Genetik och neuropatologi

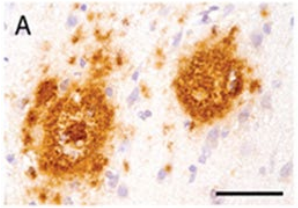
FTD-ALS symposium 2026-11-09

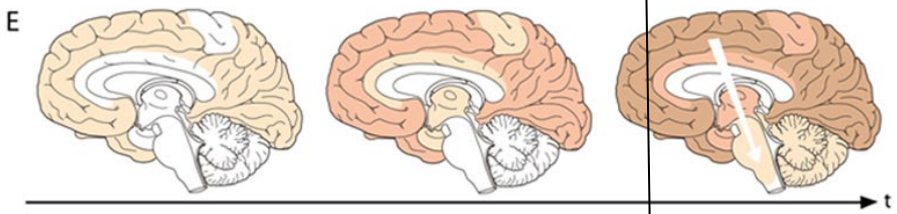
Arrangeras av FTD-ALS nätverket vid Karolinska Institutet och Swedish FTD Initiative

Caroline Graff
Professor Klinisk genetiker
Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset

Ansamling av felveckat protein vid neurodegenerativa sjukdomar

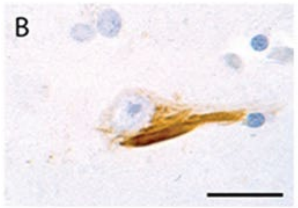
B-amyloid

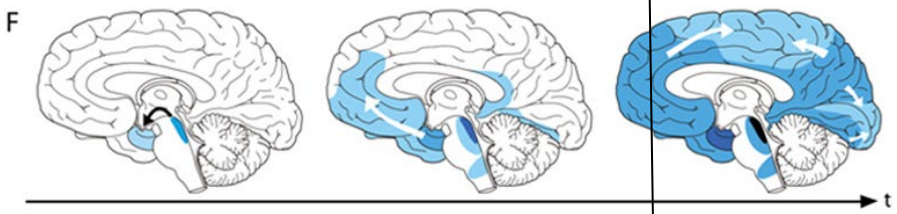




Alzheimers

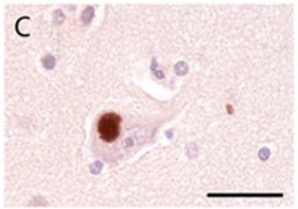
tau

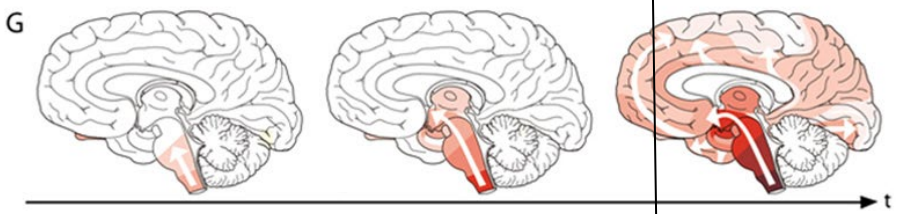




Alzheimers
FTLD-tau
- **Frontallobsdemens**
- **PSP**
- **CBD**

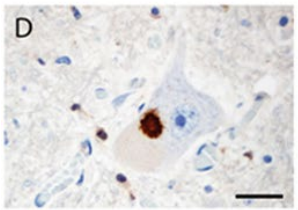
α-synuclein

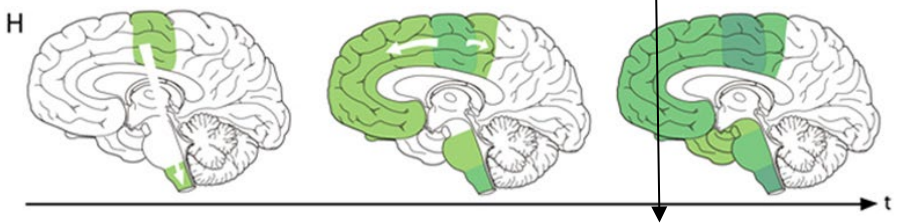




Parkinsons
Lewykroppsdemens

TDP-43





- **FTLD-TDP**
  Frontallobsdemens
  ALS

SYMTOM & DIAGNOS

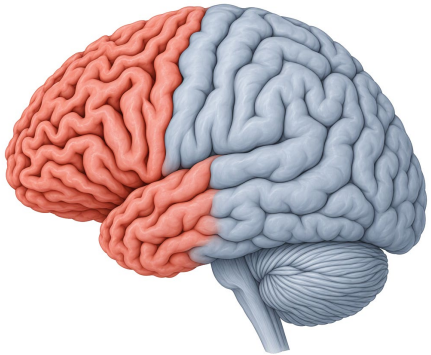
Caroline Graff

Bild från Jucker M & Walker LC, Nature. 2013 Sep 5; 501(7465): 45–51.

FTD är en klinisk diagnos – FTLD är en patologisk

Varje kliniskt syndrom kan orsakas av flera olika proteinpatologier

KLINIK · FTD



Atrofi
frontalt och främre temporalt

bvFTD
Beteendevariant

nfvPPA
Icke-flytande primär progressiv afasi

svPPA
Semantisk primär progressiv afasi

?

NEUROPATOLOGI · FTLD

FTLD-tau t.ex. Picks sjukdom

FTLD-TDP TDP-43

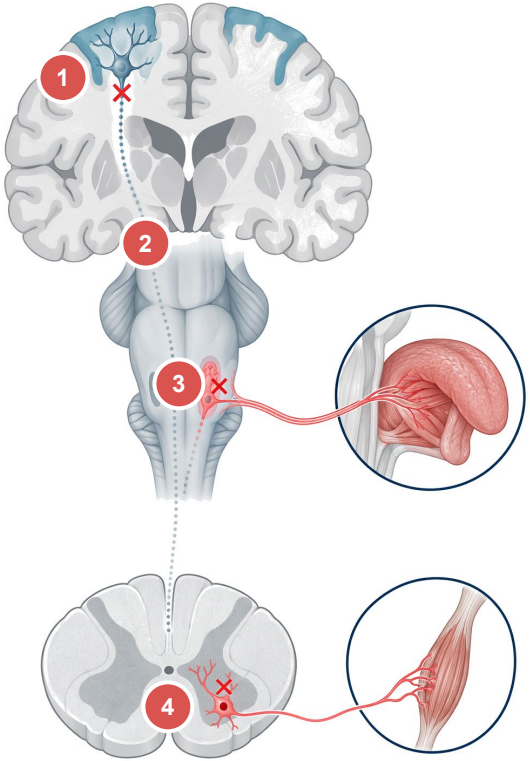
FTLD-FET FUS m.fl. FET-proteiner

FTLD-UPS oidentifierat protein

Den kliniska FTD-diagnosen **kan inte avgöra** den underliggande proteinpatologin

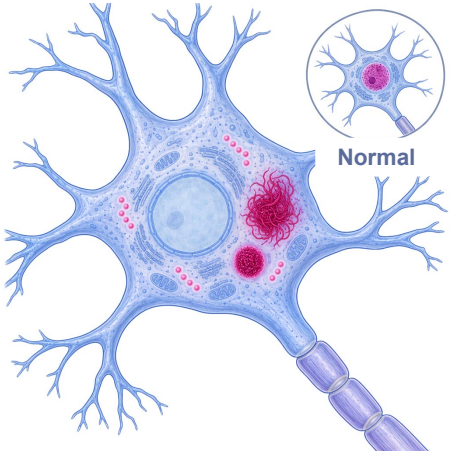
ALS och ALS-FTD – neuropatologi

ALS har nästan alltid TDP-43-patologi – ALS-FTD har dessutom kortikal FTLD-TDP



1. **Övre motorneuron**
   motorcortex (Betz-celler)
2. **Kortikospinala banor**
   degenererar
3. **Hjärnstammens motoriska kärnor**
   särskilt n. hypoglossus
4. **Nedre motorneuron**
   ryggmärgens framhorn

Sparas: okulomotoriska kärnor och Onufs kärna (sakralt)



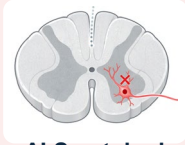
- TDP-43-inklusioner i cytoplasman
- Cellkärnan tömd på TDP-43
- Bunina-kroppar (cystatin C+)

Protein vid ALS

TDP-43 97 %

SOD1 / **FUS** ≈ 3 % – sällan FTD

ALS-FTD



ALS-patologi

\+



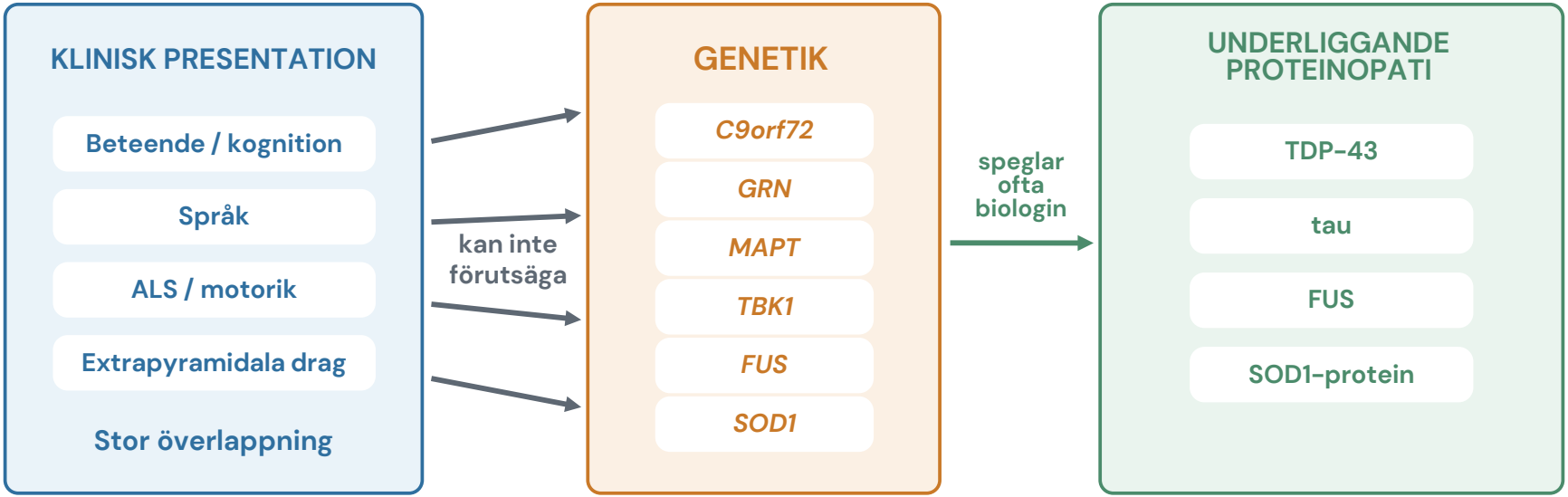
FTLD-TDP i neocortex

Motorneuronpatologi + TDP-43 i frontal- och temporalcortex

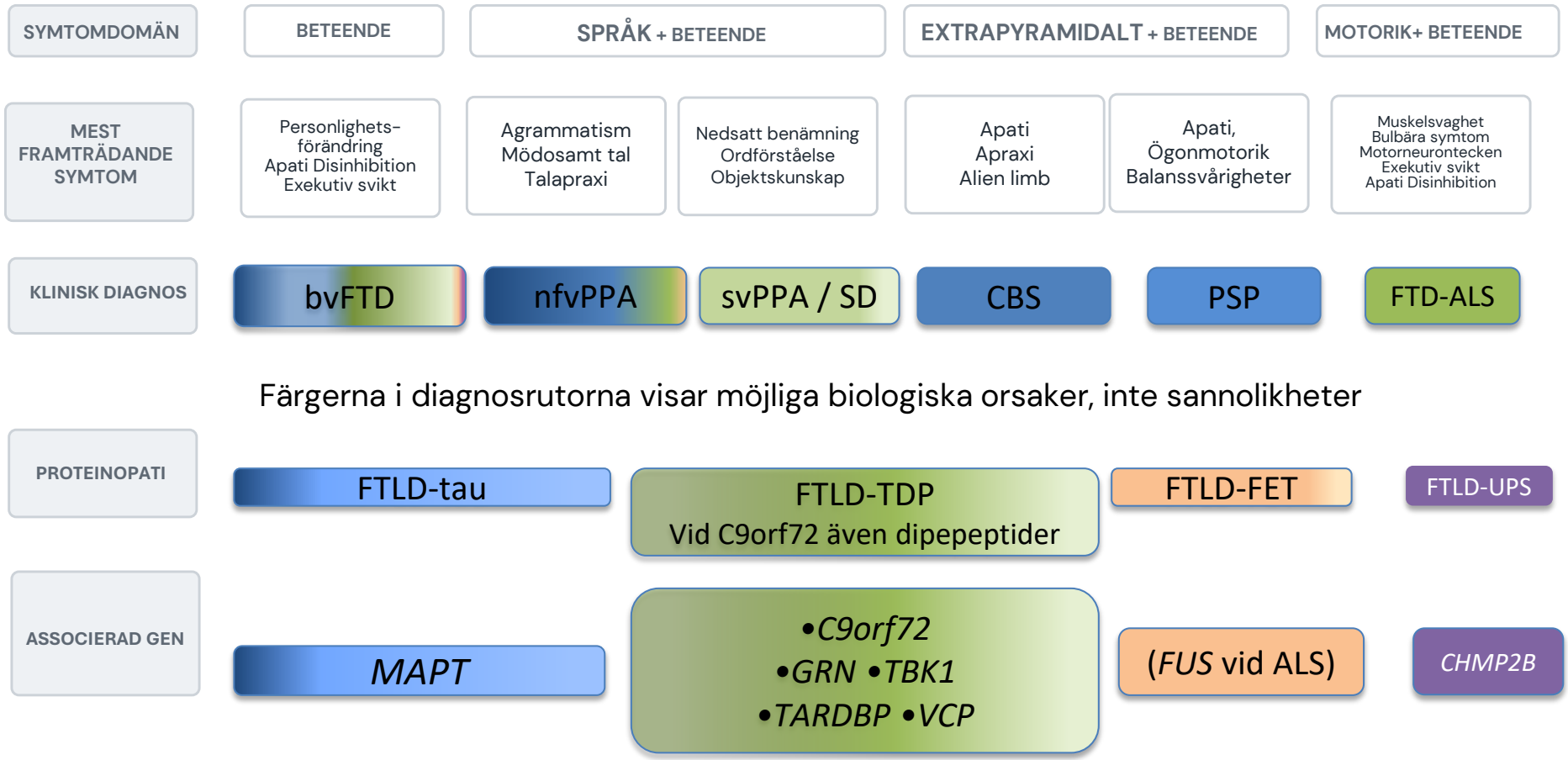
Klinisk ALS-diagnos avgör inte proteinpatologin – **oftast TDP-43**

Kliniken överlappar – genetiken ger en biologisk genväg

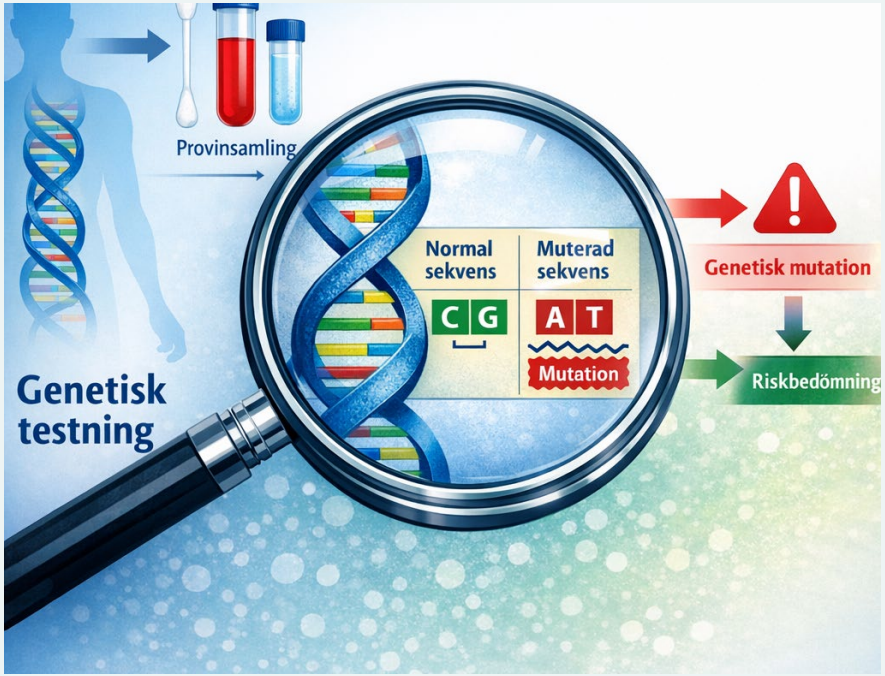
Symtombilden kan sällan förutsäga gen eller proteinopati. Ett genetiskt fynd kan däremot ofta peka mot den underliggande proteinpatologin.



Viktigt undantag: ALS är i princip en TDP-43-proteinopati, utom framför allt vid *FUS*- och *SOD1-mutationer*.


SYMTOMDOMÄN
BETEENDE
SPRÅK + BETEENDE
EXTRAPYRAMIDALT + BETEENDE
MOTORIK+ BETEENDE
MEST FRAMTRÄDANDE SYMTOM
Personlighets-förändring
Apati Disinhibition
Exekutiv svikt
Agrammatism
Mödosamt tal
Talapraxi
Nedsatt benämning
Ordförståelse
Objektskunskap
Apati
Apraxi
Alien limb
Apati,
Ögonmotorik
Balanssvårigheter
Muskelsvaghet
Bulbära symtom
Motorneurontecken
Exekutiv svikt
Apati Disinhibition
KLINISK DIAGNOS
bvFTD
nfvPPA
svPPA / SD
CBS
PSP
FTD-ALS
Färgerna i diagnosrutorna visar möjliga biologiska orsaker, inte sannolikheter
PROTEINOPATI
FTLD-tau
FTLD-TDP
Vid C9orf72 även dipepeptider
FTLD-FET
FTLD-UPS
ASSOCIERAD GEN
MAPT
•C9orf72
•GRN •TBK1
•TARDBP •VCP
(FUS vid ALS)
CHMP2B

Hur ta reda på om sjukdomen är ärftlig?



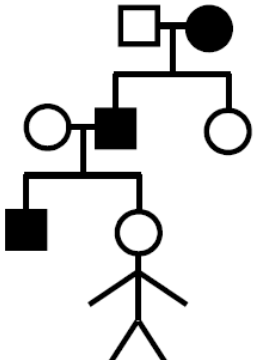
Ärftlighetsutredning och
Genetisk testning

Vad menar vi med ärftlig sjukdom?

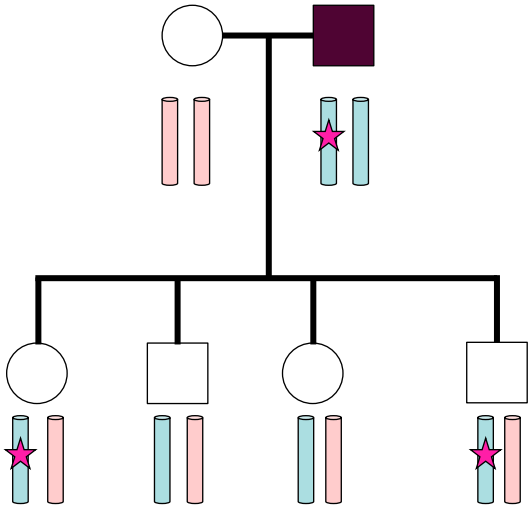
- Mutation i **en*** gen som **räcker** för att förklara sjukdomen och som går i arv från generation till generation

- **ALS**
  - → *C9orf72*
  - → *SOD1 (D90A recessiv*)*
  - → *TBK1, VCP mfl*

- **Frontallobsdemens**
  - → *C9orf72*
  - → *GRN*
  - → *TBK1, MAPT, VCP mfl*



Autosomal dominant nedärvning

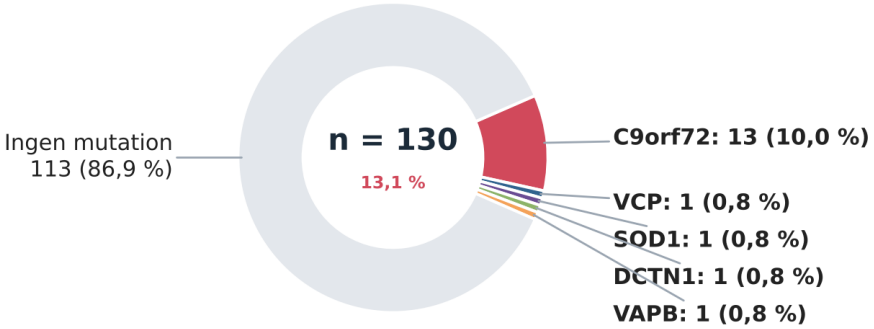


50% risk att ärva anlaget.
De som ärvt anlaget kommer troligen insjukna.
De som inte ärvt anlaget kan inte föra det vidare.

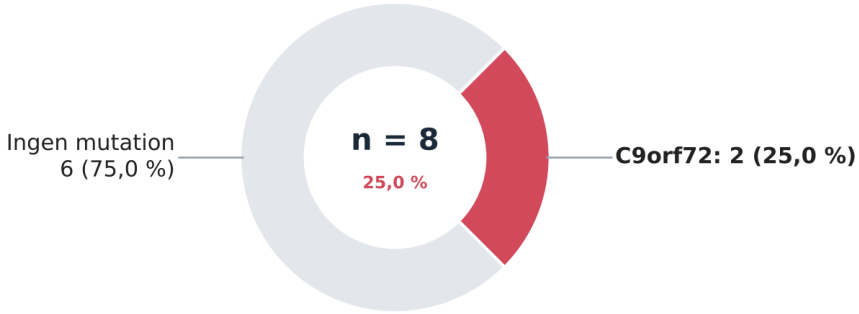
Andel patienter med mutation vid screening i Sverige 2023–2025

Ehn E, Human Mol Genet 2026

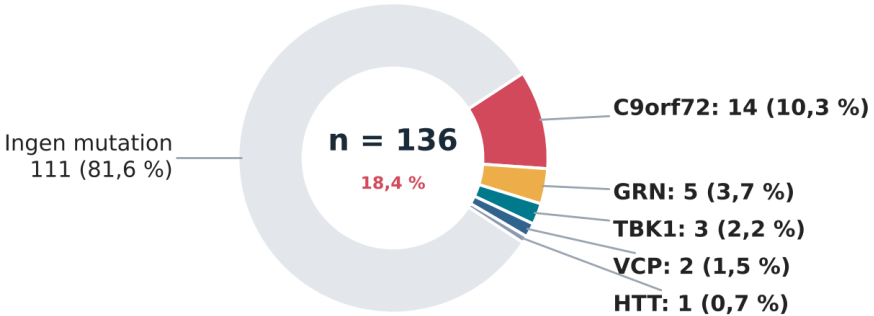
ALS



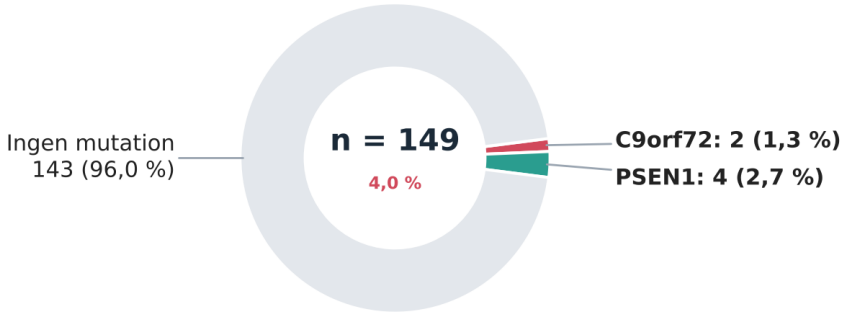
ALS-FTD



FTD



AD Med tidig debut



C9orf72 den vanligaste genetiska orsaken till ALS och FTD

Var femte familj med FTD har en ärftlig form.

Var tionde familj med ALS har en ärftlig form.

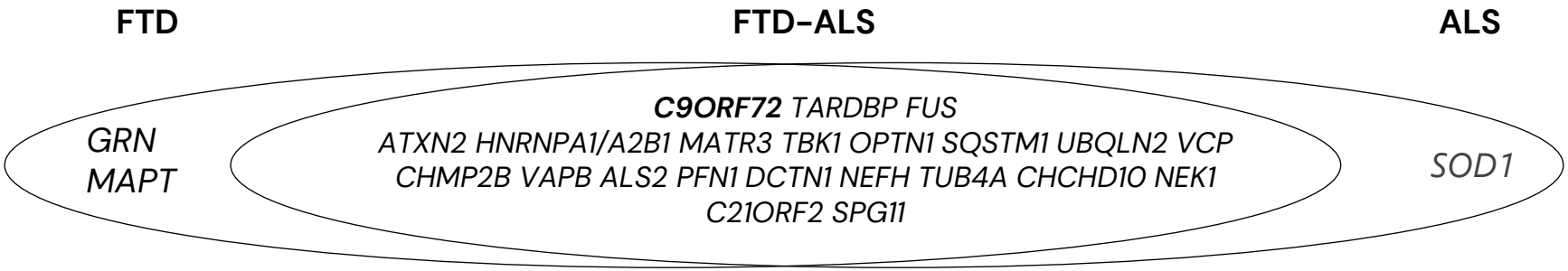
Majoriteten av C9-FTD har minst en sjuk släkting.

Nästan hälften av C9-ALSsaknar andra sjuka i familjen.

Familjer som har *C9orf72* kan insjukna i både ALS och eller FTD.
Större risk att insjukna i FTD/demens än ALS.
Knappt 20 % utvecklar ALS, medan knappt 70 % utvecklar FTD/demens innan 80 års ålder.

Ehn et al. 2025, Gao et al. Brain. 2025

Vanligt att mutationer kan orsaka både FTD och ALS



Uppmärksamma tecken på muskelsvaghet och andningssvårigheter vid FTD.

Uppmärksamma kognitiva symptom vid ALS.

Gene list from: Clayton EL et al. Brain. 2024 Jul 5;147(7):2289-2307. PMID: 38451707

När bör genetisk diagnostik erbjudas?

- **Alla** med frontallobsdemens och / eller ALS oavsett hur det ser ut i släkten.
  - → Behandlingsstudier
  - → Alternativt biobanka DNA.

  - → **Individuell bedömning!**

Framträdande symtom och familjehistoria kan vara vägledande men ett genetiskt svar kan ompröva den kliniska diagnosen och prognosen.

Kliniskt fokus: leta aktivt efter symtom utanför den dominerande presentationen.

1. Fenotyp

Beteende?
Språk?
Motorneuron?
Extrapyramidala drag?

→

2. Familjehistoria

FTD, ALS eller psykiatri
Tidigare "demens"
Ålder vid insjuknande

→

3. Genetisk analys

Helgenomsekvensering:
Bred gen-panel
Stockholm och Lund 150 gener

→

4. Tolkning

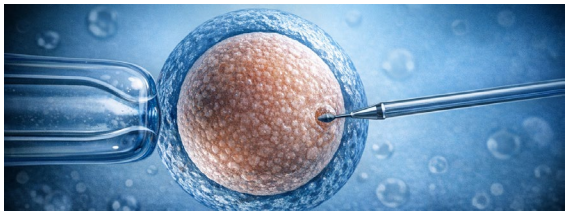
Diagnos och prognos
Genetisk vägledning
Anlagstestning
Familjeplanering
Forsknings- och behandlingsmöjligheter

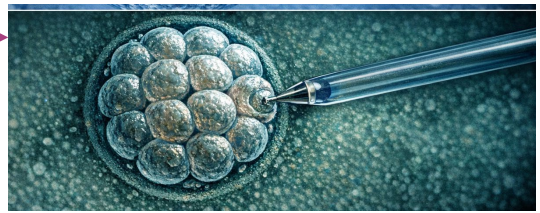
Diagnosen är klinisk, genetiken kan precisera orsak, risk och familjekonsekvenser.

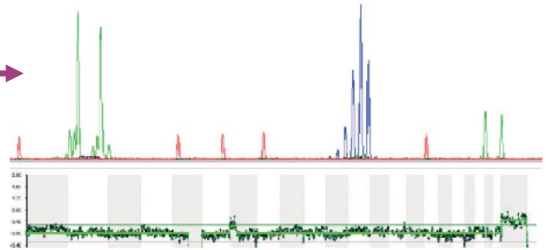
Genetisk vägledning

- Samtal där familjen erhåller information om:
  - → Sjukdomssymtom, insjuknandeålder.
  - → Nedärvningsmönster.
  - → Risk för familjemedlemmar att insjukna.
  - → Medverkan i klinisk behandlingsstudie.
  - → Alternativ vid familjebildning (PGT, fosterdiagnostik)
    - Kan genomföras utan att blivande förälder genomgått anlagstestning.
    - HSV vid Karolinska och Sahlgrenska bedömer, inte remitterande instans.

Mottagning
Klinisk genetik och genomik







Caroline Graff

Presymtomatisk testning



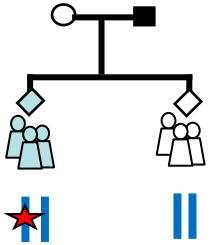
- När sjukdomsorsakande gen påvisats
  → Friska släktingar kan ta reda på sin genstatus

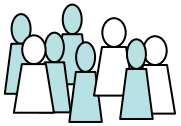
- 50% sannolikhet att vara bärare (dominant anlag)

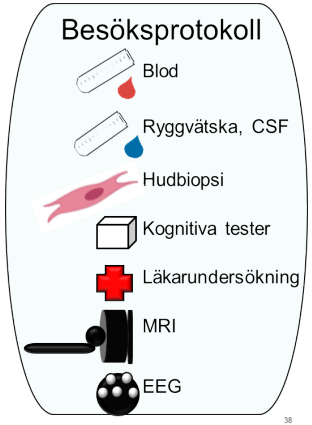
- **Särskilt program:**
  → Flera besök tillsammans med genetisk vägledare, läkare, psykolog
  → Undersöka alla aspekter kring testing
  → För- och nackdelar att veta sin anlagsbärarstatus

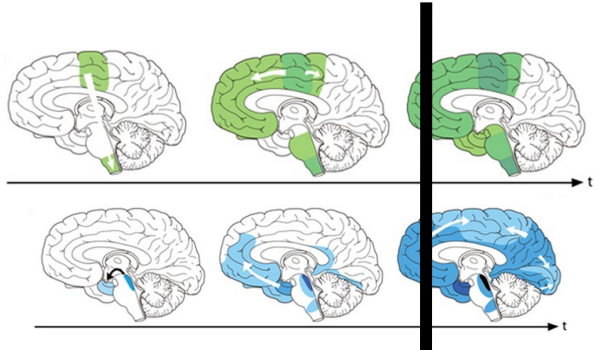
Longitudinell uppföljning av friska anlagsbärare och med 50%-risk

-biomarkörer för diagnostik och behandlingseffekt
-inklusion i behandlingsstudier



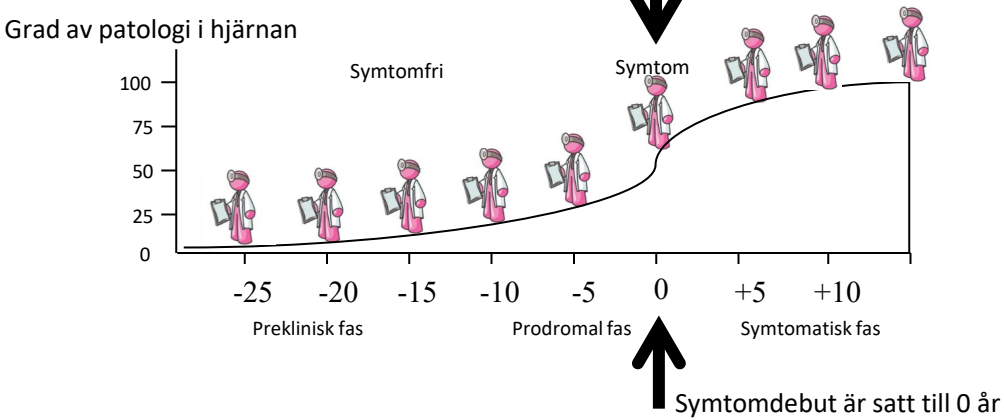






TDP43-patologins spridning

tau-patologins spridning



Caroline Graff

Hjärnmodeller modifierat från: Jucker & Walker, Nature. 2013.

Sammanfattning

- Endast sjukdomsorsakande gener testas för misstänkt ärftliga sjukdomar som kan användas för diagnostik, anlagstestning och familjeplanering.
- Upp till var femte familj med ALS och FTD har en ärftlig form.
  - → Kan föreligga mutation även i avsaknad av andra sjuka släktingar därför bör alla få möjlighet att testas.
- Spara blodprov på klinisk genetik för framtiden
- Anlagstestning och familjeplanering för barn till en person med FTD eller ALS kan vara möjlig även om den sjuke aldrig testades- individuell bedömning.

- Om du vill veta mer kan du vända dig till Mottagning för klinisk genetik och genomik, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna via 1177.se

Video-föreläsningar på svenska

- **Ärftlighet vid kognitiv sjukdom Nationellt kompetenscentrum anhöriga**
  https://anhoriga.se/stod--utbildning/webbutbildningar-for-anhoriga/navigeringskurs-om-demens-for-anhoriga/moduler--narstaende-under-65-ar/kognitiva-sjukdomar/arftlighet-vid-kognitiv-sjukdom/

- **FTD-ALS genetisk testing och patientmedverkan Youtube:**
  "GMS Lunchseminarium: Ärftliga demenssjukdomar – genetik och neuropatologi" sök på Youtube


KAROLINSKA INSTITUTET
ANNO 1810
Karolinska
Institutet