

## 전두측두엽치매의 유전학적 고찰

김윤중

한림대학교 일송생명과학연구소  
한림대성심병원 신경과

### Address for correspondence

Yun Joong Kim, M.D.  
ILSONG Institute of Life Science, Hallym University,  
Department of Neurology, Hallym University  
Sacred Heart Hospital, ILSONG B/D, 1605-4  
Gwanyang-dong, Dongan-gu, Anyang 431-060,  
Korea  
Tel: +82-31-380-1666  
Fax: +82-31-388-3427  
E-mail: yunkim@hallym.ac.kr

## Genetic Aspects of Frontotemporal Dementia

Yun Joong Kim, M.D.

ILSONG Institute of Life Science, Hallym University, Department of Neurology, Hallym University  
Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea

Frontotemporal lobar degeneration (or frontotemporal dementia, FTD) is a group of disorders which is clinically, neuropathologically and genetically heterogeneous. Discovery of tau mutation in "frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17" (FTDP-17) led to a big progress in our understanding of frontotemporal dementia and tauopathies. However, substantial number of sporadic and familial FTD are not associated with tau pathology. Tau mutations have been found only in a part of familial FTD, and a number of new loci linked to familial FTD have been identified. This review will cover evolving knowledge and concept of FTD with respect to genetic and neuropathological heterogeneity.

**Key Words:** Frontotemporal dementia, MAPT, Mutation, Haplotype, Mutation, Familial dementia

## 서 론

아밀로이드판(amyloid plaque)과 신경섬유매듭(neurofibrillary tangle) 같은 특징적인 병리소견을 가지는 알츠하이머병과는 달리 전두측두엽치매는 다양한 임상적 그리고 병리적 진단명이 혼재하는 질환군이다. Arnold Pick은 1882년 전두엽과 측두엽에 국한된 심한 대뇌피질 위축을 보이는 환자들을 처음 보고하였는데[1], 이후 조직 병리 소견상 세포 내 붕입체(Pick body)와 ballooned neuron이 존재하는 것이 알려지게 되었고[2], 이후 픽병(Pick disease)이라 명명되었다[3]. 그러나 근래에 임상 양상이 전형적인 픽병과 다소 차이를 보이고, 병리소견상 전형적인 전두엽과 측두엽의 위축과 다르거나, Pick body나 ballooned neuron이 관찰되지 않는 비전형적인 증례들이 점차 알려지게 되었다. 이 증례들은 전두측두엽치매(frontotemporal dementia), frontal lobe degeneration of the non-Alzheimer type, 전두측두엽 퇴행성질환(frontotemporal lobar degeneration, FTL), dementia lacking distinct histopathological features (DLHD), primary progressive aphasia (PPA), 의미치매(semantic dementia, SD) 등과 같은 다양한 병명으로 기술되었다[4]. 이들 병명들은 임상적 관점, 특히 신경심리학적 관점이나 병리학적 관점에 근거하여 명명된 것으로서, 과연 이들 질환을 어떻게 분류하거나 통칭할 것인가에 관하여 이견이 많다[5]. 일반적으로 알츠하이머병의 형태가 아닌 치매로서 전두엽과 측두엽의 진행성 신경세포의 퇴행이 있는 경우 전두측두엽 퇴행성질환(FTLD)

이라 한다. 전두측두엽 퇴행성질환은 임상 증상에 따라 행동장애를 주 증상으로 보이는 전두측두엽치매(frontotemporal dementia, FTD), 그리고 언어 장애가 주 증상인 의미치매와 primary progressive aphasia의 세가지 임상증후군의 형태로 나눌 수 있다. 그러나 같은 임상 증후군 내에서도 상이한 병리학적 소견을 보일 수 있고(예, 임상진단이 전두측두엽치매인 환자에서 병리학적 진단이 픽병이거나 진행성 핵상마비인 경우), 정반대로 동일한 분자세포학적 병리 소견(혹은 병리학적 진단명)이 다른 임상 양상으로 나타날 수도 있다(예, 픽병의 병리소견이 각각 전두측두엽치매 환자와 primary progressive aphasia 환자에서 나타나는 경우). 즉 전두측두엽치매는 임상적으로나 병리학적으로 비균질적인(heterogenous) 질환군이다[4, 6-8] (Table 1). 본 종설에서는 기술의 편의상 병리학적으로 전두엽과 측두엽에서 신경세포의 퇴행성 변화를 보이고, 이러한 병리적 변화가 일어난 해부학적 세부 부위에 따라 행동장애, 언어장애 및 기타 다양한 치매의 임상소견을 보이는, 픽병을 포함한 상기에 나열된 질환들을 전두측두엽 치매라 총칭한다.

## 전두측두엽치매 환자에서 tau 유전자의 변이

disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex (DDPAC)라고 명명된, 상염색체상 우성유전의 치매를 보이는 가족에서 원인 유전자 돌연변이가 위치한 유전자좌가 17번 염색

체의 q21-22임이 알려진 이후[9], pallido-ponto-nigral degeneration (PPND), frontotemporal dementia with parkinsonism (FLDEM) 혹은 multiple system tauopathy with presenile dementia (MSTD)라고 명명된 다른 가계들로부터 같은 유전자좌에 원인 유전자가 위치하는 것이 밝혀졌고, 이들 병명들은 이후 frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17)로 통일되어 명명되었다[10]. 후에 이들 질환의 원인이 되는 유전자 돌연변이는 microtubule-asso-

**Table 1.** Neuropathologic classification of frontotemporal dementia[4]

1. When the predominant neuropathological abnormalities are tau-positive inclusions (with associated neuron loss and gliosis) and insoluble tau has a predominance of tau with 3 microtubule-binding repeats, the most likely diagnoses are
  - (a) Pick disease,
  - (b) frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17, or
  - (c) other as yet unidentified familial and sporadic frontotemporal disorders.
2. When the predominant neuropathological abnormalities are tau-positive inclusions (with associated neuron loss and gliosis) and insoluble tau has a predominance of 4 microtubule-binding repeats, the most likely diagnoses are
  - (a) corticobasal degeneration,
  - (b) progressive supranuclear palsy,
  - (c) frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17, or
  - (d) other as yet unidentified familial and sporadic frontotemporal disorders.
3. When the predominant neuropathological abnormalities are tau-positive inclusions (with associated neuron loss and gliosis) and insoluble tau has a predominance of 3 and 4 microtubule-binding repeats, the most likely diagnoses are
  - (a) neurofibrillary tangle dementia,
  - (b) frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17, or
  - (c) other as yet unidentified familial and sporadic frontotemporal disorders.
4. When the predominant neuropathological abnormalities are frontotemporal neuronal loss and gliosis without tau- or ubiquitin-positive inclusions and without detectable amounts of insoluble tau, the most likely diagnoses are
  - (a) frontotemporal lobar degeneration (also known as dementia lacking distinct histopathological features) or
  - (b) other as yet unidentified familial and sporadic frontotemporal disorders.
5. When the predominant neuropathological abnormalities are frontotemporal neuronal loss and gliosis with ubiquitin-positive, tau-negative inclusions and without detectable amounts of insoluble tau, with MND or without MND but with MND-type inclusions, the most likely diagnoses are
  - (a) frontotemporal lobar degeneration with MND,
  - (b) frontotemporal lobar degeneration with MND-type inclusions but without MND, or
  - (c) other as yet unidentified familial and sporadic frontotemporal disorders.

MND, motor neuron disease.

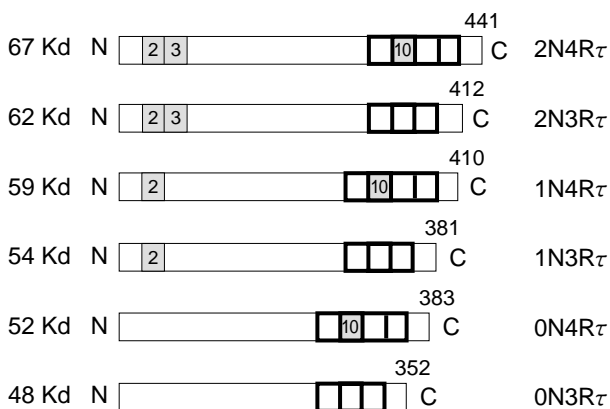
ciated protein인 tau 유전자(MAP tau, MAPT)에 존재하는 것이 밝혀졌다[11-17]. 환자들은 대부분 성인에서 발병하는 행동장애를 주된 초기 증상으로 하며, 이후 다양한 빈도로 파킨슨 병 증상, 전두엽치매, 그리고 근위축증(amyotrophy) 등의 증상을 보인다.

FTDP-17은 병리학적으로 전두엽과 측두엽 피질의 superficial layer에서 신경세포의 소실, 신경교세포 증식, 해면상 변화(spongiosis)를 보이고 기저핵(basal ganglia)의 침범도 심하게 나타난다. FTDP-17 환자의 뇌조직에서 신경세포와 신경교세포 내에는 주로 tau 단백질로 구성된 봉입체가 관찰된다. Goedert에 의하여 MAPT 유전자가 처음 클로닝(cloning)된[18] 이후 알츠하이머병에서 관찰되는 신경섬유매듭은 물론 다른 퇴행성 신경질환 환자의 신경세포나 신경교세포 혹은 neuropil에서 관찰되는 봉입체들의 주요 구성성분이 tau 단백질인 것으로 알려졌다. 뇌조직 내에서 이러한 tau 단백질의 축적이 관찰되는 픽병(Pick disease), 진행성핵상마비, corticobasal degeneration, FTD with motor neuron disease, 알츠하이머병 등의 신경질환을 통칭하여 tauopathy라 한다[19-21]. FTDP-17에서 tau 단백질로 구성된 봉입체가 관찰되며 tau 유전자의 변이를 가지고 있음이 밝혀짐에 따라, tau 단백질은 신경세포 사멸을 일으키는 직접적인 원인으로 생각되고 있다. 따라서 FTDP-17과 유사하게, 뇌조직 내에 tau 단백질의 축적이 알려진 다른 퇴행성 신경질환들에서도 tau 단백질에 의한 공통된 세포사멸 기전이 있으리라 추정되고 있다.

전두측두엽치매 환자에서 가족력이 있는 환자의 빈도가 높다는 사실은 과거부터 잘 알려져 있었는데[6], 보고자에 따라 38-57%까지 다양하게 보고하였다[22-24]. MAPT 유전자의 돌연변이 빈도는 연구 대상 환자의 특징에 따라 다양하다. 전체 전두측두엽 환자를 연구대상으로 한 경우 5.9-17.8%, 가족력을 가지는 전두측두엽치매 환자 군에서는 10.5-50%, 부검에 의하여 tauopathy가 확인된 경우는 가족력 유무에 관계없이 9.4-33%의 환자에서 MAPT 유전자의 변이를 가지고 있다고 보고되었다. 반면 가족력이 없는 특발성 전두측두엽치매 환자에서 병리학적 검사상 뇌조직에 tau 단백질의 침착이 없는 경우 MAPT 유전자의 변이가 보고된 경우는 없었다[23-27]. 한편 tauopathy가 없는 전두측두엽치매 환자의 많은 경우에서 운동신경원질환(motor neuron disease)에서 관찰되는 형태의 ubiquitin 항체에 염색되는 봉입체(ubiquitin-positive inclusion)가 관찰된다[8].

Tau 단백질은 microtubule-associated protein으로 세포 내 microtubule을 조립(assembly)하고 안정화(stabilization)시키는 역할을 한다[19]. MAPT 유전자의 Exon 2와 3은 각각 29개와 58개의 아미노산으로 이루어져 있고 "projection domain"을 포함하는데, 이것은 microtubule의 간격을 유지시켜주는(spacing) 작용을 한다고 추정된다. Exon 9, 10, 11, 12에는 불완전하게 반복되는, microtubule과 결합하는 도메인(imperfectly repeating microtubule-binding domain)이 존재 한다. MAPT 유전자로부터 mRNA가 만들어지는 과정에서 exon 2, 3, 10이

각각 포함되거나 제외됨으로써 6개의 tau 단백 isoform이 존재하게 된다[19] (Fig. 1). 특히 exon 10의 포함 여부는 microtubule과의 결합능에 영향을 줄 수 있는데, exon 10이 포함된 경우를 4-repeat tau isoforms (4R $\tau$ )라 하고 제외된 경우를 3-repeat tau isoforms (3R $\tau$ )라고 한다. 정상 성인의 뇌조직에서는 3R $\tau$ 와 4R $\tau$ 가 발현되는 정도가 비슷하나, tauopathy 환자에서는 두 isoform간의 비율이 변화된다. 픽병에서는 뇌조직에 침착된 tau 단백질 중 3R $\tau$ 가 4R $\tau$ 에 비하여 증가되어 있고, 진행성핵상마비 환자와 corticobasal degeneration 환자의 뇌조직에서는 4R $\tau$  단백질의 침착이 증가되어 있다. 그러나 FTDP-17 환자에서는 돌연변이의 종류에 따라 3R $\tau$ 와 4R $\tau$ 의 비율의 변화가 다양하게 나타난다[27, 28]. Tau 유전자의 돌연변이는 현재까지 33개가 밝혀져 있는데 exon 10 부위에 가장 많이 존재한다[29]. 대부분의 tau 유전자 돌연변이는 exon에서 발견되지만, intron 부위의 돌연변이에 의한 FTDP-17도 밝혀져 있다. mRNA가 만들어지는 과정에서 stem-loop 구조를 형성하는데 중요한 splice site인



**Fig. 1.** Six isoforms of tau protein in human brain. Alternatively spliced exons 2, 3, and 10 produced six tau isoforms, amino acids range from 352 to 441 (marked on the right upper corner of each isoform diagram). 0N, 1N and 2N refer to zero, one and two amino terminus insert (exon 2 and exon 3). Exons with bold outline have imperfectly repeating microtubule-binding domain. Depending on whether exon 10 is spliced in or out, each isoform is named as 3R or 4R. Numbers in each box represent the number of exons. Predicted molecular weight is marked on left as in Kd.

intron 부위의 돌연변이는 microtubule binding domain을 포함하는 3R와 4R tau isoform의 비율을 변화시키고, 결국 microtubule 조립 능력의 변화를 일으킴으로써 신경조직의 퇴행성 변화를 일으키는 것으로 추정되고 있다[14, 15, 30, 31]. MAPT 유전자의 특정 돌연변이 형태(유전형)에 따른 특징적인 임상양상과 병리소견(표현형)이 일부 보고되었다. R5L 돌연변이 환자는 진행성핵상마비와 유사한 임상양상을 보였고[32], V337M 환자에서 조발성 paranoid delusion과 antisocial behavior를 보이고, Pick disease의 증상과 병리소견은 G389R, K257T, G272V, L266V, S320F, K369I 등 여러 가지 변이를 가진 환자에서 나타났다[33]. 그러나 동일한 돌연변이를 가진 가계 내에서조차 임상증상은 다양하게 나타나므로[29, 34, 35], 유전형과 표현형간의 밀접한 상관관계는 없는 것으로 생각된다. 가장 흔한 MAPT 유전자 돌연변이 형태인 P301L을 가진 대부분의 환자는 임상적으로 전형적인 전두측두엽치매의 증상을 보이지만, 발병연령의 편차가 매우 크고(40-75세), 병리학적으로는 가계 내에서 조차 corticobasal degeneration이나 픽병과 같은 다양한 양상을 보인다. 결국 이와 같은 임상과 병리소견과 발병연령의 다양성은 MAPT 유전자의 돌연변이뿐만 아니라 다른 유전적인 그리고 환경적인 요인들도 이 질환의 발병과 관련되어 있음을 시사한다[36].

### 전두측두엽치매 환자에서 MAPT 이외의 다른 유전자 변이

가족력을 가지는 전두측두엽치매 환자의 최대 50%에서만 MAPT 유전자의 돌연변이가 밝혀지는 사실만으로도 전두측두엽치매는 알츠하이머병이나 파킨슨병과 마찬가지로 유전학적으로 비균질적임을 알 수 있다(Table 2).

Brown 등(1995)에 의하여 Denmark의 Jutland 영역에 거주하는 전두측두엽치매 가계에서 원인 유전자좌가 3번 염색체의 centromere 주변 부위에 매핑 되었다[37-39]. 이 가계에서 치매는 상염색체상 우성으로 유전되며 평균 발병 연령은 57세이며 기억장애, 인지기능 감소, 무감동증, aggressiveness, stereotyped

**Table 2.** Loci and genes linked to familial frontotemporal dementia

Phenotypes/neuropathology-name of kindred	Mode of inheritance	Locus	Genes	References
FTD and parkinsonism	Autosomal dominant	17q21-22	MAPT	9, 15
FTD/DLDH-Danish kindred	Autosomal dominant	3p11-q11	not cloned	37
FTD with MND/UI	Autosomal dominant	9q21-22	not cloned	41
FTD with MND/TI, SI-"SF family A"	Autosomal dominant	17q21-22	not cloned*	44
FTD without MND/UI-Dutch kindred	Autosomal dominant	17q21-22	not cloned*	43
FTD/HDDD2	Autosomal dominant	17q21-22	not cloned*	42, 50
FTD/tauopathy, Pick cell	Autosomal dominant	14q24.3	PS-1	49

FTD, frontotemporal dementia; MND, motor neuron disease; DLDH, dementia lacking distinctive histology; HDDD2, hereditary dysphasic disinhibition dementia 2; TI, tau inclusion; SI,  $\alpha$ -synuclein inclusion; UI, ubiquitin-positive inclusion; \*, not cloned but mutation of MAPT was excluded in these families.

behavior, disinhibition 등과 같은 인격과 행동장애를 주 증상으로 시작하여 후기에는 보행장애, 근강직(rigidity), 심부전반사 항진증 및 추체로징후 등을 보인다. 병리소견상 대뇌 피질의 위축이 전두엽과 측두엽에서 주로 나타나며, 신경세포 소실, 신경교세포 증식, myelin 소실 등과 같은 백질의 변화를 보이나 plaque나 tangle 그리고 tau 단백질의 침착에 의한 붓입체는 관찰되지 않는다.

일부 전두측두엽치매 환자에서 근위축성측색경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)이 동반되어 있는 것은 과거부터 잘 알려져 있었다[40]. Hosler 등(2000)이 ALS를 동반한 FTD 가계로부터 genomewide linkage analysis를 수행하여 원인 유전자를 9q21-q22에 매핑 하였다[41]. 이 가계들 내에서 치매에 이환 된 환자는 사회적으로 부적절한 충동적인 행동을 초기에 보이고, 기억력 장애는 후에 나타난다. 환자들은 신경학적으로 frontal lobe releasing sign과 함께 corticospinal track과 lower motor neuron 징후를 보인다. 병리소견상 전두엽과 측두엽의 위축과 세포소실, 신경교세포 증식과 공포화를 보이나 Pick body, 아밀로이드 침착 및 신경섬유매듭은 관찰되지 않는다.

최근 가족성 전두측두엽 환자의 가계 중에 17번 염색체의 17q21-22 유전자좌에 linkage가 되지만 FTDP-17 환자와는 달리 MAPT 유전자의 변이가 발견되지 않는 가계도 보고되었다[42-44]. 이들 가계의 환자에서 tau 단백질의 생화학적 변화와 병리학적 소견이 서로 차이가 난다는 사실은 매우 흥미롭다. Rosso 등(2001)이 보고한 가계에서는 초기 증상이 주로 언어장애이며, 병리학적으로는 tau나  $\alpha$ -synuclein 항체로는 염색되지 않고 ubiquitin 항체에 의하여 염색되는 붓입체를 보이며, tau 단백질의 isoform들 간의 비율의 변화는 없다[43]. 반면 Wilhelmsen 등이 보고한 가계(San Francisco family A)에서는 환자들은 주로 운동신경원질환이나 전부측두엽치매가 주증상이며, 파킨슨 양 증상이나 정신분열증 환자와 같은 executive function의 장애를 보이기도 한다. 뇌조직 검사상에는 tau와  $\alpha$ -synuclein 항체로 염색되는 붓입체가 관찰되며, 뇌조직 내에 침착 되는 tau 단백질의 isoform은 4-repeat tau (4R/0N)이다[44].

Presenilin-1 (PS-1) 유전자의 변이는 가족성 알츠하이머병에서 처음 보고된 이후 가족성 알츠하이머병을 일으키는 주된 원인 유전자로 알려져 있다[45]. 그러나 최근에 PS-1 유전자의 돌연변이(L113P, InsR352, M139V, G183V)를 가진 환자에서 임상적으로는 전두측두엽치매 소견을 보이는 증례가 드물지만 보고되고 있다[46-49]. 두 증례에서 신경병리 소견이 보고되었는데, PS-1 M139V 돌연변이 환자에서는 병리학적 검사상 알츠하이머병의 표식자인 아밀로이드 플라크와 신경섬유매듭이 관찰되었다[48]. 그러나 가장 최근에 보고된 PS-1의 G183V 돌연변이의 경우 Pick body, ballooned neuron과 같은 픽병의 병리소견을 보이고 아밀로이드 플라크와 신경섬유매듭과 같은 알츠하이머병의 병리소견은 관찰되지 않았다[50].

## 결론

전두측두엽치매는 임상적으로, 유전학적으로 그리고 병리학적으로 비균질적인 질환군이다. 전두측두엽치매는 다양한 임상적 병리학적 소견을 보이는 질환들의 집합체이며, 가족성으로 발병하는 전두측두엽치매 환자에서 여러 가지 원인 유전자나 유전자좌가 밝혀졌다. FTDP-17에서 MAPT 유전자 돌연변이의 발견은 전두측두엽치매를 이해하는데 커다란 기여를 하였다. 특히 MAPT 유전자의 동일한 돌연변이를 가진 가계 내에서 조차 다양한 발병연령과 임상증상을 가지고 있다는 사실은 전두측두엽치매의 발병에는 복잡한 환경적 요인과 MAPT 이외의 유전적 배경이 관여함을 암시한다. 향후 전두측두엽치매의 발병과 관련된 다른 유전자의 발굴과 유전적 그리고 환경적 요인의 규명은 이 질환을 이해하는데, 특히 전두엽과 측두엽에 국한된 신경세포의 퇴행 기전을 밝히는데 많은 도움이 되리라 생각된다. 아울러 국내에서 아직 MAPT 유전자의 돌연변이에 의한 FTDP-17 가계의 보고가 없는 실정이므로 이 분야에 대한 많은 관심이 요구된다.

## 참고문헌

1. Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Med Wochenschr* 1882; 17: 165-7.
2. Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1911; 4: 356-85.
3. Gans A. Betrachtungen über Art und Ausbreitung des krankhaften Prozesses in einem Fall von Pickscher Atrophie des Sternhirns. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1922; 80: 10-28.
4. McKhann GM, Albert AS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. *Clinical and Pathological Diagnosis of Frontotemporal Dementia: Report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. Arch Neurol* 2001; 58: 1803-9.
5. Kertesz A, Munoz DG, Hillis A. Preferred terminology. *Ann Neurol* 2003; 54 (Suppl 5): S3-6.
6. The Lund and Manchester Groups (1994) Consensus statement: clinical and neuropathological criteria for fronto-temporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 4: 416-8.
7. Kertesz A, Hillis A, Munoz DG. Frontotemporal degeneration, Pick's disease, Pick complex, and Ravel. *Ann Neurol* 2003; 54 (Suppl 5): S1-2.
8. Tolnay M, Probst A. Frontotemporal lobar degeneration--tau as a pied piper? *Neurogenetics* 2002; 4: 63-75.
9. Wilhelmsen KC, Lynch T, Pavlou E, Higgins M, Nygaard TG. Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 1159-65.
10. Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AAF, Johnes MZ, D'Amato CJ, Gil-

- man S, et al. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann Neurol* 1997; 41: 706-15.
11. Spillantini MG, Bird TD, Ghetti B. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathies. *Brain Pathol* 1998; 8: 387-402.
  12. Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, Nemens E, Garruto RM, Anderson L, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 1998; 43: 815-25.
  13. Schellenberg GD. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 1998; 43: 815-25.
  14. Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, Farlow MR, Klug A, Ghetti B. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7737-41.
  15. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998; 393: 702-5.
  16. Dumanchin C, Camuzat A, Campion D, Verpillat P, Hannequin D, Dubois B, et al. Segregation of a missense mutation in the microtubule-associated protein tau gene with familial frontotemporal dementia and parkinsonism. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1825-9.
  17. Clark LN, Poorkaj P, Wszolek Z, Geschwind DH, Nasreddine ZS, Miller B, et al. Pathogenic implications of mutations in the tau gene in pallido-ponto-nigral degeneration and related neurodegenerative disorders linked to chromosome 17. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13103-7.
  18. Goedert M, Wischik CM, Crowther RA, Walker JE, Klug A. Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: identification as the microtubule-associated protein tau. *Proc Nat Acad Sci* 1988; 85: 4051-5.
  19. Goedert M. Neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease and other tauopathies. *Prog Brain Res* 1998; 117: 287-306.
  20. Feany MB, Dickson DW. Neurodegenerative disorders with extensive tau pathology: a comparative study and review. *Ann Neurol* 1996; 40: 139-48.
  21. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1121-59.
  22. Chow T, Miller B, Hayashi V, Geschwind DH. Inheritance of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 1999; 56: 817-22.
  23. Stevens M, van Duijn CM, Kamphorst W, de Knijff P, Heutink P, van Gool WA, et al. Familial aggregation in frontotemporal dementia. *Neurology* 1998; 50: 1541-5.
  24. Poorkaj P, Grossman M, Steinbart E, Payami H, Sadovnick A, Nochlin D, et al. Frequency of tau gene mutations in familial and sporadic cases of non-Alzheimer dementia. *Arch Neurol* 2001; 58: 383-7.
  25. Rizzu P, Van Swieten JC, Joosse M, Hasegawa M, Stevens M, Tibben A, et al. High prevalence of mutations in the microtubule-associated protein tau in a population study of frontotemporal dementia in the Netherlands. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 414-21.
  26. Houlden H, Baker M, Adamson J, Grover A, Waring S, Dickson D, et al. Frequency of tau mutations in three series of non-Alzheimer's degenerative dementia. *Ann Neurol* 1999; 46: 243-8.
  27. Morris HR, Khan MN, Janssen JC, Brown JM, Perez-Tur J, Baker M, et al. The genetic and pathological classification of familial frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2001; 58: 1813-6.
  28. Reed LA, Wszolek ZK, Hutton M. Phenotypic correlations in FTDP-17. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 89-107.
  29. <http://www.hgmd.org>
  30. Hong M, Zhukareva V, Vogelsberg-Ragaglia V, Wszolek Z, Reed L, Miller BI, et al. Mutation-specific functional impairments in distinct tau isoforms of hereditary FTDP-17. *Science* 1998; 282: 1914-7.
  31. Hasegawa M, Smith MJ, Goedert M. Tau proteins with FTDP-17 mutations have a reduced ability to promote microtubule assembly. *FEBS Lett* 1998; 437: 207-10.
  32. Hayashi S, Toyoshima Y, Hasegawa M, Umeda Y, Wakabayashi K, Tokiguchi S, et al. Late-onset frontotemporal dementia with a novel exon 1 (Arg5His) tau gene mutation. *Ann Neurol* 2002; 51: 525-30.
  33. Lynch T, Sano M, Marder KS, Bell KL, Foster NL, Defendini RF, et al. Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementiaparkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology* 1994; 44: 1878-84.
  34. Sperfeld AD, Collatz MB, Baier H, Palmbach M, Storch A, Schwarz J, et al. FTDP-17: an early-onset phenotype with parkinsonism and epileptic seizures caused by a novel mutation. *Ann Neurol* 1999; 46: 708-15.
  35. Bugiani O. FTDP-17: phenotypical heterogeneity within P301S. *Ann Neurol* 2000; 48: 126.
  36. Bird T, Knopman D, VanSwieten J, Rosso S, Feldman H, Tanabe H, et al. Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia/Pick's disease. *Ann Neurol* 2003; 54 (Suppl 5): S29-31.
  37. Brown J, Ashworth A, Gydesen S, Sorenson A, Rossor M, Hardy J, et al. Familial non-specific dementia maps to chromosome 3. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1625-8.
  38. Gydesen S, Hagen S, Klinken L, Abelskov J, Sorensen SA. Neuropsychiatric studies in a family with presenile dementia different from Alzheimer and Pick disease. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 276-84.
  39. Gydesen S, Brown JM, Brun A, Chakrabarti L, Gade A, Johannsen P, et al. Chromosome 3 linked frontotemporal dementia (FTD-3). *Neurology* 2002; 59: 1585-94.
  40. Pinsky L, Finlayson MH, Libman I, Scott BH. Familial amyotrophic lateral sclerosis with dementia: a second canadian family. *Clin Genet* 1975; 7: 186-91.
  41. Hosler BA, Siddique T, Sapp PC, Sailor W, Huang MC, Hossain A, et al. Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22. *JAMA* 2000; 284: 1664-9.
  42. Lendon CL, Lynch T, Norton J, McKeel DW Jr, Busfield F, Crad-

- dock N, et al. *Hereditary dysphasic disinhibition dementia: a frontotemporal dementia linked to 17q21-22*. *Neurology* 1998; 50: 1546-55.
43. Rosso MS, Kamphorst W, de Graaf B, Willemsen R, Ravid R, Niermeijer MF, et al. *Familial frontotemporal dementia with ubiquitin positive inclusions is linked to chromosome 17q21-22*. *Brain* 2001; 124: 1948-57.
44. Wilhelmsen KC, Forman MS, Rosen HJ, Alving LI, Goldman J, Feiger J, et al. *17q-linked frontotemporal dementia-amyotrophic lateral sclerosis without tau mutations with tau and alpha-synuclein inclusions*. *Arch. Neurol* 2004; 61: 398-406.
45. Dartigues JF, Letenneur L. *Genetic epidemiology of Alzheimer's disease*. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 385-9.
46. Raux G, Gantier R, Thomas-Anterion C, Boulliat J, Verpillat P, Hannequin D, et al. *Dementia with prominent frontotemporal features associated with L113P presenilin 1 mutation*. *Neurology* 2000; 55: 1577-8.
47. Tang-Wai D, Lewis P, Boeve B, Hutton M, Golde T, Baker M, et al. *Familial frontotemporal dementia associated with a novel presenilin-1 mutation*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14: 13-21.
48. Rippon GA, Crook R, Baker M, Halvorsen E, Chin S, Hutton M, et al. *Presenilin 1 mutation in an african american family presenting with atypical Alzheimer dementia*. *Arch Neurol* 2003; 60: 884-8.
49. Dermaut B, Kumar-Singh S, Engelborghs S, Theuns J, Rademakers R, Saerens J, et al. *A novel presenilin 1 mutation associated with Pick's disease but not beta-amyloid plaques*. *Ann Neurol* 2004; 55: 617-26.
50. Zhukareva V, Vogelsberg-Ragaglia V, Van Deerlin VM, Bruce J, Shuck T, Grossman M, et al. *Loss of brain tau defines novel sporadic and familial tauopathies with frontotemporal dementia*. *Ann Neurol* 2001; 49: 165-75.

### Appendix: Nomenclatures for mutations

- For genomic DNA and cDNA, the A of the ATG of the initiator Met codon is nucleotide +1. There is no nucleotide zero (0). The nucleotide 5' to +1 is numbered -1.
- Nucleotide changes start with the nucleotide number and the change follows this number. **1996G>T** denotes that at nucleotide 1996 of the reference sequence, G is replaced by a T.
- Deletions are designated by del after the nucleotide number. **1996delT** denotes the deletion of T at nt 1996. **1996-1998del** denotes the deletion of 3 nts. Alternatively this mutation can be denoted as **1996-1998delTTC**.
- Insertions are designated by ins after the nucleotide interval number. **1996-1997insT** denotes that T was inserted in the interval between nts 1996 and 1997.
- DNA polymorphic variants may be designated as alternative possibilities by an /. For example, **1996G/A** denotes that in a given normal population there is either G or A at nt 1996.
- Intron mutations when the full genomic sequence is not known can be designated by the **intron (IVS)** number, positive numbers starting from the G of the donor site invariant GT, negative numbers starting from the G of the acceptor site invariant AG. **IVS4+1G>T** denotes the G to T substitution at nt +1 of intron 4. **IVS4-2A>C** denotes the A to C substitution at nt -2 of intron 4. When the full length genomic sequence is known, the mutation can also be simply designated by the nt number of the reference sequence.
- Two mutations in the same allele can be listed within brackets as follows: **[1996G>T; 2001A>C]**. This will also allow the (i) designation of mutations that are only deleterious when they occur in the same allele with additional nucleotide substitutions; (ii) designation of haplotypes of different alleles.
- For amino acid-based systems, **the codon for the initiator Methionine is codon 1**.
- The single letter amino acid code is recommended. However the three letter code is also acceptable.
- For amino acid nomenclature, the format is **Y96S** (Tyrosine at codon 96 **substituted** by Serine). The "wild type" amino acid is given before and the mutant amino acid after the codon number. Therefore there is no confusion for the significance of G,C,T and A in the nomenclature.
- Stop codons** are designated by X. For example **R96X** (Arginine codon 96 substituted by a termination codon).
- Deletions** of amino acids are designated as: **T96del** denotes that the codon 96 for Threonine is deleted.
- Insertions** of amino acids are designated as: **T96-97ins** denotes that a codon for Threonine is inserted at the interval between codons 96 and 97 of the reference sequence of the protein.
- Normal amino acid **polymorphic variants** may be designated as alternative possibilities by an /. For example, **G/A96** denotes that in a given normal population there is either Glycine or Alanine at codon 96.
- The first report of a mutation in the literature should contain both a nucleotide and amino acid based name when appropriate.