

Bilaga 8 – Genetik

Bakgrund och terminologi

Cirka 10 % av alla patienter med ALS rapporterar att sjukdomen finns i släkten. Samtidigt visar mutationsanalyser att 17–23 % av alla patienter med ALS är bärare av en patogen genetisk variant (1,2). Skillnaden mellan vad som rapporteras finns i släkten och vad som ses vid mutationsanalyser kan bero på:

- nedsatt penetrans
- autosomt recessiv nedärvning
- de novo-mutationer (2, 3).

Det är lätt att missa den genetiska predispositionen eftersom flera ALS-gener är pleotropa och kan ge upphov till andra sjukdomar i nervsystemet än ALS (2). ALS som initialt är bedömd som sporadisk kan alltså ändå bero på en mutation i en känd ALS-gen, och sedan nedärvas inom familjen (1,2).

Prevalens och genetisk heterogenitet

Mer än 50 gener associeras i nuläget till ALS och nya gener upptäcks fortlöpande (1). De vanligaste sjukdomsgenerna i Sverige är:

- C9orf72HRE (4)
- SOD1 (5)
- TBK1 (6)
- FUS (7).

C9orf72HRE är även kopplad till kognitiv nedsättning i varierande grad och ibland frontotemporal demens med eller utan samtidig ALS, men även till bipolär sjukdom, psykos, parkinsonism och mer sällsynt Parkinsons sjukdom (8). SOD1-mutationer är ibland associerade med smärta och autonom påverkan som kan föregå muskelsvagheten (5). FUS-mutationer är särskilt associerade med tidig sjukdomsdebut och kan förekomma hos yngre vuxna och tonåringar med ALS (10).

För- och nackdelar med genetisk testning

Genetisk testning vid ALS kan ha fördelar som:

- möjlighet att påskynda den diagnostiska processen (11)
- ökad förståelse för fenotyp och ibland information om prognos (8-13)
- möjlighet till riktad behandling när sådan finns
- orsaksförklaringar (13,14)
- möjlighet till reproduktionsmedicinsk rådgivning, inklusive fosterdiagnostik.

Nackdelar med genetisk testning vid ALS kan vara:

- integritetsintrång
- ytterligare påfrestning i en redan svår situation (15-17)
- konsekvenser för patient och närstående om patienter får information om att de är bärare av ett sjukdomsanlag (15-17)
- onödig oro, särskilt om analys tiden är lång.

Genetisk testning diskuteras med alla patienter

Alla patienter bör få information om möjligheten till genetisk testning. Fatta beslut om testning tillsammans med patienten efter en individuell genomgång av möjliga för- och nackdelar. Säkerställ att patient och eventuellt närstående förstår information om testningen, så att de i dialog med vården kan fatta ett informerat beslut. Informera tydligt om att DNA-testning är frivillig.

Om patienten önskar genomgå genetisk testning så erbjuds en panel som minst inkluderar C9orf72HRE och SOD1 (8, 10).

Riktad behandling vid patogen SOD1-variant är godkänd i vissa länder men inte i Sverige (april 2026). Rekommendationen om testning baseras på att genetiska fynd kan ha betydelse:

- för att påskynda den diagnostiska processen (13)
- för att ge information om prognos och fenotyp (8-13)
- eftersom hereditär orsak förekommer även vid sporadisk ALS (1-3)
- för riktad behandling när sådan finns tillgänglig
- eftersom genetisk testning ofta efterfrågas av patienter.

Fördjupad genetisk utredning erbjuds i särskilda fall

Erbjud i särskilda fall fördjupad genetisk utredning med bredare genetisk analys om patienten genomgår genetisk testning och denna utfaller negativt. Exempel på sådan analys är utvidgad genpanel och exom- eller helgenomsekvensering. Detta kan exempelvis gälla patienter:

- under 45 år
- med ovanlig klinisk fenotyp
- med hereditet för ALS
- med sporadisk ALS men där det i släkten finns en hög förekomst av neurodegenerativa sjukdomar.

Meddelande och uppföljning av provsvar

Provresultatet meddelas av läkare med god kännedom om sjukdomen och patienten. Stödsamtal med psykolog eller kurator kan i vissa fall behövas för både patient och närstående. Det första

uppföljande samtalet sker på ursprungskliniken och vid behov erbjuds samtal på enhet med särskild neurogenetisk kompetens och kunskap om ALS. Det rekommenderas att en närstående närvarar om patienten så önskar.

Prediktiv testning av vuxna anhöriga

Enbart om en patogen variant påvisas hos en patient med ALS kan dennes närmaste vuxna anhöriga erbjudas prediktiv DNA-testning under genetisk vägledning (15–17) via remiss till klinisk genetik. Om ingen sjukdomsgen har identifierats kan anhöriga inte erbjudas prediktiv DNA-testning. Om anlagsbärare identifierats, finns möjlighet till uppföljning via klinisk genetik och vid behov via neurolog klinik.

Referenslista Bilaga 8 - Genetik

1. Van Daele SH, Moisse M, van Vugt JJFA, Zwamborn RAJ, van der Spek R, van Rheenen W, et al. Genetic variability in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2023 Sep 1;146(9):3760-3769. doi: 10.1093/brain/awad120. PMID: 37043475; PMCID: PMC10473563.
2. Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol*. 2011;7(11):603-15.
3. Müller K, Oh K-W, Nordin A, Panthi YS, Kim SH, Nordin F, Freischmidt A, Ludolph AC, Ki C-S, Forsberg K, Weishaupt JH, Kim Y-E, Andersen PM. De novo mutations in SOD1 are a cause of ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93(2):201-61.
4. Breevoort S, Gibson S, Figueroa K, Bromberg M, Pulst S. Expanding Clinical Spectrum of C9ORF72-Related Disorders and Promising Therapeutic Strategies: A Review. *Neurol Genet*. 2022 Apr 29;8(3):e670.
5. Mizielinska S, Hautbergue GM, Gendron TF, van Blitterswijk M, Hardiman O, Ravits J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis caused by hexanucleotide repeat expansions in C9orf72: from genetics to therapeutics. *Lancet Neurol*. 2025;24(3):261-74.
6. Benatar M, Robertson J, Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis caused by SOD1 variants: from genetic discovery to disease prevention. *Lancet Neurol*. 2025;24(1):77-86.
7. Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Müller K, et al. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nat Neurosci*. 2015;18(5):631-6.
8. Moens TG, Da Cruz S, Neumann M, Shelkownikova TA, Shneider NA, Van Den Bosch L. Amyotrophic lateral sclerosis caused by FUS mutations: advances with broad implications. *Lancet Neurol*. 2025;24(2):166-78.
9. P. M. Andersen, L. Forsgren, M. Binzer, et al., Autosomal recessive adult-onset amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase

mutation: A clinical and genealogical study of 36 patients, *Brain*, Volume 119, Issue 4, August 1996, Pages 1153–1172,

10. Naumann M, Peikert K, Günther R, van der Kooi AJ, Aronica E, Hübers A, et al. Phenotypes and malignancy risk of different FUS mutations in genetic amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(12):2384-94.
11. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):360-75.
12. Salmon K, Kiernan MC, Kim SH, Andersen PM, Chio A, van den Berg LH, Van Damme P, Al-Chalabi A, Lillo P, Andrews JA, Genge A. The importance of offering early genetic testing in everyone with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2022 May 24;145(4):1207-1210. doi: 10.1093/brain/awab472. PMID: 35020823; PMCID: PMC9129091.
13. Andersen PM, Nilsson P, Keränen ML, Forsgren L, Hägglund J, Karlsborg M, Ronnevi LO, Gredal O, Marklund SL. Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. *Brain*. 1997 Oct;120 (Pt 10):1723-37. doi: 10.1093/brain/120.10.1723. PMID: 9365366.
14. Roggenbuck J, Eubank BHF, Wright J, Harms MB, Kolb SJ; ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel. Evidence-based consensus guidelines for ALS genetic testing and counseling. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023 Nov;10(11):2074-2091. doi: 10.1002/acn3.51895. Epub 2023 Sep 10. PMID: 37691292; PMCID: PMC10646996.
15. Fanos JH, Gronka S, Wu J, Stanislaw C, Andersen PM, Benatar M. Impact of presymptomatic genetic testing for familial amyotrophic lateral sclerosis. *Genet Med*. 2011 Apr;13(4):342-8. doi: 10.1097/GIM.0b013e318204d004. PMID: 21285887; PMCID: PMC4039017.
16. Benatar M, Stanislaw C, Reyes E, Hussain S, Cooley A, Fernandez MC, Dauphin DD, Michon SC, Andersen PM, Wu J. Presymptomatic ALS genetic counseling and testing: Experience and recommendations. *Neurology*. 2016 Jun 14;86(24):2295-302. doi: 10.1212/WNL.0000000000002773. Epub 2016 May 18. PMID: 27194384; PMCID: PMC4909562.
17. Howard J, Chaouch A, Douglas AGL, MacLeod R, Roggenbuck J, McNeill A. Genetic testing for monogenic forms of motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis in unaffected family members. *Eur J Hum Genet*. 2024 Nov 5. doi: 10.1038/s41431-024-01718-4. Epub ahead of print. PMID: 39501102.