

Interimsrapport
för Project MinE och sökande efter genetiska faktorer
av betydelse för uppkomsten av ALS.
av Peter M Andersen

Umeå 2017-11-15

Bakgrund:

ProjectMinE initierades av en grupp ALS patienter i Holland för fyra år sedan. Huvudsyftet är att identifiera förändringar i DNA (båda ärftliga och icke-ärftliga) som inverkar på en persons risk att drabbas (eller icke drabbas) av ALS. Ett annat viktigt syfte är att identifiera ärftliga anlag som påverkar när och hur fort sjukdomen utvecklar sig, s.k. modifierande anlag ("neuroprotective genes"). Ett tredje syfte är att studera förändringar i arvsmassan som tillkommer under livet (s.k. DNA-metylering) och om sådana förändringar kan ha samband med risken att drabbas av ALS eller hur snabbt sjukdomen utvecklar sig eller vilken typ av sjukdomen som patienten drabbas av. Dessa mål vill vi uppnå genom att *studera hela arvsmassan* (= genomet) hos (minst) 15000 ALS patienter med olika varianter av sjukdomen som bor i olika länder jämfört med motsvarande prov från 7500 friska kontrollpersoner. En lång rad komplicerade laboratorieanalyser utförs på exakt samma sätt på alla prov och resultaten samkörs sedan med uppgifter om typ av ALS sjukdom, ålder för insjuknande, sjukdomsprogress och hastighet samt andra kliniska data. Grundkonceptet är enkelt: har patienter med samma typ av ALS sjukdom (kliniska karakteristika) som bor i olika länder (inkl. miljö förhållande) liknande DNA profil? Mycket omfattande jämförande analyser behövs som kräver stor datorkapacitet behövs för att hitta de ibland mycket små skillnader som vi nu vet kan ge ALS.

Vem medverkar?

I början var ProjectMinE tänkt som ett rent europeisk samarbetsprojekt men senare har forskargrupper i Israel, Australien, USA och Kanada anslutet sig till konsortiet som är världens absolut största ALS forskarprojekt. F.n. medverkar forskargrupper från 22 länder (vardera med 10-30 anställda) och fler är på gång. Forskarna inom ProjectMine väljer själv vilka delprojekt man vill medverka i och vilka andra grupper man vill dela sina nationella data med (varje forskargrupp/land "äger" sina data och kan suveränt avgöra vem inom ProjectMinE som får tillgång till dessa data och under vilka villkor). I andra delprojekt medverkar alla eller nästan alla grupper.

F.n. är det enbart Umeå universitet som medverkar från Norden. Prov från patienter från hela Sverige har inkluderats i de studier som beskrivs nedan.

Finansiering:

Varje land står för sina egna kostnader. 2014 och 2015 beviljades 3 anslag från Hjärnfonden, Neuroförbundet och Ulla-Carin Lindquist stiftelsen, till en sammanlagd summa på 5,6 millioner kr. Efter förhandling med Umeå universitet beviljades att den sedvanliga overhead-avgift (administrationsavgift eller "forskningskatt") till UmU inte skulle utgå på beviljade anslag till ProjectMinE. Ytterligare anslag söktes från bland annat Knut och Alice Wallenberg projekts stiftelse (med prof Katrin Lindblad-Tor i Uppsala som huvudsökande – jag har sedan tidigare ett KAW projektanslag till SOD1 prionforskning och kunde därför inte vara huvudsökande på en ny ansökan till KAW). Tyvärr fick Katrin avslag från KAW och vi har fått starta projektet med 18% finansiering.

Preliminära resultat:

En rad nya ALS gener har identifierats och resultaten har publicerats i ansedda tidskrifter. Tre exempel ges nedan.

(1) Mest spännande är upptäckten av mutationer i genen TBK1 som en huvudorsak till ALS och ALS med pannlobsdemens (FTD). Svensk medverkan var helt avgörande för denna upptäckt som publicerades som "front cover" på tidskriften Nature Neuroscience (bifogas nedan). I denna och två senare mindre studier visar vi att förlust av normal TBK1 funktion kraftigt ökar risken för att insjukna i ALS, ALS med demens eller enbart demenssjukdom. Mycket intressant fann vi att patienter med sådan TBK1 mutation har 50 % av normal halt beta-interferon (ALS patienter i övrigt har normal halt).

Tillsammans med en tysk forskargrupp ansluten till ProjectMinE utför vi nu en rad interferon studier på cellinjer etablerad i laboratoriet från svenska, danska och tyska patienter med TBK1 mutation. Förhoppningen är att dessa resultat kan leda till en läkemedelsstudie med utvärdering av beta-interferon på ALS-patienter med just TBK1 mutation (ALS patienter utan TBK1 mutation kommer inte dra nytta av behandling med beta-interferon).

(2) Ytterligare ett sjukdomsmodifierande anlag har upptäckts. 2011 upptäcktes att hos 10-14 % av alla patienter med ALS är huvudorsaken ett stort antal upprepningar ("repeats") av en liten DNA sekvens GGGGCC. I vanliga fall har vi alla mellan 2 och 23 sådana GGGCC-repeats i tandem efter varandra inne i en gen med namnet C9orf72. Vissa patienter med ALS eller pannlobsdemens (FTD) har uppemot 800-2000 sådana repeats. I en tidigare studie studerade vi längden (antal repeats) i olika delar av nervsystemet hos 18 obducerade svenska patienter med ALS och FTD som alla hade mer än 800 repeats mätt i vita blodkroppar på blodprov från patienterna. Längden varierade mellan olika delar av nervsystemet men kunde inte förklara alla skillnader som ålder för första symtom, hur fort sjukdomen utvecklade sig, överlevnadstid eller om patienten utvecklad enbart ALS eller ALS med samtidig FTD sjukdom. Vi drog slutsatsen att det är inte bara antalet av repeats som spelar en roll, det måste finnas andra faktorer! Inom ProjectMinE har vi nu jämfört DNA profilen hos patienter med snabb versus långsam sjukdom alla med minst 800 repeats i C9orf72 genen. Resultaten har denna månad publicerats i Frontiers in Molecular Neuroscience och ger starkt stöd för att yngre patienter med snabb sjukdomsutveckling förutom en C9orf72 mutation även är bärare av minst en ibland två eller t o m tre mutationer i s.k. RNA-binding genes. Det finns minst 12 sådana RNA-binding genes och patienter har i olika grad mutationer i dessa i tillägg till GGGGCC-repeat mutationen i C9orf72. Ju fler mutationer i RNA-binding genes ju tidigare och snabbare sjukdomsförlopp. Patienter som är utan sådana mutationer (men har många repeats i C9orf72 genen) insjuknar senare i livet och har oftast ett långsammare sjukdomsförlopp med en överlevnadstid över fyra-fem år. Forskare har i många år haft teorier om att ALS kan förorsakas av en-två "starka" sjukdomsanlag (är man bärare av ett sådant anlag kan man eventuellt bli sjuk) medan när sjukdomen bryter ut och hur fort den utvecklar sig "stys" av andra gener (som i sig inte medför sjukdom). Aktuell studie ger starkt stöd för denna teori och det är första gången att vi får vetenskaplig dokumentation för att ALS kan uppstå som ett samspel mellan flera olika ärftliga anlag. Upptäckten kommer få stor betydelse både för utvärdering av läkemedelsstudier men också för genetisk rådgivning av anhöriga till ALS patienter med en C9orf72-repeat sjukdomsanlag.

(3) Tidigare studier har visat att enstaka (ca.1 %) av patienter med ALS har ärftliga förändringar i de gener som styr bildningen av nervtrådarnas skelett och transporten av olika ämnen inne i nervtrådarna. Redan 1996 upptäckte vi, som de förste i Europa, två patienter som hade ärftliga förändringar i en gen som kodar för "cytoskelettet". Det har dock varit (ovanligt) svårt att vetenskapligt visa att dessa förändringar verkligen var huvudorsaken till patienternas ALS sjukdom. Genom att jämföra data från Svenska-Tyska-Schweiziska-Belgiska och Portugisiska patienter kan vi nu visa att förändringar i genen för ämnet KIF5A är huvudorsaken till en viss typ ALS sjukdom (oftast utan samtidig demens). KIF5A är beteckningen för ett äggviteämne som fungerar som en "transportör" inuti nervtrådarna: KIF5A kan liknas vid ett lastbilssläp. På "släpet" placeras ämnen som ska transporteras långa distanser inom nervsystemet. Sedan tidigare är det känt att små förändringar i främre delen av KIF5A är orsaken till två neurologiska sjukdomar Hereditär Spastisk Parapares (HSP) och Charcot-Marie-Tooth typ 2 (CMT2). En annan sorts förändring (där delar av KIF5A molekylen är helt borttagen) är en känd orsak till ett ovanligt och svårt missbildningssyndrom hos barn NEIMY. Vi menar nu att kunna visa att en liten grupp patienter med "vanlig ALS" har en annan typ av förändring i andra änden av KIF5A som huvudorsak till deras ALS sjukdom. Genom att studera cellinjer odlade från patienter med sådana förändringar i KIF5A har vi nyligen lyckats visa att förändringen medför att ämnen som ska transporteras inte kan "snurras fast" eller bindas effektivt till KIF5A, vilket medför störningar eller nedsatt transport förmåga. Mycket överraskande fann vi att cirka 2 % av svenska och 6 % av finska friska personer är bärare av en annan sorts förändring i samma del av KIF5A molekylen. Denna förändring tycks inte förorsaka ALS sjukdom (eller annan sjukdom utifrån de data vi har i dag) men istället inverka på hur fort sjukdomen utvecklar sig om man har fått ALS av annan orsak! En viss typ av förändring i KIF5A kan alltså vara orsak till ALS och en annan typ av förändring inverkar på hur fort sjukdomen utvecklar sig. I ovan nämnda "släpp"liknelse kan man säga att punktering på släpets framhjul medför HSP eller CMT2, en punktering på ett av släpets bakhjul inverkar på hur fort ALS sjukdomen utvecklar sig, ett brott på släpets bakaxel är en huvudorsak till ALS och en stor skada på släpets chassi är orsaken till NEIMY syndromet. Dessa spännande helt färskta resultat har vi denna vecka skickat in för publicering i den ansedda tidskriften Nature Neuroscience.

Sex grupper inom ProjectMinE har bidragit till detta resultat. Vi har snabbt gått vidare och studera nu KIF5A inom hela ProjectMinE som storgrupp. Då alla DNA analyser är utförda på exakt samma sätt och vi redan har skriftliga samarbetsavtal kan upptäckter utförda inom en mindre del av konsortiet snabbt spridas till alla och ytterligare KIF5A studier utföras. Sådana projekt pågår med maximal intensitet.

Ovannämnda upptäckter visar att forskning om ALS även kan ge värdefull ny kunskap om andra allvarliga neurologiska sjukdomar (exempelvis pannlobsdemens, ataxi, HSP, CMT, NEIMY, schizofreni).

Det är viktigt att förstå att ovan nämnda resultat kanske inte har direkt relevans för alla patienter med ALS och att vi i dag inte vet om alla typer av ALS sjukdom har en "genetisk bakgrund". Vår pågående studier inom ProjectMinE och andra liknande projekt visar att det finns många olika varianter av ALS sjukdom där en betydande andel (uppskattningsvis minst 20-26 % i Sverige?) har en kraftig predisponerande genetisk orsaksfaktor (t.ex. mutation i SOD1, TBK1 eller C9orf72 genen) men att en ännu större

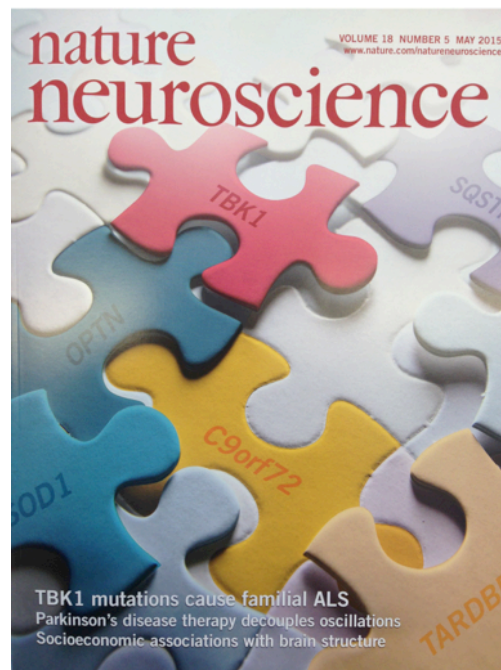
andel patienter är bärare av en eller flera DNA förändringar som påverkar hur sjukdomsförloppet blir. Resultaten av ProjectMinE har därför stor relevans för patienter både med s.k. sporadisk (isolerad) ALS sjukdom som för de med känd familjär predisposition. De pågående studierna ger stöd för att vikten av ökad förståelse av ALS sjukdomens komplexitet för att således kunna utveckla effektiva terapier. ProjectMinE studierna visar också att varje patients sjukdom *nästan* är unik och att det sannolikt kommer behövas större kunskap om "personalized medicine" för att ALS ska kunna behandlas effektivt.

Publikationer med svensk medverkan (urval):

1. Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Veronique Schäffer V, Müller K, Marroquin N, Nordin F, Hübers A, Weydt P, Susana Pinto S, Press R, Millicamps Stéphanie, Molko N, Bernard E, Desnuelle C, Soriani M-H, Dorst J, Graf E, Nordström U, Feiler MS, Putz S, Böckers TM, Meyer T, Winkler AS, Winkelman J, de Carvalho M, Thal DR, Otto M, Brännström T, Volk AE, Kursula P, Danzer KM, Lichtner P, Dikic I, Meitinger T, Ludolph AC, Strom TM*, Andersen PM*, Weishaupt JH*.

Haploinsufficiency of *TBKI* causes amyotrophic lateral sclerosis and fronto-temporal dementia. *Shared last authors

Nature Neurosci 2015;18:631-636.



2. Brenner D, Müller K, Wieland T, Weydt P, Böhm S, Lulée D, Hübers A, Neuwirth C, Weber M, Volk AE, Meitinger T, Strom TM, Otto M, Kassubek J, Ludolph AC, Andersen PM, Weishaupt JH.

NEK1 mutations in familial ALS.

Brain 2016;139:e28. Epub March 5.

3. Fogh I, Lin¹, Tiloca C, Rooney J, Gellera C, Diekstra FP, Ratti A, Shatunov A, van Es MA, Proitsi P, Jones A, Sproviero W, Chiò A, McLaughlin RL, Sorarù G, Corrado L, Sthal D, Bo

RD, Cereda C, Castellotti B, the SLAGEN Consortium and Collaborators, Glass JD, Newhouse S, Dobson R, Smith BN, Meininger V, Melki J, Morrison KE, Shaw PJ, Leigh NP, Andersen PM, Comi GP, Ticozzi N, Mazzini L, Alfonso SD, Traynor BJ, Van Damme P, Robberecht W, Brown RH, Landers JE, Hardiman O, Lewis CM, van den Berg LH, Shaw CE, Veldink JH, Silani V, Al-Chalabi A, Powell J.

The association of a locus in the CAMTA1 gene with survival in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis.

JAMA Neurol. 2016;73:812-20.

4. van Rheenen W, Shatunov A, Dekker AM, McLaughlin RL, Diekstra FP, Pulit SL, van der Spek RAA, Vosa U, de Jong S, Robinson MR, Yang J, Fogh I, van Doormaal PTC, Tazelaar GHP, Koppers M, Blokhuis AM, Sproviero W, Jones AR, Kenna KP, van Eijk KR, Harschnitz O, Schellevis RD, Brands WJ, Medic J, Menelaou A, Vajda A, Ticozzi N, Lin K, Rogelj B, Vrabec K, Ravnik-Glavač M, Koritnik B, Zidar J, Leonardis L, Grošelj LD, Millecamps S, Salachas F, Meininger V, de Carvalho M, Pinto S, Mora JS, Rojas-García R, Polak M, Chandran S, Colville S, Swingler R, Morrison KE, Shaw PJ, Hardy J, Orrell RW, Pittman A, Sidle K, Fratta P, Malaspina A, Topp S, Petri S, Abdulla S, Drepper C, Sendtner M, Meyer T, Ophoff RA, Staats KA, Wiedau-Pazos M, Lomen-Hoerth C, Van Deerlin VM, Trojanowski JQ, Elman L, McCluskey L, Basak AN, Tunca C, Hamzeiy H, Parman Y, Meitinger T, Lichtner P, Radivojkov-Blagojevic M, Andres CR, Maurel C, Bensimon G, Landwehrmeyer B, Brice A, Payan CAM, Saker-Delye S, Dürr A, Wood N, Tittmann L, Lieb W, Franke A, Rietschel M, Cichon S, Nöthen MM, Amouyel P, Tzourio C, Dartigues J-F, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Estrada K, Hofman A, Curtis C, Blauw HM, van der Kooij AJ, de Visser M, Goris A, Weber M, Shaw CE, Smith BN, Pansarasa O, Cereda C, Del Bo R, Comi GP, D'Alfonso S, Bertolin C, Sorarù G, Mazzini L, Pensato V, Gellera C, Tiloca C, Ratti A, Calvo A, Moglia C, Brunetti M, Arcuti S, Capozzo R, Zecca C, Lunetta C, Penco S, Riva N, Padovani A, Filosto M, Muller B, Stuit RJ, PARALS registry, SLALOM group, SLAP registry, FALS Sequencing Consortium, SLAGEN Consortium, NNIPPS Study Group, Blair I, Zhang K, McCann EP, Fifita JA, Nicholson GA, Rowe DB, Pamphlett R, Kiernan MC, Grosskreutz J, Witte OW, Ringer T, Prell T, Stubendorff B, Kurth I, Hübner CA, Leigh PN, Casale F, Chio A, Beghi E, Pupillo E, Tortelli R, Logroscino G, Powell J, Ludolph AC, Weishaupt JH, Robberecht W, Van Damme P, Franke L, Pers T, Brown RH, Glass J, Landers JE, Hardiman O, Andersen PM, Corcia P, Vourc'h P, Silani V, Wray NR, Visscher PM, de Bakker PIW, van Es MA, Pasterkamp RJ, Lewis CM, Breen G, Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink JH.

Novel risk variants and the genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis.

Nature Genet 2016; 48:1043-8.

5. Kenna KP, van Doormaal PT, Dekker AM, Ticozzi N, Kenna BJ, Diekstra FP, van Rheenen W, van Eijk KR, Jones AR, Keagle P, Shatunov A, Sproviero W, Smith BN, van Es MA, Topp SD, Kenna A, Miller JW, Fallini C, Tiloca C, McLaughlin RL, Vance C, Troakes C, Colombrita C, Mora G, Calvo A, Verde F, Al-Sarraj S, King A, Calini D, de Belleruche J, Baas F, van der Kooij AJ, de Visser M, Ten Asbroek AL, Sapp PC, McKenna-Yasek D, Polak M, Asress S, Muñoz-Blanco JL, Strom TM, Meitinger T, Morrison KE; SLAGEN Consortium., Lauria G, Williams KL, Leigh PN, Nicholson GA, Blair IP, Leblond CS, Dion PA, Rouleau GA, Pall H, Shaw PJ, Turner MR, Talbot K, Taroni F, Boylan KB, Van Blitterswijk M, Rademakers R, Esteban-Pérez J, García-Redondo A, Van Damme P, Robberecht W, Chio A, Gellera C, Drepper C, Sendtner M, Ratti A, Glass JD, Mora JS, Basak NA, Hardiman O, Ludolph AC, Andersen PM, Weishaupt JH, Brown RH Jr, Al-Chalabi A, Silani V, Shaw CE, van den Berg LH, Veldink JH, Landers JE.

NEK1 variants confers susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis.

Nature Genet 2016;48:1037-42.

6. McLaughlin RL, Schijven D, van Rheenen W, van Eijk KR, O'Brien M, Kahn RS, Ophoff RA, Goris A, Bradley DG, Al-Chalabi A, van den Berg LH, Luykx JJ, Hardiman O, Veldink JH; Project MinE GWAS Consortium.; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium.

Genetic correlation between amyotrophic lateral sclerosis and schizophrenia.

Nature Commun. 2017 Mar 21;8:14774. doi: 10.1038/ncomms14774

7. Perry van Doormaal, MD; Nicola Ticozzi; Jochen Weishaupt; Kevin Kenna; Frank Diekstra; Federico Verde; Peter Andersen; Annelot Dekker; Cinzia Tiloca; Nicolai Marroquin; Daniel Overste; Viviana Pensato; Peter Nürnberg; Sara Pulit; Raymond Schellevis; Daniela Calini; Janine Altmüller; Laurent Francioli; Bernard Muller; Barbara Castellotti; Susanne Montameny; Antonia Ratti; Joachim Wolf; Cinzia Gellera; Albert Ludolph; Leonard van denBerg; Christian Kubisch; John Landers; Jan Veldink; Vincenzo Silani; Alexander Volk A. The role of de novo mutations in the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Human Genetics* in press 2017-07-11.

8. Johnathan Cooper-Knock, Henry Robins, Isabell Niedermoser, Matthew Wyles, Paul R. Heath, Adrian Higginbottom, Theresa Walsh, Mbombe Kazoka, Project MinE ALS Sequencing Consortium†, Paul G. Ince, Guillaume M. Hautbergue, Christopher J. McDermott, Janine Kirby and Pamela J. Shaw. Targeted genetic screen in Amyotrophic Lateral Sclerosis Reveals Novel Genetic Variants with Synergistic Effect on Clinical Phenotype.

Frontiers in Molecular Neurosci 2017; published November 9, doi: 10.3389

9. David Brenner¹, Rüstem Yilmaz¹, Kathrin Müller¹, Torsten Grehl², Susanne Petri³, Thomas Meyer⁴, Julian Grosskreutz⁵, Patrick Weydt^{1,6}, Wolfgang Ruf¹, Christoph Neuwirth⁷, Markus Weber⁷, Susana Pinto^{8,9}, Kristl G. Claeys^{10,11,12}, Berthold Schrank¹³, Berit Jordan¹⁴, Antje Knehr¹, Kornelia Günther¹, Annemarie Hübers¹, Daniel Zeller¹⁵, The German ALS network MND-NET, Christian Kubisch^{16,17}, Sibylle Jablonka¹⁸, Michael Sendtner¹⁸, Thomas Klopstock¹⁹, Mamede de Carvalho^{8,20}, Anne Sperfeld¹⁴, Guntram Borck¹⁶, Alexander E. Volk^{16,17}, Johannes Dorst¹, Joachim Weis¹⁰, Markus Otto¹, Joachim Schuster¹, Kelly del Tredici-Braak¹, Heiko Braak¹, Karin Danzer¹, Axel Freischmidt¹, Thomas Meitinger²¹, Tim M. Strom²¹, Albert C. Ludolph¹, Peter M. Andersen^{1,9}, Jochen H. Weishaupt.

Hot-spot *KIF5A* mutations are associated with familial ALS.

Nature Neuroscience (submitted 2017-11-12).

Problem:

Även om alla är överens om huvudmålen så har ProjectMinE haft sina problem. När "starka" forskarpersonligheter från olika länder/kulturer ska komma överens kan det bli svårt att uppnå konsensus om "teknikaliteter". Ett annat bekymmer har varit av juridisk karaktär med skillnader i lagstiftning mellan länder om användning av biobankprover, delning av kodade kliniska uppgifter om inkluderade patienter och sekretess samt säker förvaring av resultaten. Exempelvis var det två jurister vid Umeå universitet som först uppmärksammade att delar av ProjectMinE knappast var i enlighet med ett EU direktiv från 1995 (PDAA) om skydd av personkänslig data. Enligt planen ska vissa av laboratorieanalyserna utföras hos ett högteknologisk kommersiellt företag i

Kalifornien med ett state-of-the-art cutting edge instrument (som detta bolag har utvecklad). Det har mot förväntan varit svårt att få ett PDAA avtal med detta bolag och ännu har ingen svenska prov skickats till Kalifornien (i avvaktan har flera analyser utförts på ett laboratorium på universitetet i München med något "sämre" utrustning). PDAA avtalen inom ProjectMinE håller nu på att ordnas på initiativ av jurister vid Umeå universitet och vi hoppas tidigt 2018 att kunna skicka till Kalifornien 362 svenska DNA prov för denna super-special analys.

Framtiden:

Studien pågår och när PDAA avtalen är på plats, förhoppningsvis inom några månader, kommer vi kunna "växla upp" och utföra analyser som inte tidigare har varit möjliga. Detta är ett mångårigt projekt med drygt 200 forskare i 22 länder som är "committed" till att samarbeta och dela resultat och teorier så de många molekylära fel som förorsakar ALS kan identifieras.

Jag planerar att inkomma med en ny interimrapport om cirka 2-3 år (fem år efter vi började) och kommer då samtidigt med en 5-årig ekonomisk redovisning.

Begränsningar för svensk medverkan i ProjectMinE har varit utebliven finansiering efter anslagen från 2014 och -15 och att vi mot förväntan fick avslag att få utföra vissa DNA analyser på Life Science laboratorierna i Uppsala (vi var tvungna att få vissa analyser utförda i München i avvaktan på att PDAA-avtalen kommer till stånd med det amerikanska bolaget).

Svensk medverkan i ProjectMinE är kvantitativt (och ekonomisk) ungefär som Irland men vi har en rad fördelar som gör att de andra forskargrupperna är angelägna att samarbeta med oss. Främst för att våra patienter är bättre karakteriserade, de är väl undersökta inför diagnosen med bättre klinisk uppföljning efter diagnosen, därtill har cirka en tredjedel av de involverade Svenska patienterna obducerats efteråt. Vi är därmed båda säkra på att diagnosen var rätt och vilken undertyp av ALS patienten hade.