

Uusia biomarkkereita neurodegeneratiivisten muistisairauksien diagnostiikkaan

Neurodegeneratiiviset muistisairaudet, erityisesti Alzheimerin tauti (AT), ovat merkittävä kansanterveyshaaste. Suomessa arvioidaan olevan yli 200 000 muistisairasta ja uusia tapauksia todetaan vuosittain yli 14 000 (1). Taloudellisten vaikutusten ohella inhimillinen kuormitus potilaille, omaisille ja terveydenhuollolle on suuri.

Perinteisesti diagnostiikka on nojannut oirekuvaan, neuropsykologisiin tutkimuksiin ja aivojen rakenteelliseen kuvantamiseen. Kliinisen fenotyypin ja taustalla olevien tautiprosessien yhteys on usein heikko. Vuoden 2021 eurooppalaiset diagnostiset kriteerit (2) määrittelevät Alzheimerin taudin kliinis-biologiseksi kokonaisuudeksi, jossa diagnoosi edellyttää sekä oirekuvan tunnistamista että patologisten proteiinikertymien (amyloidi, tau) osoittamista esimerkiksi aivoselkädynnineste- tai PET-tutkimuksilla.

Samalla amyloidiin kohdentuvat vasta-ainehoidot korostavat tarvetta täsmälliselle, biologisesti varmennetulle diagnostiikalle. Invasiivisten ja kalliiden tutkimusten saatavuus on kuitenkin rajallinen. Lisäksi luotettavien biomarkkereiden puute on ollut merkittävä pullonkaula uusien lääkehoitojen kliinisissä tutkimuksissa.

Tässä katsauksessa tarkastellaan veripohjaisten biomarkkereiden, erityisesti neurofilamentin kevytketjun (NfL) ja fosforyloidun tau 217:n (pTau217), kliinistä asemaa sekä siemenaggregaatiotestien (SAA) ja synapsimarkkereiden tarjoamia mahdollisuuksia.

Uudet muistisairauksien verikokeet kliinisessä käytössä

NfL on hermosolujen aksonien rakennetta tukeva proteiini, joka vapautuu aivoselkäydinnesteeseen ja verenkiertoon hermosolujen tuhoutuessa. Se on tautiepäspesifinen, mutta suhteellisen

herkkä neurodegeneraation yleismarkkeri – analoginen esimerkiksi lasko- tai CRP-mittauksille tulehdussairauksissa. NfL:n pitoisuus kohoaa useissa neurodegeneratiivisissa ja tulehduksellisissa sairauksissa, kuten otsa-ohimolohkorappeumissa (FTD), AT:ssa, ALS:ssa ja multippeliskleroosissa.

Kliinisesti NfL:n arvoa on eniten FTD:n ja epätyypillisten ja nopeasti etenevien rappeumatautiin diagnostiikassa: kohonneet pitoisuudet korreloivat taudin nopeampaan etenemiseen ja huonompaan ennusteeseen (3). Meta-analyysin perusteella (4) NfL erottaa terveet kontrollit FTD-potilaista, mutta muiden neurodegeneratiivisten sairauksien välillä sen erottelukyky on rajallinen.

NfL:n vahvuus on sekä neurologisen sairauden vaikeusasteen arviossa että FTD:n erottamisessa kliinisesti samankaltaisista, mutta etenemättömistä tiloista.

Verestä mitattava pTau217 on viime vuosien merkittävimpiä läpimurtoja AT:n biomarkkereissa. Useissa tutkimuksissa sen diagnostinen tarkkuus on osoittautunut aivoselkäydinnestetutkimusten ja amyloidipET:n tasoiseksi AT:n biologisten muutosten tunnistamisessa. Barthélemin ja kollegoiden vuonna 2024 julkaisema tutkimus raportoi, että pTau217 erottelee luotettavasti AT-potilaat terveistä ja muista kognitiivisia oireita aiheuttavista sairausryhmistä (5). Kliinisessä käytössä pTau217:n edut ovat 1) non-invasiivisuus, 2) diagnostinen tarkkuus (korkea yhteneväisyys amyloidipET-tulosten kanssa) ja 3) käyttökelpoisuus seulana; se voi toimia ensimmäisenä tutkimuksena, jonka



Eino Solje
Apulaisprof,
apulaisylilääkäri
Kliininen lääketiede – Neurologia,
Itä-Suomen yliopisto, Kuopio
Neurokeskus –
neurologian klinikka,
Kuopion yliopistollinen sairaala, Kuopio



Annakaisa Haapasalo
Professori
A.I. Virtanen -Instituutti, Itä-Suomen
yliopisto, Kuopio

jälkeen tarkentavia biomarkeritutkimuksia tehdään tarvittaessa.

Lupaavista tieteellisistä tutkimuksista huolimatta veren pTau217:n käyttöön tulee suhtautua vielä varauksella. Se ei korvaa aivoselkäydinnestetutkimusta, joka on tarpeen erityisesti nuoremmissa potilaskokouksissa harvinaisempien etiologioiden tunnistamisessa. Lisäksi pTau217:n spesifisyydestä on esitetty ristiriitaisia näkemyksiä (6). Toisaalta sen pitoisuuden vaikuttavat fysiologiset tekijät tunnetaan vielä vajavaisesti.

Toistaiseksi kansainväliset suositukset eivät suosittele diagnoosin tekemistä pelkästään pTau217:n perusteella, eikä aivoselkäydinnestetutkimusta tai amyloid-PET-kuvantamista tule korvata tällä verikokeella.

Suomessa kliinistä kokemusta veren pTau217:n käytöstä on kertynyt jo useissa klinikoissa. On oletettavaa, että menetelmä tulee muutamassa vuodessa osaksi laajempaa diagnostiikkaa, erityisesti iäkkäillä potilailla, joille invasiiviset tutkimukset eivät ole mahdollisia tai muusta syystä tarkoituksenmukaisia.

Siemenaggregaatiotestit

Hermoston rappeumasairauksille tyypillisten proteiinikertymien, kuten tau-proteiinin, α -synukleiinin ja prioniproteiinin, kvantitatiiviseen mittaamiseen potilasnäytteistä kehitetään aktiivisesti uusia, entistä herkempiä ja spesifisempiä menetelmiä. Yksi lupaava menetelmä hermoston rappeumasairauksien diagnostiikassa ja tutkimuksessa on Seed Amplification Assay (SAA). SAA hyödyntää kertyvien, väärin laskostuneiden proteiinien prionimaisia ominaisuuksia tunnistamaan pieniä määriä näitä proteiineja erilaisista biologisista näytteistä, kuten aivoselkäydinnesteestä, verestä, syljestä sekä nenä- tai ihobiopsioista. Yleisimpiä SAA-tekniikoita ovat RT-QuIC

(Real-time quaking-induced conversion) ja PMCA (protein misfolding cyclic amplification), jotka alun perin kehitettiin tunnistamaan prioniproteiineja Creutzfeldt-Jakobin taudissa aivoselkäydinnesteestä. SAA tarjoaa lupaavia mahdollisuuksia myös esim. Parkinsonin taudin, Lewyn kappale -taudin ja multippelin systeemiatrofian (MSA) diagnostiikkaan. SAA:n avulla voidaan edistää Parkinsonin taudin varhaista diagnostiikkaa oireettomissa potilaissa, sillä α -synukleiinin patologinen väärinlaskostuminen alkaa tapahtua jo ennen kliinisten oireiden ilmentymistä. SAA voi myös auttaa erotusdiagnostiikassa esim. Parkinsonin taudin ja MSA:n välillä, joiden oireet ovat samankaltaisia, mutta joissa α -synukleiniopatologian kertymisen kinetiikka SAA:ssa eroaa (7). SAA tarjoaa myös non-invasiivisen lähestymistavan diagnostiikkaan, sillä esim. α -synukleiniin voidaan mitata aivoselkäydinnesteen lisäksi myös sylki-, veri- ja hajupeiteinäytteistä (8). SAA:ta voitaneen hyödyntää myös esim. hoidon vaikutusten arvioinnissa proteiinien kertymiseen (9). α -synukleini-SAA sai vuonna 2024 Yhdysvaltojen lääkeviranomaisen FDA:n tuen sen käyttöön Parkinsonin taudin ja muiden siihen liittyvien sairauksien tutkimuksessa ja kliinisissä kokeissa (10).

SAA on alkanut saada jalansijaa myös TDP-43-patologioiden tutkimuksessa, erityisesti ALS:ssa, FTD:ssa ja LATE:ssa. TDP-43:n SAA-menetelmien kehittäminen on kuitenkin ollut teknisesti haasteellista proteiinin epästabiiliuden vuoksi, mutta kehitystyö jatkuu. Uuden digitaalisen SAA:n (dSAA) avulla havaittiin kohonneita TDP-43-pitoisuuksia FTD-potilaiden aivoselkäydinnesteessä ja pitoisuudet korreloivat taudin vaikeusasteen kanssa, mikä viittaa siihen, että menetelmää voitaisiin hyödyntää FTD:n diagnostiikassa ja taudin seurannassa (11). Italiassa kehitettyä SAA-menetelmää TDP-43:n mittaamiseksi

FTD:n nenänytteistä (nasal swab) tutkitaan parhaillaan meneillään olevassa EU Horisontti-rahoitteisessa PREDICTFTD-hankkeessa, joka tähtää uusien ennakoivien biomarkerien kehitykseen FTD:ssä (12).

Näkymiä synapsimarkkereiden osalta

Hermosolujen välisten yhteyksien, synapsien, rappeutuminen on tunnistettu yhdeksi varhaisimmaksi patologiseksi muutokseksi eri hermoston rappeumasairauksissa. Synapsimarkkerit heijastavat synaptista toimintahäiriötä ja neurodegeneraatiota. Niitä voidaan mitata pääasiassa aivoselkäydinnesteestä, mutta myös veripohjaisia testejä kehitetään. Synapsimarkkerit saattavat tarjota jatkossa työkaluja varhaisdiagnostiikkaan tai taudinseurantaan. Eniten synapsimarkkereita on tutkittu AT:ssa, jossa useat synapsimarkkerit tai niiden muuntuneet suhteet toisiinsa korreloivat esimerkiksi kognitiiviseen heikkenemiseen sekä tau- tai amyloidipatologiaan (13). Usean synapsimarkkerin yhdistäminen voi parantaa diagnostista tarkkuutta ja taudin etenemisen seurantaa. On myös viitteitä siitä, että tiettyjen synaptisten markkerien muuntuneita tasoja voidaan mahdollisesti hyödyntää erottelemaan eri hermostoa rappeuttavia sairauksia toisistaan, mikä viittaa osittain tautispesifisiin muutoksiin tietyissä synaptisissa proteiineissa (14,15).

Johtopäätökset

Muistisairauksien diagnostiikka on siirtymässä merkittävään murrosvaiheeseen. Perinteinen kliiniseen arvioon ja kuvantamiseen perustuva lähestymistapa ei enää riitä tilanteessa, jossa diagnoosi määritellään biologisin kriteerein ja uudet täsmälääkkeet edellyttävät tarkkaa potilasvalintaa.

Veripohjaiset biomarkerit, erityisesti NFL ja pTau217, tuovat lupaavan lisän klinikon työkalupakkiin. NFL toimii neurodegeneraation yleisenä mittarina, kun taas pTau217 tarjoaa huomattavia mahdollisuuksia AT:n biologisessa diagnostiikassa. Näiden markkereiden vahvuuksia ovat helppokäyttöisyys, kustannustehokkuus ja parempi saavutettavuus verrattuna invasiivisiin aivoselkädinnettutkimuksiin ja kalliisiin PET-kuvauksiin.

Kehitteillä on myös muita lupaavia biomarkeriryhmiä ja menetelmiä. SAA voi tulevaisuudessa mahdollistaa esimerkiksi α -synukleiniin tai TDP-43:een liittyvien sairauksien tunnistamisen jopa ihon tai nenän limakalvon biopsioista. Lisäksi synapsimarkerit avaavat näkymiä kognitiivisten oireiden selittämiseen ja taudinkulun seurannan hienovaraisempaan arviointiin. Nämä menetelmät ovat vielä suurelta osin tutkimusvaiheessa, mutta täydentävät kuvaa siitä, että muistisairauksien diagnostiikka rakentuu jatkossa monimuotoisen biomarkeripaletin varaan.

Haasteena on edelleen menetelmien standardointi ja validointi kliinisessä arjessa, tulosten tulkintaan liittyvät sekoittavat tekijät sekä kansallisten ja kansainvälisten hoitosuosituksen hitaahko päivittyminen. Lisäksi tosielämän näyttöä tulisi saada suositusten tueksi mahdollisimman laaja-alaisesti. On selvää, että yksittäinen verimarkkeri ei korvaa kokonaisvaltaista kliinistä ja biologista arviointia, mutta erilaisten biomarkerien yhteiskäyttö sekä niiden merkitys diagnostiikan portinvartijoina ja hoidon kohdentamisen välineinä tulee kasvamaan nopeasti.

Potilaan oikeus oikea-aikaiseen ja täsmälliseen diagnoosiin edellyttää, että biomarkkereiden tarjoamat mahdollisuudet otetaan viiveettä käyttöön, kun näyttöä on riittävästi.

Kirjallisuutta

1. Roitto HM, Lindell E, Koskinen S, Sarnola K, Koponen P, Ngandu T. Diagnostisoiden muistisairauksien ilmaantuvuus ja esiintyvyys Suomessa vuosina 2016–2021. *Duodecim*. 2024;5(140):411–9.
2. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Feb 5];20(6):484–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933186/>
3. Cajanus A, Katisko K, Kontkanen A, Jääskeläinen O, Hartikainen P, Haapasalo A, et al. Serum neurofilament light chain in FTL: association with C9orf72, clinical phenotype, and prognosis. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jan 11];7(6):903–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32441885/>
4. Verde F, Licaj S, Soranna D, Ticozzi N, Silani V, Zamboni A. Cerebrospinal fluid and blood neurofilament light chain levels in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration: A meta-analysis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Nov 2];31(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38937912/>
5. Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, He Y, Janelidze S, Collij LE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. *Nat Med* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Jun 7];30(4):1085–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38382645/>
6. Thomas E V., Han C, Kim WJ, Asress S, Li Y, Taylor JA, et al. ALS plasma biomarkers reveal neurofilament and pTau correlate with disease onset and progression. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 Nov 2];12(4):714–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39913612/>
7. Kuang Y, Mao H, Huang X, Chen M, Dai W, Gan T, et al. α -Synuclein seeding amplification assays for diagnosing synucleinopathies: an innovative tool in clinical implementation. *Transl Neurodegener* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Nov 2];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39574205/>
8. Carrasana E, Montalbán-Gutiérrez L, Chana-Cuevas P, Salvadores N. Advancing Parkinson's diagnosis: seed amplification assay for α -synuclein detection in minimally invasive samples. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2025 Nov 2];480(6):3297–314. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39760833/>
9. Coysh T, Mead S. The Future of Seed Amplification Assays and Clinical Trials. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022 Jun 22 [cited 2025 Nov 2];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35813946/>
10. FDA Issues 'Letter of Support' Encouraging Use of Synuclein-based Biomarker, α Syn-SAA, in Clinical Trials in Parkinson's and Related Diseases [Internet]. [cited 2025 Nov 2]. Available from: <https://c-path.org/fda-issues-letter-of-support-encouraging-use-of-synuclein-based-biomarker-%CE%B1syn-saa-in-clinical-trials-in-parkinsons-and-related-diseases/>
11. Borberg E, Swank Z, Gilboa T, Wickland Shearer LA, Melkonian A V, Rolando JC, et al. Digital seed amplification assay for TDP-43 aggregate quantification in CSF. *medRxiv* [Internet]. 2025 Oct 15 [cited 2025 Nov 2];2025.10.14.25338017. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.10.14.25338017v1>
12. PREDICTFTD | Predictive Liquid Biomarkers [Internet]. [cited 2025 Nov 2]. Available from: <https://www.predictftd.eu/>
13. Oh HSH, Urey DY, Karlsson L, Zhu Z, Shen Y, Farinas A, et al. A cerebrospinal fluid synaptic protein biomarker for prediction of cognitive resilience versus decline in Alzheimer's disease. *Nat Med* [Internet]. 2025 May 1 [cited 2025 Nov 2];31(5):1592–603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40164724/>
14. Camporesi E, Nilsson J, Brinkmalm A, Becker B, Ashton NJ, Blennow K, et al. Fluid Biomarkers for Synaptic Dysfunction and Loss. *Biomark Insights* [Internet]. 2020 [cited 2025 Nov 2];15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32913390/>
15. Gaetani L, Bellomo G, Chiasserini D, De Rocker C, Goossens J, Paolini Paoletti F, et al. Influence of co-pathology on CSF and plasma synaptic markers SNAP25 and VAMP2 in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Nov 2];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40405270/>