

神经系统变性疾病的治疗

DOI:10.13406/j.cnki.cxyb.003496

额颞叶痴呆治疗进展

岳爱玲,褚 敏,武力勇

(首都医科大学宣武医院神经内科,北京 100053)

【摘要】额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)是一组临床表型多样,遗传因素复杂,神经病理高度异质的以进行性人格行为改变,执行功能障碍及言语障碍为特征的神经退行性疾病。目前尚无有效治疗方法可以治愈或者逆转FTD进展,临床常采用对症治疗策略改善FTD患者神经精神、运动及认知症状。随着FTD发病机制的深入研究,越来越多靶向FTD突变基因及神经病理的药物正进入临床试验,以实现疾病的早期管理,精准治疗。本文主要就FTD治疗进展进行综述,有助于临床医师了解FTD最新治疗信息,提高FTD疾病管理。

【关键词】额颞叶痴呆;治疗;基因靶向;Tau病理;神经调控

【中图分类号】R741.05

【文献标志码】A

【收稿日期】2024-03-05

Advances in the treatment of frontotemporal dementia

Yue Ailing, Chu Min, Wu Liyong

(Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University)

【Abstract】Frontotemporal dementia (FTD) is a group of neurodegenerative diseases with diverse clinical phenotypes, complex genetic factors, and highly heterogeneous neuropathology, and it is characterized by progressive changes in personality and behavior, executive dysfunction, and speech and language impairment. Currently, there are no effective treatment methods that can cure FTD or reverse its progression, and in clinical practice, symptomatic treatment strategies are often used to improve the neuropsychiatric, motor, and cognitive symptoms of patients with FTD. With in-depth studies on the pathogenesis of FTD, clinical trials are being conducted for an increasing number of drugs that target the mutant genes and neuropathology of FTD, in order to achieve early management and precise treatment. This article reviews the advances in the treatment of FTD, so as to help clinicians understand the latest information for the treatment of FTD and improve disease management.

【Key words】frontotemporal dementia; treatment; gene targeting therapy; Tau pathology; neuromodulation

额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)是一组进行性神经退行性疾病,多在65岁以前发病,患病率仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),主要包括以人格、行为改变为特征的行为变异型额颞叶痴呆(behavioral variant of frontotemporal dementia, bvFTD),以语言流畅性障碍及语法缺失为特征的非流利型原发性进行性失语(nonfluent variant primary progressive aphasia, nfvPPA),以及以命名及单词理解障碍为特征的语义性痴呆(semantic dementia, SD)3种临床表型,部分FTD常合并运动障碍,其临床特征与肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS),皮质基底节综合征

作者介绍:岳爱玲,Email:yaling100125@163.com,

研究方向:额颞叶痴呆。

通信作者:武力勇,Email:wmywly@hotmail.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82271464)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1048.028>

(2024-05-16)

(corticobasal syndrome, CBS)和进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)等神经退行性疾病重叠^[1-3]。

遗传因素在FTD疾病中发挥重要作用,约1/3患者存在基因突变,其中微管相关蛋白tau基因(*mapt*)、颗粒蛋白基因(*grn*)、9号染色体开放阅读框72基因(*c9orf72*)是FTD常见突变位点。国内外基因突变存在一定的地域差异,*c9orf72*突变在国外最常见,而国内以*mapt*突变居多,不同基因突变对应不同神经病理特征,如*mapt*突变表现为Tau病理,*grn*及*c9orf72*突变常表现为TDP-43病理^[1,4-5]。

由于FTD临床表型多样,遗传因素复杂,神经病理异质性,发病机制不明确,目前尚无特效药物可以治愈或逆转FTD进展,临幊上主要根据患者神经精神行为、运动、语言及认知障碍等采取对症治疗策略以缓解患者症状,减轻照料者负担。随着对FTD发病机制的深入了解,目前国际上正朝着精准治疗医学领域发展,通过开发靶向突变基因及神经病理的药物,或刺激特定脑区调控神经功能,以期提供个性化的治疗方案,提高治疗效果和生活质量的同时节约医疗资

源,有望延缓甚至逆转疾病进展。

1 药物治疗及神经调控

目前美国食品药品管理局(Food and Drug Administration,FDA)尚未批准任何形式的FTD治疗方法,临幊上常根据患者具体症状个体化选择药物,并在幊师的监督下进行调整和管理。大部分用于治疗其他痴呆类型或者神经退行性疾病幊物用于FTD的对症治疗,但治疗效果有限,国际上一直在努力探索新的治疗方法,特别是对遗传型FTD及Tau病理进行疾病修饰,为FTD的早期干预、特异治疗提供了希望;同时,作为FTD治疗的新兴领域,神经调控可通过刺激特定脑区,调节神经系统活动,从而改善行为、认知及精神症状。

1.1 改善症状的药物

FTD患者的神经精神症状,言语障碍及运动障碍严重影响其社交及日常生活,给家庭带来沉重的负担。研究发现,FTD主要表现为5-羟色胺,多巴胺及谷氨酸神经递质系统损害,而胆碱能保留,因此临幊上通过调节神经递质水平缓解症状,提高患者及家庭成员的生活质量^[6-8]。包括使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(如帕罗西汀、西酞普兰、舍曲林),以及非典型抗精神病药(如喹硫平、奥氮平、阿立哌唑)改善患者脱抑制,易激惹、冲动等神经精神症状,使用左旋多巴改善运动症状等,使用美金刚改善语言功能^[6,9-15]。

但上述治疗幊物效果有限,国际上正在积极探索改善FTD症状的新型神经递质调节幊物,以便为临幊医师提供更多治疗选择。催产素是下丘脑产生、垂体分泌的一种神经肽,参与调节社会认知及情绪行为,研究发现鼻内催产素能够激活FTD患者的额叶和边缘叶,潜在缓解FTD患者的同情心和社会认知缺陷^[16-17]。网状meta分析表明高剂量催产素更有效改善患者神经精神症状,目前正进行2期随机交叉临床试验确定鼻内催产素的最佳剂量方案,结果尚未公布(NCT03260920)^[18-19]。其次,由于既往研究发现多巴胺受体激动剂罗替高汀贴片能够缓解轻中度AD患者的额叶认知功能症状,目前正在bvFTD队列中进行2期临床试验探索其改善认知和行为症状的能力(NCT04937452)^[20]。

虽然上述正在临幊应用的调节神经递质水平幊物的临幊试验未显示出一致性结果,这可能是所纳入的患者诊断差异,或者样本量过小,而不是真正缺乏效果,未来需要纳入更大FTD队列进行随机、双盲、安慰剂对照临幊试验研究探索幊物有效性,同时需要进一步通过分子影像学、生物标志物等研究不同神经递质受体及其亚型的变化,以便指导新型调节神经递质幊物的开发。

1.2 修饰疾病的幊物

近年来,FTD病理生理学、遗传学和神经病理学取得了明显的进展,促进了潜在疾病修饰疗法的发展,医学界重点开发针对突变基因和神经病理靶向幊物,以干扰基因表达、抑制病理蛋白聚集,实现FTD疾病的早期管理、精准治疗。

当前研究重点是探索 grn 、 $mapt$ 、 $c9orf72$ 突变,以及Tau蛋白病理的特异性治疗幊物。

1.2.1 grn 突变 颗粒蛋白前体(programulin,PGRN)是由 grn 基因编码的分泌蛋白,参与调控中枢神经系统稳态,小胶质细胞及溶酶体功能等。 grn 基因突变导致PGRN不足,引发小胶质细胞激活、溶酶体功能障碍及TDP-43病理沉积,促使FTD疾病的发生^[21-22]。动物研究发现 grn 基因敲除($grn^{-/-}$)的模型小鼠体内缺乏PGRN蛋白,更容易出现病理性TDP-43蛋白积聚,而PGRN mRNA过表达可挽救TDP-43病理模型斑马鱼的运动神经元^[23-24]。因此恢复 grn 突变患者的PGRN水平无疑是一种潜在的治疗策略。

2024年2月8日,美国FDA授予在研抗体latozinemab(AL001)突破性疗法认定,用于治疗携带 grn 基因突变的FTD患者^[25]。分拣蛋白(sortilin)是介导PGRN降解的受体蛋白,单克隆抗体AL001通过阻断sortilin与PGRN的作用,抑制PGRN降解,从而提高PGRN水平,研究数据显示,AL001能够将患者血浆和脑脊液中PGRN水平恢复到正常水平^[26]。

除了上述通过减少PGRN降解提高PGRN水平外,还可通过基因疗法、外源性补充PGRN、促进内源性PGRN表达以提高PGRN水平。基因疗法是目前研究热点之一,动物研究发现,将携带正常 grn 基因的腺相关病毒载体(AAV- grn)注射到 $grn^{-/-}$ 小鼠内侧前额叶皮层,可改善广泛大脑区域的脂褐质沉积、小胶质细胞增生及溶酶体功能障碍,为临幊研究提供了理论支持^[27]。目前临幊正开展将AAV- grn 注射到携带 grn 突变的FTD患者的脑池或者丘脑内,随访5年,探究其安全性以及其提高PGRN水平、阻止疾病进展的能力,该研究正处于招募阶段(NCT06064890、NCT04747431、NCT04408625)。

此外,DNL-593作为一种静脉给药并能跨越血脑屏障的PGRN替代疗法,能改善 $grn^{-/-}$ 小鼠脂褐质沉积及神经元损伤,是一种潜在的生物治疗幊物^[28]。2022年3月,Denali和Takeda启动了1/2期、多中心、随机双盲对照研究,以评估单剂量和多剂量DNL593的安全性、耐受性、药代动力学及药效学,试验正在进行中(NCT05262023)。然而,虽然组蛋白脱乙酰酶抑制剂FRM-0334在临床前模型中被证明可以通过促进 grn 基因表达提高PGRN水平,但在临幊试验中,并未提高FTD患者的PGRN水平^[29]。

1.2.2 $c9orf72$ 突变 $c9orf72$ 异常扩增的致病机制包括异常扩增的RNA及二肽重复蛋白积聚所致的细胞毒性,以及C9orf72蛋白不足^[30]。新兴的治疗策略包括应用反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)抑制异常扩增的RNA,研究发现立体纯反义寡核苷酸WVE-004能够减少 $c9orf72$ 转基因小鼠脊髓和皮层重复转录本,而保留正常 $c9orf72$ 蛋白表达,且效应持久,该研究支持WVE-004具有靶向治疗 $c9orf72$ 相关ALS或FTD疾病的巨大潜力,目前正在招募ALS或FTD人群进行鞘内注射WVE-004,探索幊物安全性及耐受性(NCT04931862/NCT05683860)^[31]。

除了ASO治疗外,研究表明二甲双胍可降低 $c9orf72$ 突

变的 ALS/FTD 小鼠的 RAN 蛋白水平并改善疾病特征,目前正在评估二甲双胍在 ALS/FTD 患者中的安全性和有效性^[32]。研究表明,PGRN 水平降低会加剧 *c9orf72* 突变相关 ALS 和 FTD 疾病的进展,因此抗 sortilin 抗体 AL001 尝试应用于 *c9orf72* 突变者,以研究增加 PGRN 浓度对 *c9orf72* 突变患者的治疗效果(NCT03987295)。

1.2.3 *mapt* 突变及 Tau 病理 Tau 蛋白是 FTD 最常见的病理类型,由 *mapt* 基因编码,*mapt* 基因突变后 Tau 蛋白过度磷酸化,引起神经元 Tau 蛋白异常聚集,表现为 Tau 蛋白病理及神经元变性^[33]。针对 *mapt* 突变者临床试验的重点是通过相关途径降低病理性 Tau 蛋白沉积,主要包括降低 *mapt* 表达,增加 Tau 降解和清除,抑制 Tau 蛋白磷酸化和乙酰化,防止 Tau 聚集,增加微管蛋白稳定性^[34]。

ASO 通过靶向 Tau mRNA 降低 Tau 蛋白,是一种很有前途的 Tau 蛋白病的治疗方法,在 AD 队列中发现鞘内注射 BIIB080 可以降低脑脊液 t-tau 和 p-tau,虽然尚未在 FTD 疾病中开展,但该研究为抑制额颞叶变性 Tau 病理提供了一种可行机制^[35]。其次,AADvac1 抗 Tau 疫苗通过靶向病理 Tau 蛋白结构域进行主动免疫,防止病理性 Tau 蛋白聚集和扩散,并促进其清除。针对 AD 的 1 项 2 期临床试验表明 AADvac1 具有安全性、免疫原性,可延缓 AD 相关衰退,但需要更大规模的研究来评估其潜在的临床疗效,目前该疫苗正在 nfvPPA 队列中进行 1 期研究(NCT03174886)^[36~38]。而应用 BIIB092、ABBV-8E12 等抗 Tau 人源性单克隆抗体治疗 PSP 尚未得到疗效证实^[39~40]。

此外,临幊上还进行其他相关药物试验,包括使用 LMTM 亚甲蓝衍生物抑制 Tau 聚集^[41],锂盐(NCT02862210)、 tideglusib 等糖原合酶激酶 3(GSK-3)抑制剂抑制 Tau 蛋白磷酸化^[42],双水杨酸抑制 Tau 蛋白乙酰化^[43],TPI-287 稳定微管蛋白^[44]。虽然迄今为止上述研究在 FTD 队列人群中未取得明显进展,但部分研究在 AD 队列中得到了较为满意的结果,表明 Tau 蛋白靶向治疗仍是一个很有前途的研究领域。通过对 FTD 发病机制中 Tau 蛋白作用深刻理解的基础上,更有助于开发靶向病理性 Tau 蛋白的治疗药物^[45]。

1.3 神经调控

神经调控治疗是一种利用外部手段刺激神经元、调节神经传导、影响神经递质释放来改变神经系统功能,从而改善患者症状和生活质量的治疗方法,包括经颅磁刺激、经颅电刺激、光生物调节治疗等,该领域正在不断发展和创新,未来将实现在 FTD 人群开展高精度、个体化的有效调控方案。

1.3.1 经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS) TMS 利用电磁感原理改变局部大脑皮质兴奋性,因其具有安全性高、非侵入性等特点,近年来在神经和精神疾病中被推广使用。既往研究认为使用高频 10/20 Hz 120% 重复经颅磁刺激,能够在刺激部位周围产生磁场,从而改善语言、情绪、认知功能^[46~48]。但 TMS 治疗需要高端的设备和专业人员来实施,且穿透深度有限,通常仅能刺激到大脑 20~30 mm 的浅表层区域。

1.3.2 经颅电刺激(transcranial electricity stimulation, TES) 与 TMS 相比, TES 更安全、成本低、更便携,便于普及,但空间分辨率差。其作用机制是利用低强度电流(一般为 0~2 mA)使靶向区域极化,调节大脑皮层神经元静息电位,从而调控神经元兴奋性,促进神经重塑^[49]。研究发现,经颅直流电刺激通过调节左、右背外侧前额叶皮层神经元兴奋的阈电位调控皮质兴奋性,影响皮质血流灌注,继而改善认知和精神症状^[47,50~52]。经颅交流电刺激可通过特定频率(40 Hz)的交流电潜在调节受损中间神经元活动,促进小胶质细胞激活及蛋白质清除,提示其在认知障碍等脑部疾病治疗方面具有巨大的潜力^[53]。

1.3.3 光生物调节(photobiomodulation, PBM) PBM 是一种安全、非侵入性、非热能模式疗法,操作简单,实施方便,成本较低。近红外光可以穿透头皮、头骨和脑膜,经颅照射到脑实质,也可以通过鼻腔输送光线直接照射到大脑额叶皮层下和皮层区域,通过增加脑血流量,提高脑代谢,促进神经元保护及存活发挥治疗作用^[54]。研究发现 808 nm 左右波长的近红外光谱经过颅骨的传递深度最深,吸收效果最好,可以达到 40~50 mm,超过 TMS 和 TES 穿透深度。既往通过 PBM 治疗 AD、情绪障碍、睡眠障碍等神经系统疾病,可提高认知功能,改善情绪,治疗失眠^[55~56]。目前 PBM 还未在 FTD 中应用,现在尝试研究近红外光线是否能够通过作用眶额叶而改善额颞叶痴呆患者行为症状。

2 非药物治疗

非药物治疗在 FTD 疾病管理中扮演重要角色,被认为是首选的干预措施。在日常生活中,通过对 bvFTD 患者进行行为管理,对 PPA 患者进行语言训练,能够有效改善精神行为症状及语言功能。具体包括培养兴趣爱好以减少和抑制不当行为;鼓励患者运动以减轻行为症状;减少噪声刺激及简化社交场合以减少患者焦虑烦躁情绪^[8];指导患者进行单词检索及脚本训练以提升语言表达及理解能力^[57]。通过以上建立结构化日常活动,提供社交支持及言语支持环境达到减轻行为症状,改善语言能力的目的。

3 总结与展望

尽管目前还没有针对 FTD 的根本治愈手段,但国际上对 FTD 治疗方法的探索从未停止。随着医学技术的不断发展及对该疾病的研究不断深入,FTD 的治疗前景变得更加广阔。无论是探索新型神经递质调节药物,还是创新神经调控技术,均为临床医师提供了更多的治疗方案。不仅如此,人们更加追求精准治疗,通过靶向突变基因或神经病理实现个体化治疗,从根本上延缓疾病进展甚至逆转疾病,比如对 *grn* 突变者应用 AL001 降低 PGRN 降解或外周给予 DNL-593 补充 PGRN,使用 ASO 抑制 *c9orf72* 突变者异常扩增的 RNA,使用 ASO 或者抗 Tau 疫苗降低病理性 tau 蛋白沉积,这些方法

已经展现出良好的应用前景。

同时,随着影像学、遗传学以及生物标志物的发展,FTD 的病理生理机制逐渐被阐明,这有助于寻找新的药物靶点,开发新的靶向药物,并且随着欧洲(the genetic FTD initiative, GENFI)、美国(the ARTFL-LEFFTDS Longitudinal FTLD, ALLFTD)、中国(Chinese FTD genomics study, CHIFGENS)等大型 FTD 队列的建立,使得在大样本中开展药物临床试验成为可能,从而加速实现疾病的早期特异治疗。未来的研究和临床实践将进一步推动 FTD 的治疗发展,为患者带来更多希望,未来 FTD 将成为一种可治疗的疾病。

参 考 文 献

- [1] Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia[J]. *Neuro Clin*, 2017, 35(2):339–374.
- [2] Erkkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(4):a033118.
- [3] Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia[J]. *Lancet*, 2015, 386(10004):1672–1682.
- [4] Tang M, Gu XH, Wei JY, et al. Analyses MAPT, GRN, and C9orf72 mutations in Chinese patients with frontotemporal dementia[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 46:235.
- [5] Jiang YL, Jiao B, Xiao XW, et al. Genetics of frontotemporal dementia in China[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2021, 22(5/6):321–335.
- [6] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组,额颞叶变性专家共识撰写组. 额颞叶变性诊治中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(8):893–907.
- Geriatric Neurology Group, Geriatrics Society of Chinese Medical Association, Expert Consensus Writing Group on Frontotemporal Lobe Degeneration. Expert consensus on diagnosis and treatment of frontotemporal lobe degeneration in China[J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2022, 41(8):893–907.
- [7] Murley AG, Rowe JB. Neurotransmitter deficits from frontotemporal lobar degeneration[J]. *Brain*, 2018, 141(5):1263–1285.
- [8] Magrath Guimet N, Zapata-Restrepo LM, Miller BL. Advances in treatment of frontotemporal dementia[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2022, 34(4):316–327.
- [9] Nardell M, Tampi RR. Pharmacological treatments for frontotemporal dementias: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2014, 29(2):123–132.
- [10] Herrmann N, Black SE, Chow T, et al. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2012, 20(9):789–797.
- [11] Mendez MF, Shapira JS, Miller BL. Stereotypical movements and frontotemporal dementia[J]. *Mov Disord*, 2005, 20(6):742–745.
- [12] Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, et al. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004, 17(3):117–121.
- [13] Neylan KD, Miller BL. New approaches to the treatment of frontotemporal dementia[J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(4):1055–1065.
- [14] Tsai RM, Boxer AL. Treatment of frontotemporal dementia[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2014, 16(11):319.
- [15] Li P, Quan W, Zhou YY, et al. Efficacy of memantine on neuropsychiatric symptoms associated with the severity of behavioral variant frontotemporal dementia: a six-month, open-label, self-controlled clinical trial[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(1):492–498.
- [16] Oliver LD, Stewart C, Coleman K, et al. Neural effects of oxytocin and mimicry in frontotemporal dementia: a randomized crossover study [J]. *Neurology*, 2020, 95(19):e2635–e2647.
- [17] Bergh S, Cheong RY, Petersén Å, et al. Oxytocin in Huntington's disease and the spectrum of amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15:984317.
- [18] Finger E, Berry S, Cummings J, et al. Adaptive crossover designs for assessment of symptomatic treatments targeting behaviour in neurodegenerative disease: a phase 2 clinical trial of intranasal oxytocin for frontotemporal dementia (FOXY) [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1):102.
- [19] Huang MH, Zeng BS, Tseng PT, et al. Treatment efficacy of pharmacotherapies for frontotemporal dementia: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2023, 31(12):1062–1073.
- [20] Koch G, Motta C, Bonnì S, et al. Effect of rotigotine vs placebo on cognitive functions among patients with mild to moderate alzheimer disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(7):e2010372.
- [21] Rhinn H, Tatton N, McCaughey S, et al. Progranulin as a therapeutic target in neurodegenerative diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(8):641–652.
- [22] Bateman A, Cheung ST, Bennett HPJ. A brief overview of progranulin in health and disease[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1806:3–15.
- [23] Laird AS, Van Hoecke A, De Muynck L, et al. Progranulin is neurotrophic *in vivo* and protects against a mutant TDP-43 induced axonopathy[J]. *PLoS One*, 2010, 5(10):e13368.
- [24] Chang MC, Srinivasan K, Friedman BA, et al. Progranulin deficiency causes impairment of autophagy and TDP-43 accumulation[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(9):2611–2628.
- [25] FDA Grants latozinimab breakthrough therapy designation for frontotemporal dementia due to a progranulin gene mutation(FTD-GRN) [EB/OL]. (2024-02-07)[2024-03-05]. <https://www.globenewswire.com/news-release/2024/02/07/2825041/0/en/FDA-Grants-Latozinimab-Breakthrough-Therapy-Designation-for-Frontotemporal-Dementia-Due-to-a-Progranulin-Gene-Mutation-FTD-GRN.html>.
- [26] Alector Corporate Overview[EB/OL]. [2024-03-05]. <https://investors.alector.com/static-files/70f1e5de-e44d-43a7-9500-8af6a1ea80a5>.
- [27] Arrant AE, Onyilo VC, Unger DE, et al. Progranulin gene therapy improves lysosomal dysfunction and microglial pathology associated with frontotemporal dementia and neuronal ceroid lipofuscinosis[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(9):2341–2358.
- [28] Logan T, Simon MJ, Rana A, et al. Rescue of a lysosomal storage disorder caused by Grn loss of function with a brain penetrant progranulin biologic[J]. *Cell*, 2021, 184(18):4651–4668.

- [29] Ljubenkov PA, Edwards L, Iaccarino L, et al. Effect of the histone deacetylase inhibitor FRM-0334 on progranulin levels in patients with progranulin gene haploinsufficiency: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(9):e2125584.
- [30] Todd TW, Petrucelli L. Insights into the pathogenic mechanisms of Chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72) repeat expansions[J]. *J Neurochem*, 2016, 138(Suppl 1):145–162.
- [31] Liu YJ, Andreucci A, Iwamoto N, et al. Preclinical evaluation of WVE-004, an investigational stereopure oligonucleotide for the treatment of C9orf72-associated ALS or FTD[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 28:558–570.
- [32] Zu T, Guo S, Bardhi O, et al. Metformin inhibits RAN translation through PKR pathway and mitigates disease in C9orf72 ALS/FTD mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(31):18591–18599.
- [33] Strang KH, Golde TE, Giasson BI. MAPT mutations, tauopathy, and mechanisms of neurodegeneration[J]. *Lab Investig*, 2019, 99(7):912–928.
- [34] VandeVrede L, Boxer AL, Polydoro M. Targeting tau: clinical trials and novel therapeutic approaches[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 731:134919.
- [35] Edwards AL, Collins JA, Junge C, et al. Exploratory tau biomarker results from a multiple ascending-dose study of BIIB080 in Alzheimer disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(12):1344–1352.
- [36] Cullen NC, Novak P, Tosun D, et al. Efficacy assessment of an active tau immunotherapy in Alzheimer's disease patients with amyloid and tau pathology: a post hoc analysis of the "ADAMANT" randomised, placebo-controlled, double-blind, multi-centre, phase 2 clinical trial [J]. *EBioMedicine*, 2024, 99:104923.
- [37] Novak P, Zilkova M, Zilkova N, et al. AADvac1, an Active Immunotherapy for Alzheimer's Disease and Non Alzheimer Tauopathies: an Overview of Preclinical and Clinical Development[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2019, 6(1):63–69.
- [38] Novak P, Kovacech B, Katina S, et al. ADAMANT: a placebo-controlled randomized phase 2 study of AADvac1, an active immunotherapy against pathological tau in Alzheimer's disease[J]. *Nat Aging*, 2021, 1(6):521–534.
- [39] Dam T, Boxer AL, Golbe LI, et al. Safety and efficacy of anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8):1451–1457.
- [40] Höglinder GU, Litvan I, Mendonca N, et al. Safety and efficacy of tilavivemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(3):182–192.
- [41] First round of FTD therapeutics fell short, but many more are up and running[EB/OL]. (2016-09-27)[2024-03-05]. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/first-round-ftd-therapeutics-fell-short-many-more-are-and-running>.
- [42] Tolosa E, Litvan I, Höglinder GU, et al. A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(4):470–478.
- [43] VandeVrede L, Dale ML, Fields S, et al. Open-label phase 1 futility studies of salsalate and young plasma in progressive supranuclear palsy[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2020, 7(4):440–447.
- [44] Tsai RM, Miller Z, Koestler M, et al. Reactions to multiple ascending doses of the microtubule stabilizer TPI-287 in patients with Alzheimer disease, progressive supranuclear palsy, and corticobasal syndrome: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(2):215–224.
- [45] Benussi A, Borroni B. Advances in the treatment and management of frontotemporal dementia[J]. *Expert Rev Neurother*, 2023, 23(7):621–639.
- [46] Huang YY, Tan Y, Hao HL, et al. Treatment of primary progressive aphasia by repetitive transcranial magnetic stimulation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Neural Transm*, 2023, 130(2):111–123.
- [47] Benussi A, Dell'Era V, Cossettu M, et al. Transcranial stimulation in frontotemporal dementia: a randomized, double-blind, sham-controlled trial[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 6(1):e12033.
- [48] Pytel V, Cabrera-Martín MN, Delgado-Álvarez A, et al. Personalized repetitive transcranial magnetic stimulation for primary progressive aphasia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 84(1):151–167.
- [49] Rahman A, Reato D, Arlotti M, et al. Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects[J]. *J Physiol*, 2013, 591(10):2563–2578.
- [50] Norata D, Motolese F, Magliozi A, et al. Transcranial direct current stimulation in semantic variant of primary progressive aphasia: a state-of-the-art review[J]. *Front Hum Neurosci*, 2023, 17:1219737.
- [51] Sanches C, Levy R, Benisty S, et al. Testing the therapeutic effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in semantic dementia: a double blind, sham controlled, randomized clinical trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1):632.
- [52] Cotelli M, Manenti R, Petesi M, et al. Treatment of primary progressive aphasias by transcranial direct current stimulation combined with language training[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 39(4):799–808.
- [53] Assogna M, Sprugnoli G, Press D, et al. Gamma-induction in frontotemporal dementia (GIFTeD) randomized placebo-controlled trial: rationale, noninvasive brain stimulation protocol, and study design[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 7(1):e12219.
- [54] Salehpour F, Mahmoudi J, Kamari F, et al. Brain photobiomodulation therapy: a narrative review[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(8):6601–6636.
- [55] Berman MH, Halper JP, Nichols TW, et al. Photobiomodulation with near infrared light helmet in a pilot, placebo controlled clinical trial in dementia patients testing memory and cognition[J]. *J Neurol Neurosci*, 2017, 8(1):176.
- [56] Maksimovich IV. Dementia and cognitive impairment reduction after laser transcatheter treatment of Alzheimer's disease[J]. *World J Neurosci*, 2015, 5(3):189–203.
- [57] Henry ML, Hubbard HI, Grasso SM, et al. Retraining speech production and fluency in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia[J]. *Brain*, 2018, 141(6):1799–1814.