inclusión exónica del gen para la sobrevida de la motoneurona³¹, c) estabilización de la proteína ARNm de bajo peso molecular de los neurofilamentos³², d) modulación de la expresión ciclinadependiente de quinasa 6³³ y microARN biogénesis³⁴, e) transporte de ARNm y regulación en las sinapsis³⁵, f) regulación del ciclo celular²¹, y g) apoptosis³⁶. Cumple estas funciones uniéndose a ADN, ARN y/o proteínas¹⁶. Sus oligómeros pueden atravesar las sinapsis. Su terminal carboxílico, rico en glicina, se une a muchas ribonucleoproteínas que intervienen en la biogénesis de ARNm, controlando la síntesis de muchas otras⁴.

Los gránulos de stress (SG), producidos por stress oxidativo, contienen agregados insolubles de TDP-43 y ribonucleoproteínas, que reflejan intentos de traducción estancados. Protegerían a los ARNs ante condiciones dañinas. Son una expresión intermedia entre TDP-43 normal e inclusiones patológicas³⁷.

TDP-43 patológica

Proteína mal plegada con conformación de agregados proteicos¹⁰. Las TDP-43 patológicas presentan fosforilación, clivaje en C-terminal y agregación citoplasmática (fig. 2).

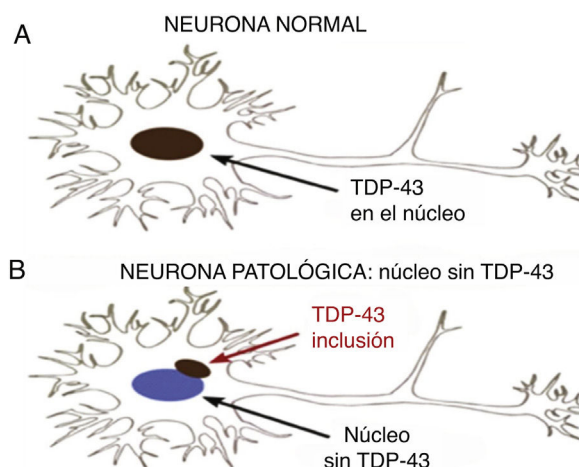


Figura 2 – A) Localización nuclear de TDP-43 normal. B) Localización patológica extranuclear.

La forma patológica de TDP-43 se encuentra hiperfosforilada en los segmentos 379, 403, 404, 409 y 410 y truncada en el terminal N^{38,39}. Sufre clivaje en fragmentos de menor peso molecular, de 35 y 25 kd, que no contienen el terminal N, disminuyendo su solubilidad y alterándose los procesos de ubiquitinación⁴⁰ en las regiones afectadas.

La TDP-43 patológica forma agregados que se van expandiendo de un modo parecido a los priones⁴¹. Fragmentos fosforilados C-terminal han sido detectados en la corteza cerebral de pacientes con DFT-U y ENM, siendo más abundantes que la proteína fosforilada completa⁴². Pueden aparecer en relación con mutaciones de TARDB-P o de otros genes, o en casos esporádicos no familiares. Otros genes relacionados con el complejo ENM-DFT-U (ubiquitina) son: GRN⁴³⁻⁴⁷, ANG⁴⁸, hnRNPA1, hnRNPA2/B1⁴⁹, C9orf72⁵⁰, ATXN2⁵¹, VCP⁵², UBQLN2⁵³, OPTN⁵⁴ y SQSTM1^{55,56}. Se sospecha que hay alteración en el procesamiento de ARN y en la degradación de proteínas.

Genética molecular y neuropatología en demencia frontotemporal

Estas TDP-43 patológicas dan origen a TDP-proteinopatías, una clase de desórdenes neurodegenerativos, que incluyen también a otras clases como las tauopatías (tabla 1).

Tabla 1 – Variantes neuropatológicas en demencia frontotemporal y genes asociados

Tipo de inclusiones	Forma clinicopatológica	Genes asociados
DFT tau	Enfermedad de Pick	MAPT
	Degeneración gangliónica corticobasal	MAPT
	Parálisis supranuclear progresiva	MAPT
	Argirofilia granulosa	MAPT
	Tauopatía multisistémica familiar con demencia presenil	MAPT
	Demencia degenerativa senil a predominio neurofibrilar	MAPT
	Tauopatía de la sustancia blanca con inclusiones gliales	MAPT
DFT-TDP	DFT-U	GRN
	DFT-U	VCP
	DFT-U	C9orf72
	DFT-U	TARDBP
DFT-UPS	DFT-U	CHMP2B
DFT-FUS	DFT-U	FUS
DFT sin inclusiones	DFT	-----

C9orf72: complejo con subunidad SMCR8 locus genético en cromosoma 9p; CHMP2B: gen de proteína cargada con cuerpo multivesicular; DFT: demencias frontotemporales; FUS: gen de proteína *fused in sarcoma* traslocada a liposarcoma (FUS/TLS)¹⁰²; GRN: gen de la progranulina; MAPT: gen de proteína tau asociada a microtúbulos; TARDBP: gen de la proteína de respuesta transactiva conjugada a DNA de 43 kd; TDP: proteína TDP-43; U: ubiquitina; UPS: sistema ubiquitina-proteasoma; VCP: gen de proteína valosinada.

Recientes estudios han mostrado la acumulación de TDP-43 en las mitocondrias de neuronas de pacientes con ENM y DFT, revelando que las mitocondrias pueden ser un mediador crítico de la neurotoxicidad⁵⁷.

- 1) Tau+ubi-: p.ej., mutación en gen de MAP-T en el cromosoma 17. Se presenta clínicamente como DFT con parkinsonismo⁵⁸.
- 2) TDP-43 asociada a mutaciones del gen GRN en el cromosoma 17^{46,47}: la insuficiencia de PGR se liga a la DFT-U con patología TDP-43⁵⁹. La enfermedad comienza alrededor de los 60 años y no suele asociarse a ENM⁶⁰. La pérdida de función del gen de la PGR en un 50% es causa principal de DFT-U familiar (25% de los casos de DFT-U), por haploinsuficiencia⁶¹. La disminución de la expresión del gen GRN *in vitro* ha sido asociada con aumento del clivaje y acumulación patológica de TDP-43⁴⁴⁻⁴⁶. El espectro de presentaciones clínicas en estos casos es muy amplio. La PGR tiene efectos como factor neurotrófico y acciones antiinflamatorias débiles, pero sometida a la acción de proteasas, origina granulinas de acciones fuertemente proinflamatorias⁶². PGR actúa en: desarrollo, reparación de heridas, inflamación, cascadas de activación de señales y control de la progresión del ciclo celular y de la motilidad. Un *cut-off* plasmático de GRN 110,9 ng/ml distingue a los portadores de la mutación con S=100 y E=92,8⁶³. Gliabus et al. (2010) encontraron una distribución muy asimétrica de las inclusiones TDP-43 en un caso con mutación PGR, más evidente en el giro parietal inferior y en los giros temporales superior e inferior, y orbitofrontal, a predominio izquierdo⁴³. La misma mutación pudo causar afasia progresiva primaria (APP) en un miembro de la familia y DFTvc en otro⁶⁴.
- 3) La TDP-43 asociada a VCP en el cromosoma 9⁶⁵ está comúnmente acompañada de miositis por cuerpos de inclusión y enfermedad de Paget ósea⁶⁶. La presentación clínica incluye DFTvc o APPvs (variante semántica) y comienza entre los 50 y 60 años⁶⁷. Neuropatológicamente,

este subgrupo de DFT-TDP se distingue por la combinación de inclusiones intranucleares TDP-43 positivas con neuritas distróficas con pocas inclusiones citoplasmáticas intraneuronales^{68,69}.

- 4) TDP-43 asociada a TARDBP en el cromosoma 17⁷⁰: más de 25 mutaciones del gen TARDBP han podido ser identificadas, la mayoría en el dominio GRR; afectando ensamblaje (*splicing*) y saltos (*skipping*)⁵.
- 5) La TDP-43 está asociada a mutaciones C9orf72, con repetición de hexanucleótidos en cromosoma 9⁵⁰. Su ubicación citogenética está en el brazo corto p21.2. Provoca ENM familiar⁷¹.
- 6) No hay TDP-43 en DFT con proteína FUS, en casos esporádicos no familiares. Comienza entre los 30 y 45 años provocando además de la DFT un síndrome akineto-rígido con atrofia cortical, de estriado e hipocampos. Se ha subdividido en tres grupos: a) DFT-FUS, b) NIFID (inclusiones de agregados de filamentos intermedios en la patología) y c) BIBD (aparecen cuerpos de inclusión basofílicos), que se distingue de los otros grupos porque afecta también a las motoneuronas⁷².
- 7) Las mutaciones CHMP2B en cromosoma 3 son TDP-43 negativas. La atrofia en neuroimágenes es más difusa que la típica DFTvc³³. La neuropatología es única porque las inclusiones citoplasmáticas ubiquitinadas no contienen tau, TDP-43 ni FUS (DFT-UPS, sistema ubiquitina-proteasoma)⁷³ (fig. 3).

Presencia de inclusiones TDP-43 en el espectro de enfermedades neuropsiquiátricas

Principales enfermedades en las que aparecen

DFT U+ tau- (no siempre)⁵.

Miopatía con Paget óseo y DFT⁶⁹.

Síndrome de Perry. Se afecta el gen DCTN1, que codifica a la dinactina 1. El síndrome de Perry es una enfermedad cerebral

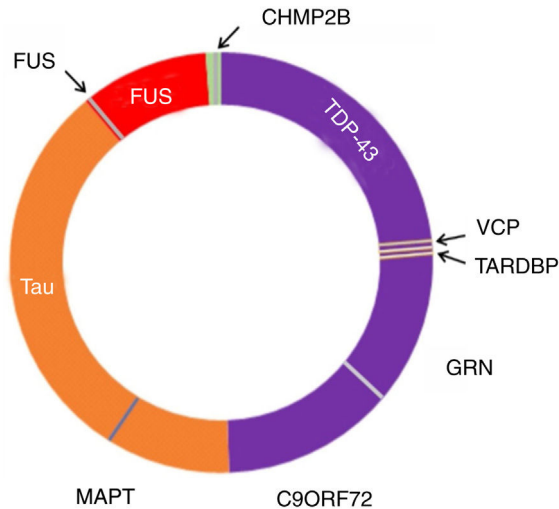


Figura 3 – Neuropatología y genética en DFTvc. El espectro de las DFTvc se ha dividido en subtipos neuropatológicos según color y causas genéticas en letras negras fuera del círculo. DFT-TDP en púrpura, aproximadamente el 50% de casos. DFT-tau en naranja, aproximadamente 40%. DFT-FUS en rojo, menos de un 10% de casos. El resto, en verde, presenta DFT-UPS negativa para tau, TDP-43 y FUS. Mutaciones MAPT, C9ORF72 y GRN son las causas más comunes de las DFT genéticas. MAPT vinculadas a patología tau. C9ORF72 y GRN vinculadas a patología TDP-43, al igual que mutaciones en TARDBP y VCP. Mutaciones FUS causan patología FUS, mientras que las CHMP2B provocan FTD-UPS. Modificada de Roberson¹¹⁰.

progresiva caracterizada por 4 signos principales: un patrón de movimientos anormales (parkinsonismo), cambios psiquiátricos, pérdida de peso e hipoventilación alveolar. Los signos de parkinsonismo incluyen bradicinesia, rigidez y temblores⁷⁴.

Secundariamente

Complejo de la isla de Guam^{75,76}, esclerosis hipocámpica (EH)⁷⁷, enfermedad de Alzheimer (EA)^{77,78} degeneración corticobasal⁷⁸, enfermedad de Parkinson⁷⁹, parálisis supranuclear progresiva⁸⁰. También puede aparecer en agregados poliglutamínicos en la Corea de Huntington⁸¹.

Mínimamente

Enfermedad de cuerpos de Lewy (LBD)⁸², enfermedad de Pick⁸³, esclerosis lateral primaria⁸⁴, DFT U+TDP43⁸⁵, atrofia multisistémica⁸⁶, enfermedad priónica⁵, esquizofrenia⁸⁷.

Puede haber colocalización TDP-43 con patología tau⁸⁸ o con α sinucleína en raros casos⁸⁹.

Localización de las inclusiones citoplasmáticas

- 1) Neuronas motoras corticoespinales⁵, 2) cortezas frontoinsular y cingular anterior, en neuronas de Economo⁹⁰, 3) cuerpo estriado (síndrome de Perry)⁷⁴, 4) sistema

mesolímbico⁵, 5) tallo cerebral⁵ y 6) motoneuronas de la médula espinal⁵.

TDP-43 en líquido cefalorraquídeo

La TDP-43 puede aparecer truncada en el cerebro de pacientes con DFT-ENM, pero estas formas de 25 a 35 kd no aparecen en el LCR, aunque en DFT-ENM, APPnf (afasia progresiva primaria no fluente) y APPvs pueden aparecer anticuerpos policlonales para terminal C de TDP-43⁹¹.

La inmunohistoquímica, la inmunofluorescencia, el inmunoblotting y el método *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA) son técnicas de laboratorio idóneas para detectar la presencia de TDP-43.

La proteína TDP-43 es considerada un posible marcador para algunos subtipos de DFT. El objetivo a investigar es ¿qué anticuerpos son específicos para las isoformas patológicas de TDP-43, frecuentemente hiperfosforiladas y/o truncadas? A través de una revisión de la literatura, Goossens et al. (2015) encuentran 29 anticuerpos con propiedad de detectar TDP-43 patológicas⁹². Algunos de estos anticuerpos podrían funcionar como marcadores en biofluidos en proteinopatías caracterizadas por la presencia de inclusiones citoplasmáticas de TDP-43.

El objetivo de un biomarcador⁹³ es: 1) contribuir a un diagnóstico preclínico, 2) diferenciar una enfermedad de otras, 3) predecir la progresión de la enfermedad, 4) contribuir a comprender su fisiopatología, 5) caracterizar imágenes específicas y 6) comprobar la efectividad de una terapéutica. Sus requisitos son: 1) estar validado por la histopatología, 2) tener una sensibilidad y especificidad mayor del 80%, 3) resultados reproducibles, 4) aplicación incruenta, y 5) aceptable relación costo-beneficio.

TDP-43 patológica – algunas consecuencias posibles

Puede haber aumento o disminución en el cumplimiento de sus funciones, predominando las hipótesis deficitarias⁹⁴. Conlleva:

- 1) trastornos en la expresión genética y en la regulación de la actividad y el metabolismo de los ARN;
- 2) disminución del número y actividad de endosomas dendríticos¹;
- 3) alteración de la regulación de los sistemas autofagosomas-lisosomas y proteasomas³⁷;
- 4) disminución del reciclado de receptores en la superficie celular, pudiendo alterarse señales tróficas¹;
- 5) eventualmente daño en la función mitocondrial⁹⁵;
- 6) afectación de la supervivencia de las neuronas motoras.

Ubiquitinación

Las proteínas pueden sufrir modificaciones postraduccionales, como por ejemplo la ubiquitinación⁹⁶, adición de una o varias moléculas de ubiquitina, un pequeño péptido, de manera covalente al blanco. Hay tres enzimas intervinientes: 1) E1 de activación, 2) E2 de conjugación, y 3) E3 que define la

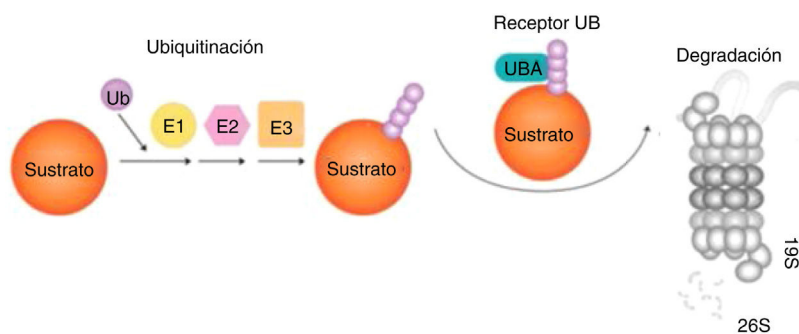


Figura 4 – Degradación de las proteínas por el sistema UPS (ubiquitinación-proteólisis). Ubiquitina es activada por E1, conjugada por E2 y ligada al sustrato por E3. Proteínas mal plegadas actúan como sustratos del UPS, reconocidos por chaperones moleculares y asociados con Ub ligasas que promueven la transferencia de E2-Ub y E3-Ub a dichos sustratos. Los sustratos son luego captados por el receptor UBA y el proteasoma 19S y progresivamente degradados a pequeños péptidos por el proteasoma 26S⁹⁷.

especificidad de la reacción, dirigiendo las E2 a las proteínas blanco⁹⁷ (fig. 4).

La ubiquitinación de proteínas lleva a cabo gran cantidad de funciones por medio del marcaje con ubiquitinas de proteínas celulares con consecuencias muy diversas, desde cambios de localización dentro de la célula hasta la activación, inactivación, o degradación de las mismas.

La ubiquitina es regulatoria para remover situaciones de defecto o exceso en el funcionamiento de MAPT, PGR y/o TDP-43. Formas autosómicas dominantes de DFT llegan hasta el 27%, el 11% corresponden a MAPT, el 6% a PGR y el resto a otras causas. Los pacientes con mutaciones PGR tienen un promedio de edad de 62 años, contra 52 años los de MAP-1⁹⁸.

TDP-43 en otros cuadros demenciales

TDP-43 en afasia progresiva primaria

Ha sido descrita una disociación en la patología cortical entre la DFT-TDP, que predomina en las regiones temporal y ventral frontal y la DFT-tau cuya patología es dorsolateral frontal⁹⁸. Giannini et al. (2019) reportan 8/9 pacientes con APPvs (variante semántica) con patología DFT-TDP y 10/13 con APPnf con patología DFT-tau, corroborando datos anteriores^{99,100}.

Los fenotipos de APP/DFT en casos con patología de Alzheimer tienen lesiones bihemisféricas que no suelen asociarse con inclusiones TDP-43, las cuales son más frecuentes en la variante semántica^{99,100}. Cuando aparecen están más ligadas a EH que al fenotipo clínico. Parecería que TDP-43 puede contribuir a su patogenia sólo en un limitado número de casos de APP^{77,101}. En otros pueden aparecer inclusiones tau o FUS^{73,102}.

La pérdida neuronal y la gliosis en la región subicular pero no en el hipocampo mismo son predictivas de encontrar el subtipo con inclusiones TDP-43⁷⁷.

TDP-43 en esclerosis hipocampal

Estudios autópsicos en la población mayor de 65 años, y particularmente en los mayores de 85, han identificado ~ un 20% de pacientes con deterioro cognitivo amnésico en los cuales el

único dato patológico es la EH. Pero en otros pacientes la EH puede ser comórbida con DFT, EA o LBD. La EH que acompaña al envejecimiento suele presentar inclusiones TDP-43, incluso fuera del hipocampo¹⁰³. En la DFT puede tratarse de un subtipo amnésico de DFT-U¹⁰⁴.

Ha sido detectada inmunorreactividad para TDP-43 en el 71% de los casos con EH que acompañan a la EA. La doble tinción de los casos con EA para detectar TDP-43 y fosfo-tau mostró que las inclusiones TDP-43 no se hallan en las lesiones degenerativas neurofibrilares. Se asocian a gránulos y filamentos citosólicos, pero casi nunca a filamentos tau. Los Western blots de estos casos revelaron una banda que migró a un peso molecular más pesado, lo que no ocurrió en casos de EA sin inmunorreactividad para TDP-43¹⁰⁵.

Según López et al. (2016), la EH y su correlato de inclusiones TDP-43 aparecen en la EA en función de mayor edad, larga duración de la enfermedad y presencia de cuerpos de Lewy¹⁰⁶.

TDP-43 en degeneración gangliónica corticobasal

Se halló patología TDP-43, predominantemente glial, en el 15,4% de 39 casos de degeneración corticobasal⁷⁸. En estos casos la TDP-43 patológica se presentó en las células granulares de la fascia dentada y en la corteza entorrinal, resultando reactivos los oligodendrocitos en la sustancia blanca con presencia de corpúsculos similares a los cuerpos de Cajal. Por inmunofluorescencia se observó superposición parcial de la reactividad para ambas proteínas, tau y TDP-43. A nivel de los oligodendrocitos las inclusiones citoplasmáticas se marcan con alguna de las dos, pero no con ambas superpuestas. Hay también inclusiones nucleares en el 50% de los casos positivos. La TDP-43 patológica es similar a la hallada en DFT-TDP: truncada, hiperfosforilada y ubiquitinada. No hubo diferencias clínicas en cuanto a la duración de la enfermedad o la causa de muerte entre los grupos con o sin inclusiones TDP-43⁷⁸.

TDP-43 en parálisis supranuclear progresiva

En la parálisis supranuclear progresiva hay datos conflictivos. Si hay inclusiones TDP-43 aparecen en amígdala y

giro dentado. Cuando aparecen, concomitantemente aparecen más depósitos de tau. La correlación es más significativa en la circunvolución occipitotemporal. La EH está asociada a los casos con inclusiones de TDP-43. La demencia es más frecuente cuando aparece TDP-43 en la patología y cuando hay EH. TDP-43 y tau frecuentemente colocalizan en la amígdala pero no en el giro dentado⁸⁰.

TDP-43 en enfermedad de Alzheimer

Las lesiones características de la EA no suelen presentar inclusiones TDP-43, las cuales aparecen sólo en un 25% de los casos; y asociadas linealmente con EH¹⁰⁷. Están en un 75% restringidas al córtex entorrinal y al giro dentado; el otro 25% en lesiones corticales frontotemporales en las capas superiores también, asemejándose a una DFT-U grupo 3 de Sampathu^{78,101}. Se asocian a mayor patología y severidad de la expresión clínica y a una duración prolongada, pero no a una determinada presentación clínica, no siendo un marcador específico sino un signo que acompaña procesos terminales.

Las inclusiones TDP-43 pueden coexistir con patología tau, la cual puede antecederle, incluso en las mismas neuronas. Una severa pérdida de neuronas en hipocampo y subiculum (EH) se encontró en el 11,5% de los casos con diagnóstico patológico de EA asociada a patología TDP-43; en el 71,4% de esos casos, especialmente en las mismas regiones CA1 y subiculum^{78,105,108}. La EH se presentaba en igual proporción en los casos con patología limitada a la región límbica respecto de aquellos con patología más difusa, siendo el porcentaje de presencia de TDP-43 similar en los casos con presentación clínica amnésica o conductual⁷⁸.

Se concluye que los casos de APP con patología de tipo Alzheimer no suelen asociarse con proteinopatía TDP-43, a menos que haya esclerosis hipocámpica (Bigio et al., 2010)⁷⁷.

Presencia de TDP-43 en el envejecimiento y en otras demencias

Nakashima-Yasuda et al., 2007⁸².

- LBD + Alzheimer = 25/80 (31,3%).
- Parkinson con demencia = 4/21 (19%).
- Parkinson = 5/69 (7,2%).

La sustitución p.N267S en el gen TARDBP ha sido implicada en ENM y DFT, pero se reporta también enfermedad de Parkinson⁷⁹. Hay más de 15 casos con mutaciones de ese gen y Parkinson hasta la fecha¹⁰⁹.

- Envejecimiento normal = 1/33 (3%).
- LBD = 0/10 (0%).

Conclusiones

Las mutaciones del gen TARDBP son infrecuentes y no explican la aparición de las inclusiones citoplasmáticas de TDP-43 en la mayoría de los casos en que aparecen, incluso en casos no familiares.

Los efectos neurodegenerativos de su disfunción obedecen a un complejo de factores, pero la vía final común es la

conformación de agregados citoplasmáticos que pueden expandirse de un modo parecido a como los priones lo hacen.

El *goal standard* es generar biomarcadores que puedan detectar a tiempo la presencia de estos agregados para usar fármacos que detengan su formación impidiendo la fosforilación y el clivaje de la proteína TDP-43 al tiempo de su depósito, anticipándose a la instalación del deterioro cognitivo.

Tales biomarcadores pueden estar presentes entre los más de 28 anticuerpos contra TDP-43 patológicas que se hallan en estudio en el LCR en este momento.

Todos estos conceptos valen para el espectro DFT-ENM; fuera de ese campo, la presencia de TDP-43 suele asociarse con EH.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwenk BM, Hartmann H, Serdaroglu A, Schludi M, Hornburg D, Meissner F, et al. TDP-43 loss of function inhibits endosomal trafficking and alters trophic signaling in neurons. *EMBO J.* 2016;36:2350-70.
2. Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, Spiegelman D, McConkey BJ, Vande Velde C, et al. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Gen.* 2008;40:572-4.
3. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, et al. TDP-43 mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2008;319:1668-72.
4. Janssens J, van Broeckhoven C. Pathological mechanisms underlying TDP-43 driven neurodegeneration in FTL-ALS spectrum disorders. *Hum Mol Genet.* 2013;22(R1):R77-87.
5. Geser F, Martinez-Lage M, Kwong LK, Lee VM, Trojanowski JQ. Amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia and beyond: the TDP-43 diseases. *J Neurol.* 2009;256:1205-14.
6. 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;44:817-28.
7. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology.* 2002;59:1077-9.
8. Murphy JM, Henry RG, Langmore S, Kramer JH, Miller BL, Lomen-Hoerth C. Continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2007;64:530-4.
9. Morera AA, Ahmed NS, Schwartz JC. TDP-43 regulates transcription at protein-coding genes and Alu retrotransposons. *Biochim Biophys Acta.* 2019;1862:194434.
10. Prasad A, Bharathi V, Sivalingam V, Girdhar A, Patel BK. Molecular Mechanisms of TDP-43 misfolding and pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Mol Neurosci.* 2019;14:25.
11. Hergesheimer RC, Anna A, Chami AA, Reis de Assis D, Vourc'h P, Andres CR, et al. The debated toxic role of aggregated TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis: a resolution in sight? *Brain.* 2019;142:1176-94.
12. Borroni B, Bonvicini C, Alberici A, Buratti E, Agosti C, Archetti S, et al. Mutation within TARDBP leads to frontotemporal dementia without motor neuron disease. *Hum Mutat.* 2009;30:974-83.

13. Sephton CF, Good SK, Atkin S, Dewey CM, Mayer P 3rd, Herz J, et al. TDP-43 is a developmentally regulated protein essential for early embryonic development. *J Biol Chem.* 2010;285:6826–34.
14. Kuo PH, Doudeva LG, Wang YT, Shen CKJ, Yuan HS. Structural insights into TDP-43 in nucleic-acid binding and domain interactions. *Nucleic Acids Res.* 2009;37:1799–808.
15. Shiina Y, Arima K, Tabunoki H, Satoh J. TDP-43 dimerizes in human cells in culture. *Cell Mol Neurobiol.* 2010;30:641–52.
16. Sephton CF, Cenik B, Cenik BK, Joachim Herz J, Yu G. TDP-43 in CNS development and function: clues to TDP-43-associated neurodegeneration. *Biol Chem.* 2012;393:589–94.
17. Casafont I, Bengoechea R, Tapia O, Berciano MT, Lafarga M. TDP-43 localizes in mRNA transcription and processing sites in mammalian neurons. *J Struct Biol.* 2009;167:235–41.
18. Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol.* 2010;9:995–1007.
19. D'Ambrogio A, Buratti E, Stuani C, Guarnaccia C, Romano M, et al. Functional mapping of the interaction between TDP-43 and hnRNP A2 in vivo. *Nucleic Acids Res.* 2009;37:4116–26.
20. Wang IF, Wu LS, Chang HY, Shen CK. TDP-43, the signature protein of FTL-D-U, is a neuronal activity-responsive factor. *J Neurochem.* 2008;105:797–806.
21. Chiang PM, Ling J, Jeong YH, Price DL, Aja SM, Wong PC. Deletion of TDP-43 down-regulates Tbc1d1, a gene linked to obesity, and alters body fats metabolism. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2010;107:16320–4.
22. Walker AK, Spiller KJ, Ge G, Zheng A, Xu Y, Zhou M, et al. Functional recovery in new mouse models of ALS/FTLD after clearance of pathological cytoplasmic TDP-43. *Acta Neuropathol.* 2015;130:643–60.
23. Isaacs AM, Johannsen P, Holm I, Nielsen JE, FREJA Consortium. Frontotemporal dementia caused by CHMP2B mutations. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8:246–51.
24. Xia Q, Wang H, Hao Z, Fu C, Qingsong H, Gao F, et al. TDP-43 loss of function increases TFEB activity and blocks autophagosome–lysosome fusion. *EMBO J.* 2016;35:121–42.
25. Blokhuis AM, Groen EJ, Koppers M, van den Berg LH, Pasterkamp RJ. Protein aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2013;125:777–94.
26. Wang X, Fan H, Ying Z, Li B, Wang H, Wang G. Degradation of TDP-43 and its pathogenic form by autophagy and the ubiquitin-proteasome system. *Neurosci Lett.* 2010;469:112–6.
27. Brady OA, Meng P, Zheng Y, Mao Y, Hu F. Regulation of TDP-43 aggregation by phosphorylation and p62/SQSTM1. *J Neurochem.* 2011;116:248–59.
28. Passoni M, de Conti L, Baralle M, Buratti E. UG repeats/TDP-43 interactions near 5' splice sites exert unpredictable effects on splicing modulation. *J Mol Biol.* 2012;415:46–60.
29. Buratti E, Dork T, Zuccato E, Pagani F, Romano M, Baralle FE. Nuclear factor TDP-43 and SR proteins promote in vitro and in vivo CFTR exon 9 skipping. *EMBO J.* 2001;20:1774–84.
30. Mercado PA, Ayala YM, Romano M, Buratti E, Baralle FE. Depletion of TDP 43 overrides the need for exonic and intronic splicing enhancers in the human apoA-II gene. *Nucleic Acids Res.* 2005;33:6000–10.
31. Bose JK, Wang IF, Hung L, Tarn WY, Shen CK. TDP-43 overexpression enhances exon 7 inclusion during the survival of motor neuron pre-mRNA splicing. *J Biol Chem.* 2008;283:28852–9.
32. Strong MJ, Volkening K, Hammond R, Yang W, Strong W, Leystra-Lantz C, et al. TDP43 is a human low molecular weight neurofilament (hNFL) mRNA-binding protein. *Mol Cell Neurosci.* 2007;35:320–7.
33. Ayala YM, Misteli T, Baralle FE. TDP-43 regulates retinoblastoma protein phosphorylation through the repression of cyclin-dependent kinase 6 expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:3785–9.
34. Gregory RI, Yan KP, Amuthan G, Chendrimada T, Doratotaj B, Cooch N, et al. The microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs. *Nature.* 2004;432:235–40.
35. Wang HY, Wang IF, Bose J, Shen CK. Structural diversity and functional implications of the eukaryotic TDP gene family. *Genomics.* 2004;83:130–9.
36. Ayala YM, Zago P, D'Ambrogio A, Xu YF, Petrucelli L, Buratti E, et al. Structural determinants of the cellular localization and shuttling of TDP-43. *J Cell Sci.* 2008;121:3778–85.
37. Cohen TJ, Lee VMY, Trojanowski JQ. TDP-43 functions and pathogenic mechanisms implicated in TDP-43 proteinopathies. *Trends Mol Med.* 2011;17:659–67.
38. Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, Kametani F, Yoshida M, Hashizume Y, et al. Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2008;64:60–70.
39. Inukai Y, Nonaka T, Arai T, Yoshida M, Hashizume Y, Beach TG, et al. Abnormal phosphorylation of Ser409/410 of TDP-43 in FTLD-U and ALS. *FEBS Lett.* 2008;582:2899–904.
40. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2006;314:130–3.
41. Nonaka T, Hasegawa M. TDP-43 prions. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8:a024463.
42. Neumann M, Kwong LK, Lee EB, Kremmer E, Flatley A, Xu Y, et al. Phosphorylation of S409/410 of TDP-43 is a consistent feature in all sporadic and familial forms of TDP-43 proteinopathies. *Acta Neuropathol.* 2009;117:137–49.
43. Glibus G, Bigio EH, Gasho K, Mishra M, Caplan D, Mesulam MM, et al. Asymmetric TDP-43 distribution in primary progressive aphasia with progranulin mutation. *Neurology.* 2010;74:1607–10.
44. Mackenzie IR, Baker M, Pickering-Brown S, Hsiung GY, Lindholm C, Dwosh E, et al. The neuropathology of frontotemporal lobar degeneration caused by mutations in the progranulin gene. *Brain.* 2006;129:3081–90.
45. Gijssels I, van der Zee J, Engelborghs S, Goossens D, Peeters K, Mattheijssens M, et al. Progranulin locus deletion in frontotemporal dementia. *Hum Mutat.* 2008;29:53–8.
46. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown S, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature.* 2006;442:916–9.
47. Cruts M, Gijssels I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature.* 2006;442:920–4.
48. Greenway MJ, Andersen PM, Russ C, Ennis S, Cashman S, Donaghy C, et al. ANG Mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Genet.* 2006;38:411–3.
49. Kim HJ, Kim NC, Wang YD, Scarborough EA, Moore J, Diaz Z, et al. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature.* 2013;495:467–73.
50. Balendra R, Isaacs AM. C9orf72-mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:544–58.
51. Elden AC, Kim HJ, Hart MP, Chen-Plotkin AS, Johnson BS, Fang X, et al. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature.* 2010;466:1069–75.

52. Rodriguez-Ortiz CJ, Hoshino H, Cheng D, Liu-Yescevitiz L, Blurton-Jones M, Wolozin B. Neuronal-specific overexpression of a mutant valosin-containing protein associated with IBMPFD promotes aberrant ubiquitin and TDP-43 accumulation and cognitive dysfunction in transgenic mice. *Am J Pathol.* 2013;183:504–15.
53. Deng HX, Chen W, Hong ST, Boycott KM, Gorrie GH, Siddique N, et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature.* 2011;477:211–5.
54. Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 2010;465:223–6.
55. Fecto F, Yan J, Vemula SP, Liu E, Yang Y, Chen W, et al. SQSTM1 Mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2011;68:1440–6.
56. Rubino E, Rainero I, Chio A, Rogaeva E, Galimberti D, Fenoglio P, et al. SQSTM1 Mutations in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2012;79:1556–62.
57. Wang W, Wang L, Lu J, Siedlak SL, Fujioka H, Liang J, et al. The inhibition of TDP-43 mitochondrial localization blocks its neuronal toxicity. *Nat Med.* 2016;22:869–78.
58. Foster NL, Wilhelmsen K, Sima A, Jones MZ, D'Amato CJ, Gilman S. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann Neurol.* 1997;41:706–15.
59. Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, Boeve B, Baker M, Adamson J, et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet.* 2006;15:2988–3001.
60. Chen-Plotkin AS, Martínez-Lage M, Sleiman PM, Hu W, Greene R, McCarty Wood E, et al. Genetic and clinical features of progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol.* 2011;68:488–97.
61. Yu CE, Bird TD, Bekris LM, Montine TJ, Leverenz JB, Steinbart E, et al. The spectrum of mutations in progranulin. A collaborative study screening 545 cases of neurodegeneration. *Arch Neurol.* 2010;67:161–70.
62. Eriksen JL, Mackenzie IR. Progranulin: normal function and role in neurodegeneration. *J Neurochem.* 2008;104:287–97.
63. Clot F, Rovlet-Lecrux A, Lamari F, Noël S, Keren B, Camuzat A, et al. Partial deletions of the GRN gene are a cause of frontotemporal lobar degeneration. *Neurogenetics.* 2014;15:95–100.
64. Kelley BJ, Haidar W, Boeve BF, Baker M, Graff-Radford NR, Krefft T, et al. Prominent phenotypic variability associated with mutations in progranulin. *Neurobiol Aging.* 2009;30:739–51.
65. Takada LT. The genetics of monogenic frontotemporal dementia. *Dement Neuropsychol.* 2015;9:219–29.
66. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, Darvish D, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet.* 2004;36:377–81.
67. Van der Zee J, Pirici D, van Langenhove T, Engelborghs S, Vandenberghe R, Hoffmann M, et al. Clinical heterogeneity in 3 unrelated families linked to VCP p.Arg159His. *Neurology.* 2009;73:626–32.
68. Kim EJ, Park YE, Kim DS, Ahn BY, Kim HS, Chang YH, et al. Inclusion body myopathy with Paget disease of bone and frontotemporal dementia linked to VCP p.Arg155Cys in a Korean family. *Arch Neurol.* 2011;68:787–96.
69. Forman MS, Mackenzie IR, Cairns NJ, Swanson E, Boyer PJ, Drachman DA, et al. Novel ubiquitin neuropathology in frontotemporal dementia with valosin-containing protein gene mutations. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006;65:571–81.
70. Kwong LK, Neumann M, Sampathu DM, Lee VM, Trojanowski JQ. Proteinopathy: the neuropathology underlying major forms of sporadic and familial frontotemporal lobar degeneration and motor neuron disease. *Acta Neuropathologica.* 2007;114:63–70.
71. Le Ber I, Camuzat A, Berger E, Hannequin D, Laquerrière A, Golfier V, et al. Chromosome 9p-linked families with frontotemporal dementia associated with motor neuron disease. *Neurology.* 2009;72:1669–76.
72. Neumann M, Rademakers R, Roeber S, Baker M, Kretzschmar HA, Mackenzie IRA. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain.* 2009;132:2922–31.
73. Holm IE, Isaacs AM, Mackenzie IR. Absence of FUS-immunoreactive pathology in frontotemporal dementia linked to chromosome 3 (FTD-3) caused by mutation in the CHMP2B gene. *Acta Neuropathol.* 2009;118:719–20.
74. Mishima T, Koga S, Lin WL, Kasanuki K, Castanedes-Casey M, Wszolek ZK, et al. Perry syndrome: a distinctive type of TDP-43 proteinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2017;76:676–82.
75. Geser F, Winton MJ, Kwong LK, Xu Y, Xie SX, Igaz LM, et al. Pathological TDP-43 in parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. *Acta Neuropathol (Berl).* 2007;115:133–45.
76. Hasegawa M, Arai T, Akiyama H, Nonaka T, Mori H, Hashimoto T, et al. TDP-43 is deposited in the Guam parkinsonism-dementia complex brains. *Brain.* 2007;130:1386–94.
77. Bigio EH, Mishra M, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Johnson N, Rademaker A, et al. TDP-43 pathology in primary progressive aphasia and frontotemporal dementia with pathologic Alzheimer disease. *Acta Neuropathol.* 2010;120:43–54.
78. Uryu K, Nakashima-Yasuda H, Forman MS, Kwong LK, Clark CM, Grossman M, et al. Concomitant TAR-DNA-binding protein 43 pathology is present in Alzheimer disease and corticobasal degeneration but not in other tauopathies. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008;67:555–64.
79. Rayaprolu S, Fujioka S, Traynor S, Soto-Ortolaza AI, Petrucelli L, Dickson DW, et al. TARDBP mutations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:312–5.
80. Yokota O, Davidson Y, Bigio EH, Ishizu H, Terada S, Arai T, et al. Phosphorylated TDP-43 pathology and hippocampal sclerosis in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* 2010;120:55–66.
81. Schwab C, Arai T, Hasegawa M, Yu S, McGeer PL. Colocalization of transactivation-responsive DNA-binding protein 43 and huntingtin in inclusions of Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008;67:1159–65.
82. Nakashima-Yasuda H, Uryu K, Robinson J, Xie SX, Hurtig H, Duda JE, et al. Co-morbidity of TDP-43 proteinopathy in Lewy body related diseases. *Acta Neuropathol.* 2007;114:221–9.
83. Freeman SH, Spires-Jones T, Hyman BT, Growdon JH, Frosch MP. TAR-DNA binding protein 43 in Pick disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008;67:62–7.
84. Kosaka T, Fu YJ, Shiga A, Ishidaira H, Tan CF, Tani T, et al. Primary lateral sclerosis: upper-motor-predominant amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal lobar degeneration—immunohistochemical and biochemical analyses of TDP-43. *Neuropathology.* 2012;32:373–84.
85. Roeber S, Mackenzie IR, Kretzschmar HA, Neumann M. TDP-43-negative FTL-D-U is a significant new clinico-pathological subtype of FTL-D. *Acta Neuropathol.* 2008;116:147–57.
86. Geser F, Malunda JA, Hurtig HI, Duda JE, Wenning GK, Gilman S, et al. TDP-43 pathology occurs infrequently in multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37:358–65.
87. Mateen FJ, Josephs KA. TDP-43 is not present in brain tissue of patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;108:297–8.

88. Takeda T. Possible concurrence of TDP-43, tau and other proteins in amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathology*. 2018;38:72–81.
89. Koga S, Lin WL, Walton RL, Ross OA, Dickson DW. TDP-43 pathology in multiple system atrophy: colocalization of TDP-43 and α -synuclein in glial cytoplasmic inclusions. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44:707–21.
90. Nana AL, Sidhu M, Gaus SE, Hwang JL, Li L, Park Y, et al. Neurons selectively targeted in frontotemporal dementia reveal early stage TDP-43 pathobiology. *Acta Neuropathol*. 2019;137:27–46.
91. Steinacker P, Hendrich C, Sperfeld AD, Jesse S, von Arnim CA, Lehnert S, et al. TDP-43 in cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2008;65:1481–7.
92. Goossens J, Vanmechelen E, Trojanowski JQ, Lee VM, van Broeckhoven C, van der Zee J, et al. TDP-43 as a possible biomarker for frontotemporal lobar degeneration: a systematic review of existing antibodies. *Acta Neuropathol Commun*. 2015;3:15.
93. Ahmed RM, Paterson RW, Warren JD, Zetterberg H, O'Brien JT, Fox NC, et al. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1426–34.
94. Vanden Broeck L, Callaerts P, Dermaut B. TDP-43 mediated neurodegeneration: towards a loss-of-function hypothesis? *Trends Mol Med*. 2014;20:66–71.
95. Wang P, Deng J, Dong J, Liu J, Bigio EH, Mesulam M, et al. TDP-43 induces mitochondrial damage and activates the mitochondrial unfolded protein response. *PLoS Genet*. 2019;15:e1007947, 5.
96. Swatek K, Komander D. Ubiquitin modifications. *Cell Res*. 2016;26:399–422.
97. Wang X, Terpstra EJM. Ubiquitin receptors and protein quality control. *J Moll Cell Cardiol*. 2013;55:73–84.
98. Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM, Azmani A, Masdjedi R, de Koning I, et al. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2008;71:1220–6.
99. Giannini LAA, Xie SX, McMillan CT, Liang M, Williams A, Jester C, et al. Divergent patterns of TDP-43 and tau pathologies in primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2019;85:630–43.
100. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev*. 2010;6:88–97.
101. Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, Chou TT, Micsenyi M, Truax A, et al. Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *Am J Pathol*. 2006;169:1343–52.
102. Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol*. 2010;119:1–4.
103. Cykowski MD, Powell SZ, Schulz PE, Takei H, Rivera AL, Jackson RE, et al. Hippocampal sclerosis in older patients: Practical examples and guidance with a focus on cerebral age-related TDP-43 with sclerosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:1113–26.
104. Onyike CU, Pletnikova O, Sloane KL, Sullivan C, Troncoso JC, Rabins PV. Hippocampal sclerosis dementia: an amnesic variant of frontotemporal degeneration. *Dement Neuropsychol*. 2013;7:83–7.
105. Amador-Ortiz C, Lin WL, Ahmed Z, Personett D, Davies P, Duara R, et al. TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2007;61:435–45.
106. López O, Kofler J, Steinberg A, Becker J, Sweet R, Berman S, et al. Relationship between hippocampal sclerosis and TDP-43, and duration of the symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients. *Neurology*. 2016;86 16 Suppl. S39.003.
107. Wilson AC, Dugger BN, Dickson DW, Wang DS. TDP-43 in aging and Alzheimer's disease – a review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011;4:147–55.
108. Josephs KA, Whitwell JL, Knopman DS, Hu WT, Stroh DA, Baker M, et al. Abnormal TDP-43 immunoreactivity in AD modifies clinicopathologic and radiologic phenotype. *Neurology*. 2008;70:1850–7.
109. Quadri M, Cossu G, Saggi V, Simons EJ, Murgia D, Melis M, et al. Broadening the phenotype of TARDBP mutations: the TARDBP Ala382Thr mutation and Parkinson's disease in Sardinia. *Neurogenetics*. 2011;12:203–9.
110. Roberson EK. Mouse models of frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2012;72:837–49.