

## C9orf72, age at onset, and ancestry help discriminate behavioral from language variants in FTL D cohorts

Beatrice Costa, BSc<sup>1</sup>; Claudia Manzoni, PhD<sup>2,3</sup>\*; Manuel Bernal-Quiros, PhD<sup>4</sup>; Demis A Kia, MD<sup>1</sup>; Miquel Aguilar, MD<sup>5</sup>; Ignacio Alvarez, MSc<sup>6,55</sup>; Victoria Alvarez, PhD<sup>7,54</sup>; Ole Andreassen, MD, PhD<sup>8</sup>; Maria Anfossi, PhD<sup>9</sup>; Silvia Bagnoli, PhD<sup>10</sup>; Luisa Benussi, PhD<sup>11</sup>; Livia Bernardi, PhD<sup>9</sup>; Giuliano Binetti, MD<sup>11</sup>; Daniel Blackburn, MD, PhD<sup>12</sup>; Mercè Boada, MD, PhD<sup>13,56</sup>; Barbara Borroni, MD<sup>14</sup>; Lucy Bowns<sup>15,57</sup>; Geir Bråthen, MD, PhD<sup>16,58</sup>; Amalia C Bruni, MD<sup>9</sup>; Huei-Hsin Chiang, PhD<sup>17,59</sup>; Jordi Clarimon, PhD<sup>18,56</sup>; Shuna Colville, MSc<sup>19</sup>; Maria E Conidi, PhD<sup>9</sup>; Tom E Cope, MD, PhD<sup>15,57</sup>; Carlos Cruchaga, PhD<sup>20</sup>; Chiara Cupidi, MD<sup>9</sup>; Maria Elena Di Battista, MD, PhD<sup>21</sup>; Janine Diehl-Schmid, MD<sup>22</sup>; Monica Diez-Fairen, MSc<sup>6,55</sup>; Oriol Dols-Icardo, PhD<sup>18,56</sup>; Elisabetta Durante, PhD<sup>23</sup>; Dušan Flisar, MD<sup>24,60</sup>; Francesca Frangipane, MD<sup>9</sup>; Daniela Galimberti, PhD<sup>25,61</sup>; Maura Gallo, PhD<sup>9</sup>; Maurizio Gallucci, MD<sup>21</sup>; Roberta Ghidoni, PhD<sup>11</sup>; Caroline Graff, MD, PhD<sup>17,59</sup>; Jordan H Grafman, PhD<sup>26</sup>; Murray Grossman, MD<sup>27,62</sup>; John Hardy, PhD<sup>1,28</sup>; Isabel Hernández, MD, PhD<sup>13,56</sup>; Guy JT Holloway, MBBS<sup>29,19</sup>; Edward D Huey, MD<sup>30</sup>; Ignacio Illán-Gala, MD, PhD<sup>18,56</sup>; Anna Karydas, MSc<sup>31</sup>; Behzad Khoshnood, PhD<sup>17,59</sup>; Milica G Kramberger, MD, PhD<sup>24,60</sup>; Mark Kristiansen, PhD<sup>32</sup>; Patrick A Lewis, PhD<sup>1,3,72</sup>; Alberto Lleó, MD, PhD<sup>18,56</sup>; Gaganjit K Madhan, MSc<sup>32</sup>; Raffaele Maletta, MD<sup>9</sup>; Aleš Maver, MD, PhD<sup>39</sup>; Manuel Menendez- Gonzalez, MD, PhD<sup>7,63</sup>; Graziella Milan, MD<sup>33,44</sup>; Bruce Miller, MD<sup>31</sup>; Merel O Mol, MSc<sup>34</sup>; Parastoo Momeni, PhD<sup>35</sup>; Sonia Moreno-Grau, PhD<sup>13,56</sup>; Chris M Morris, PhD<sup>36</sup>; Benedetta Nacmias, PhD<sup>10,64</sup>; Christer Nilsson, MD<sup>37,50</sup>; Valeria Novelli, PhD<sup>38,65</sup>; Linn Öijerstedt, MD<sup>17,59</sup>; Alessandro Padovani, MD<sup>14</sup>; Suvankar Pal, MBBS MRCP MD<sup>19,66</sup>; Yasmin Panchbhaya, MSc<sup>32</sup>; Pau Pastor, MD, PhD<sup>6,55</sup>; Borut Peterlin, MD, PhD<sup>39</sup>; Irene Piaceri, PhD<sup>10</sup>; Stuart Pickering-Brown, PhD<sup>40</sup>; Yolande AL Pijnenburg, MD, PhD<sup>41,67</sup>; Annibale A Puca, MD<sup>42,68</sup>; Innocenzo Rainero, MD, PhD<sup>43</sup>; Antonella Rendina, PhD<sup>44</sup>; Anna MT Richardson, FRCP<sup>45,40</sup>; Ekaterina Rogaeva, PhD<sup>46</sup>; Boris Rogelj, PhD<sup>47,69</sup>; Sara Rollinson, PhD<sup>40</sup>; Giacomina Rossi, PhD<sup>48</sup>; Carola Rossmeier, MD<sup>22</sup>; James B Rowe, MD, PhD<sup>15,57</sup>; Elisa Rubino, MD, PhD<sup>43</sup>; Agustín Ruiz, MD, PhD<sup>13,56</sup>; Raquel Sanchez-Valle, MD, PhD<sup>49,70</sup>; Sigrid B Sando, PhD<sup>16,58</sup>; Alexander F Santillo, MD, PhD<sup>50</sup>; Jennifer Saxon, MSc<sup>45</sup>; Elio Scarpini, MD<sup>25,61</sup>; Maria Serpente, PhD<sup>25,61</sup>; Nicoletta Smirne, BSc<sup>9</sup>; Sandro Sorbi, MD<sup>10,64</sup>; EunRan Suh, PhD<sup>27</sup>; Fabrizio Tagliavini, MD<sup>48</sup>; Jennifer C Thompson, PhD<sup>45,40</sup>; John Q Trojanowski, MD, PhD<sup>27</sup>; Vivianna M Van Deerlin, MD, PhD<sup>27</sup>; Julie Van der Zee, PhD<sup>51,71</sup>; Christine Van Broeckhoven, DSc, PhD<sup>51,71</sup>; Jeroen van Rooij, MD<sup>34</sup>; John C Van Swieten, MD<sup>34</sup>; Arianna Veronesi, MD, PhD<sup>23</sup>; Emilia Vitale, PhD<sup>44</sup>; Maria L Waldö, MD, PhD<sup>52</sup>; Cathy Woodward, MSc<sup>4</sup>; Jennifer Yokoyama, PhD<sup>31</sup>; Valentina Escott-Price, PhD<sup>53</sup>; James M Polke, PhD<sup>4</sup> and Raffaele Ferrari, PhD<sup>1</sup> for the International FTD-Genetics Consortium (IFGC)

L'attenzione volta a migliorare la comprensione della Malattia Frontotemporale (FTD) è in continuo aumento. In quest'ottica, l'International FTD-Genetic Consortium ha pubblicato in questi giorni su *Neurology* un'analisi dei fattori di rischio potenzialmente in grado di discriminare fra lo sviluppo della variante comportamentale (bvFTD) o linguistica (PPA) di demenza Frontotemporale. In particolare, l'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare in che modo l'associazione tra l'entità dell'espansione del gene C9orf72, uno dei geni più frequentemente associati a FTD, l'ascendenza e l'età d'esordio di malattia, potesse aiutare nel discriminare le due varianti di FTD.

Sono interessanti i risultati dello studio che hanno dimostrato come la variante comportamentale rispetto a quella linguistica sia associata ad una maggiore espansione del gene C9orf72, la quale, a sua volta, è più frequente negli individui dell'Europa centro - settentrionale. Inoltre, anche l'insorgenza di malattia risulta più precoce nei pazienti con maggiore espansione del gene e/o provenienti dall'Europa centro-settentrionale.

La conclusione degli autori è un modello di previsione basato sull'espansione del gene C9orf72, l'ascendenza e l'età d'esordio della malattia in grado di predire con un'accuratezza del 64% una diagnosi di bvFTD.