

**Alzheimerin taudin ja frontotemporaalisen dementian erot ja yhtäläisyydet
molekyylitasolla**

Biokemian
LuK-tutkielma

Laatija:
Raakel Luosma

23.6.2026

Turku

Kandidaatintutkielma

Tutkinto-ohjelma, oppiaine: Luonnont. kand., biotieteet, biokemia

Tekijä: Raakel Luosma

Otsikko: Alzheimerin taudin ja frontotemporaalisen dementian erot ja yhtäläisyydet molekyyllitasolla

Ohjaaja: FT Anu Salminen

Sivumäärä: 21 sivua

Päivämäärä: 22.6.2026

Avainsanat: Alzheimerin tauti, frontotemporaalinen dementia, muistisairaudet, proteiiniaggregaatit, neurodegeneraatio

Alzheimerin tauti ja frontotemporaalinen dementia ovat neurodegeneratiivisia sairauksia, joita yhdistää hermosolujen etenevä rappeutuminen. Molemmille sairauksille tyypillistä on proteiinien väärinlaskostuminen ja aggregoituminen. Alzheimerin taudissa keskeisiä aggregaatteja ovat beeta-amyloidiplakit ja hyperfosforyloituneen tau-proteiinin muodostamat neurofibrillaariset kimput, kun taas frontotemporaalisessa dementiassa korostuvat TDP-43-, tau- ja FUS-proteiinin kertymät sekä C9orf72-laajentumaan liittyvät dipeptiditoistoproteiinit. Synapsikato ja gliasolujen aktivoituminen ovat varhaisia muutoksia molemmissa sairauksissa, ja ne edistävät hermoverkkojen toiminnan heikkenemistä. Alzheimerin taudissa mitokondrioiden toimintahäiriöt ja oksidatiivinen stressi ilmenevät jo taudin alkuvaiheessa. Frontotemporaalisessa dementiassa RNA:n käsittelyn häiriöt ja RNA-sitojaproteiinien patologiset muutokset ovat keskeisiä. Geneettiset tekijät vaikuttavat molempien sairauksien riskiin, ja erityisesti C9orf72-laajentuma on merkittävä frontotemporaalisen dementian geneettinen taustatekijä.

Sisällysluettelo

1	Johdanto	4
2	Alzheimerin taudin ja frontotemporaalisen dementian vaikuttavat proteiinit	6
2.1	Aggregoituvat proteiinit	6
2.2	Proteostaasin häiriöt	8
3	Synapsien ja hermosolujen häiriöt	10
3.1	Hermosolujen tuhoutumismekanismit	10
3.2	Synapsien ja hermoverkkojen muutokset	11
4	Gliasolut osana neuroinflammaatiota	13
5	Geneettiset mutaatiot	15
6	Energiatasapainon muuttuminen	18
7	DNA-vauriot ja RNA-toiminnan häiriöt	20
7.1	DNA-muutokset ja genomivauriot	20
7.2	RNA-säätelyn, silmukoinnin ja fokusten häiriöt	21
8	Yhteenveto	23
	Lähteet	25

1 Johdanto

Neurodegeneratiiviset sairaudet ovat ryhmä eteneviä keskushermoston sairauksia, joille on ominaista hermosolujen asteittainen toiminnan heikkeneminen ja lopulta solukuolema (Gadhane ja muut 2024). Sairausten oireet riippuvat siitä, missä aivoalueilla hermosolut vaurioituvat, sillä eri hermoverkkojen rappeutuminen heijastuu esimerkiksi muistiin, liikkeiden säätelyyn tai käyttäytymiseen. Solutasolla neurodegeneraatioon liittyy useita toisiinsa kietoutuvia häiriöitä (Wilson ja muut 2023). Tyypillistä on väärin laskostuneiden ja aggregoituvien proteiinien kertyminen, mikä häiritsee proteostaasia ja kuormittaa solun puhdistusjärjestelmiä. Samalla hermosolujen energiantuotanto heikkenee, synapsien toiminta häiriintyy ja solun tukirakenteet muuttuvat epävakaaiksi. Myös DNA:n ja RNA:n vauriot sekä tulehdusreaktiot hermokudoksessa pahentavat solujen stressiä ja edistävät rappeutumista. Nämä prosessit muodostavat noidankehän, joka lopulta johtaa hermosolujen tuhoutumiseen. Väestön ikääntyessä neurodegeneratiivisten sairauksien esiintyvyys kasvaa, sillä ikä on merkittävin tunnettu riskitekijä. Tämä lisää painetta terveydenhuollolle ja yhteiskunnalle, minkä vuoksi uusien, tehokkaampien hoitomuotojen kehittäminen on erityisen tärkeää.

Alzheimerin tauti on yleisin dementiaa aiheuttava sairaus (Juva 2024). Suomessa yli 70000 ihmistä, joista suurin osa on vanhuksia, sairastaa Alzheimerin tautia (Aivosäätiö ”Alzheimerin tauti”). Vaikka Alzheimerin tautia on tutkittu paljon, sen tarkkaa syytä ei tiedetä. Beeta-amyloidin pitoisuuden tiedetään kuitenkin nousevan, jolloin se kertyy hermosolujen sisälle aggregaateiksi. Kohonnut beeta-amyloidi-pitoisuus puolestaan aiheuttaa hermosolujen sisäisten neurofibrillaaristen kimppujen muodostumisen fosforyloituneesta tau-proteiinista. Tämä vaurioittaa aivojen hermoratoja ja aivosoluja, mikä saa aikaan muistin ja tiedonkäsittelytaitojen heikkenemisen.

Otsa-ohimolohkorappeuma on työikäisten toiseksi yleisin dementiaa aiheuttava sairaus (Remes 2010). Se voidaan jakaa kolmeen alatyypin: frontotemporaaliseen dementiaan, semanttiseen dementiaan ja etenevään sujumattomaan afasiaan. Yleisin näistä on frontotemporaalinen dementia, jota myös tässä tutkielmassa käsitellään. Frontotemporaalisen dementian diagnosoiminen on haastavaa, sillä oireiden kirjo on laaja. Alzheimerin taudista poiketen, muistioireita ei aluksi ole lainkaan tai niitä on vain vähän. Frontotemporaalisen dementian oireisiin kuuluvat sen sijaan esimerkiksi persoonallisuuden muutokset, impulsiivisuus ja tahdittomuus.

Tässä tutkielmassa tarkastellaan näiden sairauksien keskeisiä molekulaarisia ja solutason mekanismeja sekä vertaillaan niiden yhtäläisyyksiä ja eroja.

2 Alzheimerin taudin ja frontotemporaalisen dementian vaikuttavat proteiinit

2.1 Aggregoituvat proteiinit

Sekä Alzheimerin taudissa että frontotemporaalisessa dementiassa sytoplasmaan muodostuu soluille haitallisia proteiiniaggregaatteja (Verde ja muut 2025). Proteiiniaggregaatit kuormittavat hermosolujen proteiininkäsittelyjärjestelmiä ja johtavat muun muassa oksidatiiviseen stressiin, synapsien toimintahäiriöihin, endoplasmisen kalvoston stressiin, DNA-vaurioihin, mitokondrioiden toimintahäiriöihin ja tulehdusreaktioihin (Chi ja muut 2018).

Alzheimerin taudissa proteiiniaggregaatteja ovat beeta-amyloidiplakit ja tau-proteiineista muodostuvat neurofibrillaariset kimput (Sun ja Mok 2025). Transaktiivinen vaste - DNA:ta sitova proteiini 43 (TDP-43) voi myös muodostaa aggregaatteja Alzheimerin taudissa. Frontotemporaalisessa dementiassa merkittävimmät aggregoituvat proteiinit ovat TDP-43, Cu/Zn superoksidaasi dismutaasi (SOD1), sarkoomaan fuusioitunut proteiini (FUS) ja C9orf72 heksanukleotidilaajennuksista johtuvat dipeptiditoistoproteiinit (Grossman ja muut 2023). Noin 20–25 %:lla frontotemporaalista dementiaa sairastavista on mutaatio, joka aiheuttaa tau:n, TDP-43:n tai FUS-proteiinin kertymisen.

Beeta-amyloidipeptidejä muodostuu, kun β - ja γ - sekretaasit pilkkovat niitä amyloidiprekursoriproteiinista (APP) (Olsson ja muut 2014; Sasaguri ja Saido 2022). Näillä entsyymeillä on solussa muitakin kohdeproteiineja, mikä on osoittautunut haasteeksi Alzheimerin taudin lääkekehityksessä. APP on solukalvon läpäisevä glykoproteiini, jonka tarkka fysiologinen tehtävä ei ole täysin tunnettu (Lazarevic ja muut 2017). Sen tiedetään kuitenkin osallistuvan hermosolujen kasvuun, migraatioon ja kypsymiseen aivojen kehityksen aikana. 40 aminohapon mittainen A β 40 on beeta-amyloidipeptideistä runsain, mutta myös 42 aminohapon mittaisella A β 42:lla on suuri merkitys taudille. Se aggregoituu hyvin herkästi ja on keskeinen amyloidiplakkien muodostumiselle.

Epätasapaino beeta-amyloidin tuottamisessa ja hävittämisessä aiheuttaa sen aggregoitumisen plakeiksi, jotka häiritsevät solujen viestintää aivoissa johtaen tulehdukseen ja lopulta solukuolemaan (Gholami 2023). Vaikka beeta-amyloidiplakkien kertyminen aivoihin on yksi Alzheimerin taudin tunnusmerkeistä, beeta-amyloidiplakkeja esiintyy myös normaalien vanhenemisen seurauksena (Sasaguri ja Saido 2022). Ikääntymiseen liittyvät plakit ovat kuitenkin rajautuneet tietyille aivoalueille, kun taas Alzheimerin taudissa kertymät ovat laajalaisempia. Lisäksi Alzheimerin taudissa beeta-amyloidin poistuminen aivoista vähenee, kun useat solujen puhdistusmekanismit kuten gliasolujen fagosytoosi sekä kuljetus veri-aivoesteen läpi heikkenevät. Vaikka ikääntyessä muodostuvat beeta-amyloidit eivät välttämättä aiheuta Alzheimerin tautia, puhdistusmekanismien tehottomuuden seurauksena beeta-amyloidia alkaa kertymään helpommin. Tämä tekee iästä yhden merkittävimmistä Alzheimerin taudin riskitekijöistä.

Tau on proteiini, joka osallistuu mikrotubulusten stabilointiin, viejähaarakkeiden kuljetuksen tukemiseen, genomien DNA:n suojaamiseen ja synapsien ylläpitoon (Wang ja Mandelkow 2016). Alzheimerin taudissa siitä muodostuu haitallisia neurofibrillaarisia kimppuja. Tau ei itsessään ole kuitenkaan aggregoituva proteiini, mutta post-translacionaaliset modifikaatiot voivat vaikuttaa tau:n herkkyteen aggregoitua. Yleisin modifikaatio on fosforylaatio (Santiago ja muut 2025). Normaaleissakin olosuhteissakin tau vaatii toimiakseen fosforylaatiota, mutta tauopatioissa se hyperfosforyloituu. Tau:n hyperfosforylaatio aiheuttaa sen mislokalisation ja kertymisen aggregaateiksi. Tau:ta voi esiintyä myös frontotemporaalisessa dementiassa (Goedert ja muut 2021). Mutaatiot tau:ta koodaavassa *MAPT*-geenissä aiheuttavat frontotemporaalisen dementian tau-muotoa, jossa tau on aggregaatteja muodostava proteiini (Dickson ja muut 2011). Tällaiset mutaatiot voivat lisätä riskiä sairastua myös Alzheimerin tautiin (S. Wang ja muut 2025).

TDP-43 sijaitsee tumassa, jossa se säätelee RNA:n silmukointia, mRNA:n stabiilisuutta, mikro-RNA:n prosessointia ja transkriptiota (Pesiridis ja muut 2011). Neurodegeneratiivisissa sairauksissa kuten frontotemporaalisessa dementiassa tuman TDP-43 vähenee ja sitä alkaa kertyä solun sytoplasmaan aggregaateiksi. TDP-43-aggregaatit sisältävät sekä täyspitkää TDP-43:a että sen C-terminaalisia fragmentteja, jotka ovat fosforyloituja ja ubikitinoituja. Alzheimerin taudissa TDP-43 edistää beeta-amyloidioligomeerien muodostumista sekä tau-proteiinien hyperfosforyloitumista ja näin ollen nopeuttaa taudin etenemistä (Zhou ja muut 2025).

FUS, SOD1 ja dipeptiditoistoproteiinit ovat tyypillisiä aggregoituvia proteiineja frontotemporaalisessa dementiassa (Forsberg ja muut 2019; Mackenzie ja Neumann 2016). Sairastuneilla on havaittu näitä proteiineja koodaavissa geneissä piste-, poisto- ja vaihtomutaatioita. FUS on tuman proteiini, joka kuuluu FET-proteiiniperheeseen. FET-proteiinit muodostavat RNA:ta sitovien proteiinien ryhmän (FUS, EWSR1 ja TAF15), jotka osallistuvat RNA:n prosessointiin ja geenien ilmentymisen säätelyyn. FUS osallistuu muun muassa, transkriptioon, silmukointiin ja mikro-RNA:n prosessointiin (Dormann ja muut 2012). Osalla frontotemporaalista dementiaa sairastavilla FUS:n on havaittu kertyvän solujen sytosoliin.

2.2 Proteostaasin häiriöt

Häiriöt proteostaasissa johtavat aggregoituneiden ja ubikitinoitujen proteiinien kertymiseen (Wilson ja muut 2023). Normaalisti ubikitini-proteasomijärjestelmä vastaa ubikitinoitujen proteiinien hävittämisestä ja makrofagi-lysosomireitti proteiiniaggregaattien ja viallisten organellien hävittämisestä. Mutaatiot ubikiliini-2:ta koodaavassa UBQLN2-geenissä häiritsevät ubikitinoitujen proteiinien kuljetusta proteasomille, mikä johtaa niiden kertymiseen soluun (Deng ja muut 2011). Mutaatiot geenissä on yhdistetty frontotemporaaliseen dementiaan.

Alzheimerin taudissa proteostaasi ja organellien homeostaasi heikentyvät (Chou ja muut 2025). Tätä on tutkittu myös transdifferentioiduissa neuroneissa (t-neuroni), joita tuotetaan muuntamalla potilaiden ihon fibroblasteja hermosoluiksi. Koska t- neuronit säilyttävät alkuperäisten solujen ikääntymisen merkit, ne heijastavat potilaiden solujen sisäsyntyisiä haavoittuvuuksia. Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden t-neuronit osoittavat proteostaasin laskua, jatkuvaa lysosomaalista vauriota ja puutteellista lysosomien korjausta. Nämä muutokset johtavat proteiinien kertymiseen sekä tulehdussytokiinien lisääntyneeseen tuotantoon hermosoluissa.

Autofagosomit ovat kaksoiskalvoisia rakkuloita, jotka kuljettavat solunsisäisiä proteiineja, kuten beeta-amyloidia, ja vaurioituneita rakenteita lysosomeihin hajotettavaksi (Nilsson ja muut 2013). Alzheimerin taudissa autofagosomien loppuvaiheen hajotus on häiriintynyt, mikä johtaa niiden kertymiseen solun sisälle. Tämä lisää solunsisäisen beeta-amyloidin määrää ja edistää neurodegeneraatiota. Kokeellisissa malleissa, joissa autofagia on estetty kokonaan, beeta-amyloidin erityis solusta vähenee ja plakkien määrä pienenee, mutta samalla beeta-amyloidia kertyy hermosolujen sisälle ja aiheutuu voimakkaampia soluvauriota. Tämä osoittaa, että autofagia säätelee beeta-amyloidin eritystä ulos solusta sekä plakkien muodostumista, ja että erityisesti solunsisäinen beeta-amyloidi on hermosoluille hyvin toksista. Sekä Alzheimerin taudissa että frontotemporaalisen dementian tau-muodossa poikkeavat tau-proteiinit häiritsevät viejähaarakkeiden vesikkelien kulkeutumista estämällä dyneiini-dynaktiini -kompleksin muodostumista (Butzlaff ja muut 2015; Menzies ja muut 2017). Tämä lisää autofagosomien määrää ja edistää tau:n aiheuttamaa vahinkoa.

Preseniliini-1-geenin (PSEN-1) mutaatiot muuttavat APP:n pilkkoutumista (Menzies ja muut 2017). PSEN-1:n muut tehtävät voivat myös edistää taudin patogeneesiä. PSEN-1 toimii solulimakalvostossa kaperonina lysosomaalisen v-ATPaasi-protonipumpun V0a1-alatyypille. Perinnölliseen Alzheimerin tautiin liittyvät PSEN-1-mutaatiot heikentävät tämän protonipumpun kypsymistä, mikä nostaa lysosomien pH:ta ja heikentää niiden normaalia toimintaa vähentäen solun kykyä poistaa vaurioituneita proteiineja ja organelleja. Autofagiaa heikentää myös Beclin 1 -proteiinin määrän väheneminen, sillä Beclin 1 on keskeinen osa autofagian aloituskompleksia ja välttämätön autofagosomien muodostumiselle (Menzies ja muut 2017; Yazdankhah ja muut 2014). Alzheimerin taudissa Beclin 1:n mRNA:n ja proteiinitason on todettu laskevan, mikä edelleen pahentaa autofagian häiriöitä.

3 Synapsien ja hermosolujen häiriöt

3.1 Hermosolujen tuhoutumismekanismit

Kehittyneet hermosolut ovat post-mitoottisia eli ne eivät voi enää jakaantua (Kole ja muut 2013). Tämän takia hermosolujen tuhoutuminen on tarkkaan säädeltyä. Hermosolu tuhoetaan vasta, kun sen saamia vaurioita ei voida enää korjata. Neurodegeneratiivisissa sairauksissa hermosolut altistuvat useille samanaikaisille solunsisäisille stressitekijöille, jotka heikentävät niiden elinkykyä (Chi ja muut 2018). Lopulta solun omat korjausmekanismit eivät enää riitä ylläpitämään normaalia toimintaa. Tällöin hermosolu voi aktivoida solukuolemaan johtavia reittejä.

Neurodegeneratiivisissa sairauksissa tunnetuimmat solukuoleman muodot ovat apoptoosi ja nekroosi (Wilson ja muut 2023). Solukuolema nekroptoosin, ferroptoosin, fagoptoosin, autofagi solukuoleman, pyroptoosin ja mitokondrion permeabiliteettisiirtymän kautta on myös mahdollista. Hermosolut eivät siis tuhoudu yhden yhtenäisen mekanismin kautta, vaan eri solukuoleman muodot voivat aktivoitua rinnakkain tai eri taudin vaiheissa. Mikäli yksi reitti estyy, solu voi aktivoida vaihtoehtoisen solukuoleman mekanismin.

Apoptoosi on ohjelmoitu solukuoleman muoto, jossa solu hajottaa itsensä hallitusti ilman ympäröivän kudoksen vaurioitumista tai tulehdusvasteen muodostumista (Fricker ja muut 2017). Normaalisti apoptoottiset solut tunnistetaan ja poistetaan nopeasti fagosyyttien avulla. Fosfatidyliseriinin siirtyminen solukalvon ulkopinnalle toimii fagosyyteille 'syö minut' -signaalina, mikä estää solunsisäisten, mahdollisesti toksisten komponenttien vapautumisen kudokseen. Mikäli fagosyyttien toiminta heikkenee tai se ylikuormittuu, apoptoosi voi edetä sekundaarisesti nekroosiksi, jossa solukalvo rikkoutuu ja solunsisäiset molekyylit vapautuvat ympäristöön laukaisten tulehdusreaktioita. Hermosoluissa apoptoosi voi johtaa nekroottiseen solukuolemaan esimerkiksi silloin, kun kaspasit pilkkovat solukalvon kalsiumpumppuja, mikä aiheuttaa hallitsemattoman kalsiumin kertymisen ja lopulta solun tuhoutumisen.

Eksitotoksisuus on hermomyrkyllisyyden muoto, jossa hermosolut vaurioituvat liiallisen glutamaattivälitteisen stimulaation seurauksena (Hynd ja muut 2004). Glutamaatti on keskushermoston tärkein välittäjäaine, ja lähes kaikissa neuroneissa esiintyy sen sitomia N-metyyli-D-aspartaatti-reseptoreita (NMDA-reseptoreita), jotka säätelevät kalsiumin (Ca^{2+}) sisäänvirtausta. Normaalisti NMDA-reseptorin ionikanava on magnesiumin (Mg^{2+}) estämä, mutta pitkittynyt hermosolun depolarisaatio ja glutamaatin kertyminen synapsiin heikentävät salpausta. Kun glutamaattia kertyy synapsiin liikaa tai sen takaisinotto heikkenee, NMDA-reseptorit aktivoituvat liiallisesti, mikä johtaa Ca^{2+} -ionien runsaaseen virtaukseen solun sisälle, entsyymaattisten hajotusreaktioiden käynnistymiseen, oksidatiiviseen stressiin ja lopulta solukuolemaan.

3.2 Synapsien ja hermoverkkojen muutokset

Alzheimerin taudissa aivojen hermosolut ja synapsit degeneroituvat (Tzioras ja muut 2023). Alzheimerin tauti todennäköisesti alkaa hippokampuksen synapsien tehokkuuden heikkenemisellä ennen varsinaista hermosolujen rappeutumista (Selkoe 2002). Aivojen vanhentuuessa niiden plastisuudesta ja synapsien toiminnasta vastaavien geenien ekspressio heikkenee (Lu ja muut 2004). Synapsikato lisääntyy taudin edetessä ja korreloi kognitiivisen heikkenemisen kanssa (Tzioras ja muut 2023). Liukoiset beeta-amyloidi- ja tau-oligomeerit voivat aiheuttaa synaptotoksisuutta, mikä osaltaan johtaa synapsien ja hermosolujen tuhoutumiseen.

Frontotemporaalisessa dementiassa aivojen temporaali- ja frontaalilohkon hermosolut degeneroituvat (Starr ja Sattler 2018). Frontotemporaalisessa dementiassa, kuten Alzheimerin taudissakin, synapsien toimintahäiriöt ja etenevä synapsikato ilmenevät jo taudin varhaisvaiheessa. Muistin ja kognitiivisten kykyjen heikkeneminen johtuu todennäköisesti hermosolujen tuhoutumisen ja proteiiniaggregaattien kertymisen lisäksi synapsien toimintahäiriöistä ja tuhoista (Ziegler-Waldkirch ja Meyer-Luehmann 2018). Tiiviiden beeta-amyloidiplakkien ytimissä synapsikatoa on eniten, mikä viittaa niiden vapauttavan toksisia liukoisia beeta-amyloidioligomeerejä ympäröivään kudokseen.

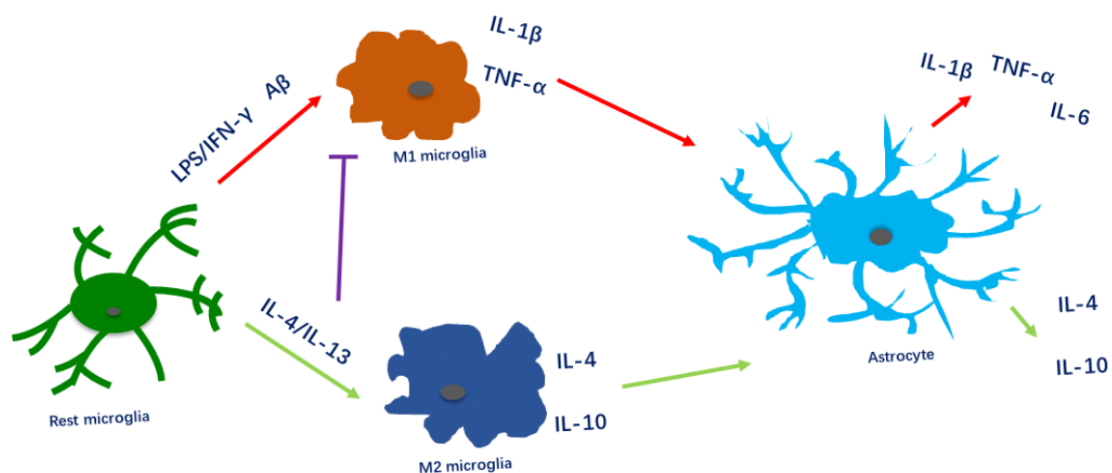
Gliasolut muodostavat heterogeenisen soluryhmän, johon kuuluvat muun muassa astrozyytit ja mikroglia-solut (Ziegler-Waldkirch ja Meyer-Luehmann 2018). Ne osallistuvat yhdessä hermosolujen kanssa synapsien toiminnan säätelyyn. Normaaleissa olosuhteissa mikroglia-solut huolehtivat synapsien karsinnasta eli heikkojen, tarpeettomien tai vaurioituneiden synapsien poistamisesta, mikä on tärkeää hermoverkkojen muovautuvuudelle. Alzheimerin taudissa mikroglia-solujen toiminnan häiriöt johtavat synapsien karsinnan epätarkkuuteen, mikä heikentää synapsien välistä viestintää ja altistaa hermoverkkoja toimintahäiriöille. Astrozyytit puolestaan säätelävät synapsien toimintaa sekä tukevat hermosolujen aineenvaihduntaa ja Alzheimerin taudissa niiden A2A-adenosiinireseptorien määrä lisääntyy. A2A-reseptorit ovat Gs-kytkentäisiä reseptoreita, jotka säätelävät astrozyyttien ja synapsien välistä viestintää muun muassa glutamaatin kuljetuksen, synaptisen plastisuuden ja geenien ilmentymisen kautta. Niiden liiallinen aktivoituminen häiritsee pitkäkestoisen muistin muodostumista ja näin edistää Alzheimerin tautiin liittyvää muistihäiriötä.

4 Gliasolut osana neuroinflammaatiota

Hermoston tulehdusvasteella tarkoitetaan keskushermoston omaa tulehdusvastetta, jossa aivojen paikalliset gliasolut sekä verenkierrosta keskushermostoon siirtyvät immuunisolut aktivoituvat ja vuorovaikuttavat hermoston solujen kanssa infektion, vamman tai neurodegeneraation yhteydessä (McCauley ja Baloh 2019).

Gliasolut ovat ihmisen keskushermostossa sijaitsevia soluja, jotka osallistuvat hermoston ylläpitoon hermosolujen kanssa (Ahremenko ja muut 2025). Gliasolut voidaan jakaa alatyyppeihin, joilla jokaisella on oma tehtävänsä. Astrozyytit muun muassa säätelevät synapsien aktiivisuutta, tukevat viejähaarakkeiden kasvua ja edistävät veriaivoesteiden toimintaa. Mikrogliaasolut puolestaan toimivat infektioilta suojaavina immuunisoluina. Pahimmillaan mikrogliaasolut kuitenkin lisäävät tulehdusvastetta edistäviä sytokiineja kuten TNF α ja IL1 β sekä reaktiivisia happiradikaaleja (McCauley ja Baloh 2019). Alzheimerin taudissa mikrogliaasolujen aktivoituminen ja tulehdusvaste ilmestyvät jo taudin alkuvaiheissa, ja voivat siten vahingoittaa hermosoluja ennen laaja-alaista neurodegeneraatiota.

Neurodegeneratiivisissa sairauksissa mikrogliaasolujen tulehdusta estävä fenotyyppi M2 vaihtuu tulehdusta edistävään M1 fenotyyppiin (Ahremenko ja muut 2025). Tulehdusta edistävät sytokiinit kuten IFN- γ ja lipopolysakkaridi ajavat muutosta. M1 fenotyypin mikrogliaasolut erittävät tulehdusta edistäviä mediaattoreita kuten IL-1 β ja TNF- α , jotka aktivoivat astrozyyttejä tuottamaan lisää tulehdustekijöitä (kuva 1). Vastaavasti tulehdusta hillitsevät M2-mikrogliaasolut ohjaavat astrozyyttejä erittämään kudosta suojaavia sytokiineja, kuten IL-4 ja IL-10. Lopulta pitkittynyt tulehdusvaste johtaa hermosolujen vaurioihin. Muodostuu sekundäärinen tulehdusvaste, jossa A1-astrozyyttien erittämät mediaattorit vahvistavat mikrogliaasolujen polarisaatiota kohti tulehdusta edistävää M1-fenotyyppiä. Lopulta tämä johtaa hermosolujen vaurioihin. Gliasolujen aktivaatio aiheuttaa frontotemporaalisessa dementiassa solujen varhaisimmat muutokset (Kersaitis ja muut 2004). Gliasolujen aiheuttama hermosolujen tuhoutuminen ei ole riippuvaista frontotemporaalisen dementian eri muodoista vaan taudin etenemisvaiheesta.



Kuva 1. Mikroglia solujen ja astrozyttien välinen signalointi. Mikroglia solut voivat omaksua sytokiinien ja ärsykkeiden vaikutuksesta tulehdusta edistävän M1-fenotyypin tai tulehdusta hillitsevän M2-fenotyypin. M1-solujen erittämät tekijät aktivoivat astrozyttejä tuottamaan tulehdusta edistäviä välittäjäaineita kuten IL-1 β , TNF- α ja IL-6, kun taas M2-solujen erittämät tekijät stimuloivat astrozyttien tulehdusta hillitsevää sytokiinituotantoa IL-4 ja IL-10. (Xie ja muut 2020, aging-us.com. CC BY 3.0 -lisenssi)

5 Geneettiset mutaatiot

Alzheimerin taudin puhkeamiseen vaikuttavat monet tekijät kuten elintavat ja ikä (Yesudas ja muut 2025). On kuitenkin olemassa geenimutaatioita, jotka lisäävät riskiä sairastua tautiin. Merkittävin näistä on apolipoproteiinin (ApoE) $\epsilon 4$ alleeli, joka on vahvin tunnettu geneettinen riskitekijä sporadisessa Alzheimerin taudissa. ApoE:lla on 3 eri muotoa ApoE-2, ApoE-3 ja ApoE-4, joista ApoE-4:n on todettu osallistuvan muun muassa beeta-amyloidien kertymiseen, tau solmujen muodostumiseen ja hermosolujen tulehdukseen (Kloske ja Wilcock 2020). ApoE osallistuu plasman lipoproteiinien rakenteeseen ja lipidien kuljetuksen säätelyyn (Sudwars ja Thinakaran 2023). Normaaaleissa aivoissa ApoE ilmentyy voimakkaasti astrosyyteissä, mutta Alzheimerin tautia sairastavien aivoissa ApoE:n määrä on vähentynyt astrosyyteissä ja lisääntynyt mikrogliasoluissa. On myös olemassa harvinaisia geenimutaatioita, jotka aiheuttavat perinnöllistä työkäisten Alzheimerin tautia (Yesudas ja muut 2025). Näitä mutaatioita ovat APP, PSEN-1 ja PSEN-2, jotka koodaavat amyloidiprekursoriproteiinia, preseniliini-1:tä ja preseniliini-2:ta.

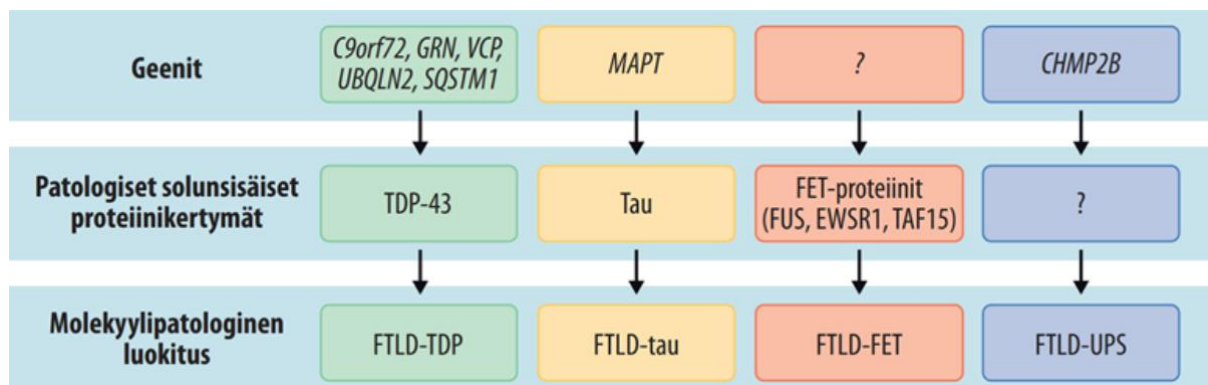
Noin 25–50 %:lla frontotemporaaliseen dementiaan sairastuneista on jokin sairauteen johtava mutaatio (Mackenzie ja Neumann 2016). Eri mutaatiot johtavat joko tau-, TDP-43- tai FET-proteiinien kertymiseen. Yleisin mutaatiosta on TDP-43:n kertymiseen johtava kromosomin 9 avoimessa lukukehyksessä 72 sijaitseva C9orf72-laajentuma, joka aiheuttaa epänormaalin GGGGCC-heksanukleotiditoistojakson. Tämä mutaatio on yleisin syy sekä sporadiselle että familiaaliselle frontotemporaaliselle dementialle ja myös ALS:lle. Suomessa jopa 18,8 %:lla sporadista frontotemporaalista dementiaa sairastavista ja 21,1 %:lla sporadista ALS:a sairastavista on tämä mutaatio, mikä on Euroopan korkein raportoitu esiintyvyys (Majounie ja muut 2012).

C9orf72-mutaation yhteydessä nähdään sekä FTLT-DTP:lle tyypillisiä TDP-43-positiivisia inkluusiokappaleita että C9orf72-spesifisiä TDP-43-negatiivisia inkluusiokappaleita (Mackenzie ja Neumann 2016). Patologinen TDP-43 on hyperfosforyloitunutta, ubikitinoitua ja N-terminaalisesti katkaistua. Nämä muutokset tekevät siitä hajotukselle vastustuskykyisen ja edistävät sen kertymistä soluihin. Inkluusiokappaleet värjäytyvät ubikitiini-proteasomijärjestelmän markkereilla, kuten ubikitiinilla ja p62:lla. Nämä merkit kertovat solun yrittävän poistaa kertymää.

TDP-43-negatiivisissa kertymissä ei ole TDP-43:a. Nykykäsityksen mukaan ne syntyvät, kun laajentunut heksanukleotiditoistojakso käynnistää epätavallisen repeat-associated non-ATG (RAN) -translaation. Tässä prosessissa toistojakso käännetään proteiiniksi ja käänös tapahtuu molempiin suuntiin useissa lukukehyksissä. Tämän seurauksena syntyy viisi erilaista dipeptiditoistoproteiinia (DPR): GA, GR, GP, PA ja PR. Näille DPR-proteiineille kehitetyt vasta-aineet värjäävät nimenomaan nämä TDP-43-negatiiviset inkluusiot, mikä tekee niistä diagnostisesti erittäin spesifisiä C9orf72-mutaatiolle. Lisäksi C9orf72-mutaatiolle on tyypillistä mutanttisten sense- ja antisense-transkriptien muodostamat RNA-aggregaatit, jotka näkyvät solunsisäisinä RNA-kertyminä.

Toinen frontotemporaalista dementiaa aiheuttava mutaatio on tau:ta koodaavassa geenissä *MAPT* (Mackenzie ja Neumann 2016). Aikuisen ihmisen aivoissa on kuusi erilaista muotoa tau:ta, jotka syntyvät eksonien vaihtohtoisen silmukoinnin seurauksena. Erityisesti eksonin 10 vaihtoehtoinen silmukointi tuottaa tau-isoformeja, joissa on joko kolme tai neljä toistojaksoa (3R- ja 4R-tau). Monissa neurodegeneratiivisissa sairauksissa esiintyy solunsisäisiä tau-kertymiä, joiden koostumus vaihtelee sairauksien välillä sekä fosforylaation määrän että eri tau-muotojen suhteiden osalta. Tämän perusteella tauopatiat voidaan jakaa sairauksiin, joissa kertymät koostuvat pääasiassa 3R-tau:sta, 4R-tau:sta tai näiden yhdistelmästä.

FUS-geenin mutaatiot aiheuttavat perinnöllistä ja harvinaista FTLD-FET-tautia (Mackenzie ja Neumann 2016). Näissä tapauksissa TDP-43- ja tau-patologia puuttuvat, ja inkluusiot koostuvat FET-proteiiniperheen jäsenistä sekä niiden kuljetuksesta vastaavasta Transportin-1-proteiinista. Edellä mainittujen mutaatioiden (kuva 2) lisäksi useat muut harvinaiset geenit voivat aiheuttaa frontotemporaalista dementiaa.



Kuva 2. Yleisimmät geenimutaatiot, jotka aiheuttavat otsa-ohimolohkorappeumia sekä näihin liittyvät hermosolujen patologiset proteiinkertymät ja molekyylipatologiset luokat (Krüger ja muut 2021)

6 Energiatasapainon muuttuminen

Suurin osa hermosolujen tarvitsemista adenosinitrifosfaateista (ATP) tuotetaan solujen mitokondrioissa glukoosista oksidatiivisella fosforylaatiolla trikarboksyylikierron kautta (Cunnane ja muut 2020). Solujen sytoplasmassa tuotetaan aerobisella glykolyysillä ylimääräistä ATP:tä, jota tarvitaan synapsien toimintaan. Myös muut aivojen tukisolut kuten oligodendrosyytit osallistuvat energiatalouden ylläpitoon. Oligodendrosyytit saavat tarvitsemansa ATP:n aerobisella glykolyysillä. Ne voivat myös antaa läheisille viejähaarakkeille tuottamaansa laktaattia, mikä on tärkeää hermoverkkojen tehokkaalle ajalliselle ja paikalliselle tiedonkäsittelylle. Oligodendrosyytit myös päällystävät viejähaarakkeita myeliinillä, mikä nopeuttaa aktiopotentiaalin johtumista. Useissa neurodegeneratiivisissa sairauksissa, kuten Alzheimerin taudissa, on havaittu oligodendrosyyttien ja niiden esiasteiden toiminnan muutoksia (Bokulic Panichi ja muut 2025). Oligodendrosyyttien metabolinen kuormitus, demyelinaatio ja heikentynyt remyelinaatiokyky voivat altistaa hermoverkot toimintahäiriöille ja edistää taudin etenemistä. Oligodendrosyyttien toimintahäiriöt kytkeytyvät myös neurotoksisten proteiinien kertymiseen. Alzheimerin taudissa A β -peptidin kertyminen voi häiritä oligodendrosyyttien metaboliaa, myeliinin ylläpitoa ja remyelinaatiota, mikä lisää hermoverkkojen haavoittuvuutta rappeuttaville prosesseille.

Mitokondriot säätelevät solujen energiantuotantoa ja solukuolemaa, ja niiden toiminnan heikentyminen on keskeinen osa aivojen biologista vanhenemista (Lin ja Beal 2006). Koska ikääntyminen on merkittävin Alzheimerin taudin riskitekijä, mitokondrioiden toimintahäiriöt lisäävät olennaisesti alttiutta sairastua tautiin. Aivojen vanhentuessa aivokuoren, aivokuorukan ja pikkuaivojen mitokondriaalinen DNA alkaa vaurioitumaan (Corral-Debrinski ja muut 1992). Mitokondrioiden toiminnan heikkeneminen lisää myös reaktiivisten happiradikaalien muodostumista ja oksidatiivista stressiä, jotka yleistyvät iän myötä ja edelleen pahentavat solujen energiantuotannon häiriöitä (Lin ja Beal 2006).

Oksidatiivinen stressi tarkoittaa epätasapainoa, joka johtaa oksidatiivisiin vaurioihin sekä mitokondrioiden toimintahäiriöihin ja energiatasapainon häiriintymiseen (Lin ja Beal 2006). Oksidatiiviset vauriot ilmenevät Alzheimerin taudissa jo ennen beeta-amyloidiplakkien muodostumista. Varhaisessa vaiheessa, ennen havaittavia oksidatiivisia vaurioita, voidaan todeta mitokondrioiden aineenvaihduntaan ja apoptoosiin liittyvien geenien ilmentymisen lisääntyminen. Nämä muutokset ilmenevät samoissa neuroneissa, jotka myöhemmin osoittavat oksidatiivisia vaurioita. Oksidatiivinen stressi voi myös aktivoida signaalinvälitysreittejä, jotka muuttavat beeta-amyloidin ja tau:n prosessointia.

Monet tutkimukset osoittavat, että Alzheimerin taudin patologisilla proteiineilla on suora yhteys mitokondrioihin ja niiden proteiineihin (Lin ja Beal 2006). APP:n on esimerkiksi havaittu tukkivan mitokondrioiden proteiininsiirtokoneistoja, mikä johtaa niiden epänormaaliin toimintaan ja energiatasapainon häiriintymiseen. Beeta-amyloidi puolestaan sitoutuu mitokondrionaaliseen matriisiproteiiniin beeta-amyloidi-sitoja-alkoholidehydrogenaasiin (ABAD), mikä lisää vapaiden happiradikaalien muodostumista, mitokondrioiden toimintahäiriöitä ja apoptoosia hermosoluissa. Kun beeta-amyloidin ja ABAD:in välinen vuorovaikutus estetään, nämä haitalliset vaikutukset vähenevät, ja hermosolujen eloonjääminen paranee.

Frontotemporaalisessa dementiassa esiintyvä TDP-43 häiritsee solulimakalvoston ja mitokondrioiden vuorovaikutusta keskenään, jolloin solulimakalvoston kalvoproteiini VAPB:n (vesicle-associated membrane protein-associated protein B) ei pääse sitoutumaan proteiini-51:een (PTPIP51) normaalisti (Stoica ja muut 2014). VAPB-PTPIP51-vuorovaikutuksen heikkeneminen häiritsee kalsiumin siirtymistä solulimakalvostosta mitokondrioihin, mikä johtaa mitokondrioiden alentuneeseen kalsiumtasoon ja samanaikaiseen sytosolin kalsiumin nousuun. Koska monet ATP:n synteesiin tarvittavista entsyymeistä ovat kalsiumionien säätelemiä, tämä heikentää suoraan mitokondrioiden ATP-tuotantoa.

7 DNA-vauriot ja RNA-toiminnan häiriöt

7.1 DNA-muutokset ja genomivauriot

DNA:n vauriot Alzheimerin taudissa ovat yleensä joko oksidatiivisia tai sytogeneettisiä muutoksia aivoissa ja ääreiskudoksissa (Coppedè ja Migliore 2015). Vaurioita voi kertyä hermosoluihin sekä varhaiselämän aikana että myöhemmässä iässä. Kehitysvaiheessa syntyneet DNA-vauriot, somaattiset mutaatiot, kopiolumuutokset tai epigeneettiset poikkeamat voivat muodostaa pieniä hermosolupopulaatioita, jotka poikkeavat geneettisesti ympäröivistä soluista ja voivat toimia neurodegeneraation paikallisina pesäkkeinä myöhemmällä iällä. Lisäksi postmitoottisiin, erilaistuneisiin neuroneihin kertyy DNA-vaurioita ikääntymisen ja ympäristöperäisten neurotoksiinien vaikutuksesta, mikä yhdistettynä antioksidanttijärjestelmän heikkenemiseen ja DNA-korjausmekanismien rappeutumiseen voi altistaa vaurioituneiden hermosolujen degeneraatiolle. Mikäli DNA:n vaurioita ei korjata tarpeeksi ajoissa, ne voivat johtaa jonkin neurodegeneratiivisen sairauden syntyyn (Haibo Wang ja muut 2021).

Alzheimerin tautia sairastavien henkilöiden hippokampuksissa on runsaasti soluja, joiden tumissa esiintyy erilaisia DNA-juosteen katkoksia (Adamec ja muut 1999).

DNA-juostemurtumat voivat olla tynkämäisiä tai sisältää 3'- tai 5'-päähän ulkonevan nukleotidiosan, ja ne voivat olla joko yksi- tai kaksijuosteisia. Reaktiiviset happiradikaalit aiheuttavat Alzheimerin taudissa monenlaisia vaurioita potilaan DNA:han (Mecocci ja muut 1998). Vauriot ovat merkittäviä jakaantumattomissa tai hitaasti jakautuvissa soluissa, kuten hermosoluissa. DNA:n hapettumisreaktiossa on useita sivutuotteita kuten 8-hydroksi-2'-deoksiguanosiini (8OHdG), jonka pitoisuus on kohonnut Alzheimerin tautia sairastavien lymfosyyteissa. 8OHdG:n pitoisuus nousee kuitenkin myös normaalissa ikääntymisessä.

Indusoiduilla pluripotenteilla kantasoluilla eli aikuisista soluista uudelleenohjelmoituilla kantasoluilla, tehdyissä tutkimuksissa todettiin C9ORF72-geenin GGGGCC-toistojaksolaajentuman lisäävän oksidatiivista stressiä ja DNA-vaurioita frontotemporaalisessa dementiaassa (Lopez-Gonzalez ja muut 2016). Mutaation seurauksena solussa muodostuu virheellisiä dipeptiditoistoproteiineja, joista erityisesti poly(GR)-proteiinin on osoitettu lisäävän DNA-vaurioita ikääntymisestä riippuvaisella tavalla. Tämä sytoplasmassa esiintyvä poly(GR) sitoutuu ensisijaisesti mitokondrioiden ribosomaalisiin proteiineihin ja aiheuttaa mitokondrioiden toimintahäiriöitä. Mitokondrioiden vaurioituminen nostaa solun oksidatiivista stressiä, mikä on osaltaan vastuussa lisääntyneistä DNA-vaurioista.

7.2 RNA-säätelyn, silmukoinnin ja fokusten häiriöt

Ei-koodaavalla RNA:lla on todettu olevan yhteys useisiin sairauksiin kuten esimerkiksi Alzheimerin tautiin (Idda ja muut 2018). Mikro-RNA:t voivat vaikuttaa beeta-amyloidin tuotantoon säätelemällä sekretaasien ilmentymistä, edistämällä tau-proteiinin hyperfosforylaatiota sekä voimistamalla tulehdusreaktioita (Delay ja muut 2014 ; Idda ja muut 2018). RNA-säätelyn rooli Alzheimerin taudissa on kuitenkin monimutkainen, sillä eri ei-koodaavat RNA:t vaikuttavat taudin kulkuun eri tavoin. Osa niistä hillitsee patologisia prosesseja, kun taas toiset kiihdyttävät taudin etenemistä.

RNA:n metabolian häiriöt ovat keskeisessä asemassa frontotemporaalisessa dementiaassa (Haibo Wang ja muut 2021). Mutaatioita esiintyy useissa eri RNA:n sitojamolekyyleissä kuten TDP-43:ssa, FUS:ssa, heterogeenisessä tuman ribonukleoproteiini 1:ssä ja matrin3:ssa. Mutaatiot voivat vaikuttaa RNA:n silmukoitiin, muokkauksiin ja kuljetukseen. Erityisesti FUS:n ja TDP-43:n tiedetään osallistuvan merkittävästi RNA:n silmukointiin. FUS osallistuu myös niin sanottujen pienten intronien poistoon, ja P525L-mutaatio estää niiden normaalin silmukoinnin siirtämällä FUS:n pois tumasta ja häiritsemällä pienen silmukointikoneiston komponenttien paikallistumista.

Frontotemporaalisessa dementiassa ja ALS:ssa esiintyvä C9orf72-laajentuma aiheuttaa myös häiriöitä RNA:ssa (DeJesus-Hernandez ja muut 2011). Mutaation on todettu lisäävän RNA-fokusten eli tiiviiden RNA-kertymien muodostumista. GGGGCC-toistojaksoa tunnistavalla koettimella on havaittu mutaatiota kantavien potilaiden otsalohkon ja selkäytimen soluissa runsaasti tumansisäisiä RNA-fokuksia. Mutaatiota kantavilla niitä esiintyi noin 25 %:ssa soluista, kun taas terveillä niitä havaittiin vain noin 1 %:ssa soluista.

8 Yhteenveto

Alzheimerin tauti ja frontotemporaalinen dementia ovat molemmat eteneviä neurodegeneratiivisia sairauksia, mutta niiden taustalla vaikuttavat osittain erilaiset molekulaariset ja solutason mekanismit. Alzheimerin taudissa keskeisiä patologisia piirteitä ovat beeta-amyloidiplakkien muodostuminen ja tau-proteiinin hyperfosforylaatiosta syntyvät neurofibrillaariset kimput, kun taas frontotemporaalisessa dementiaassa korostuvat TDP-43-, tau- tai FUS-proteiinin kertymät sekä C9orf72-laajentumaan liittyvät dipeptiditoistoproteiinit. Molemmissa sairauksissa proteiinien väärinlaskostuminen ja proteostaasin häiriintyminen kuormittavat hermosoluja ja johtavat solunsisäisiin stressireaktioihin.

Synapsien toimintahäiriöt ja etenevä synapsikato ovat varhaisia ja yhteisiä piirteitä molemmille sairauksille. Alzheimerin taudissa liukoiset beeta-amyloidi- ja tau-oligomeerit heikentävät synaptista plastisuutta ja voivat aiheuttaa eksitotoksisuutta NMDA-reseptorien kautta. Frontotemporaalisessa dementiaassa synapsikato painottuu frontaalisiin ja temporaalisiin verkostoihin. Gliasolujen rooli korostuu molemmissa sairauksissa. Mikroglia ja astrosyytit voivat muuttua tulehdusta edistäviin fenotyyppeihin, mikä voimistaa hermosolujen stressiä ja edistää neurodegeneraatiota.

Energiantuotannon häiriöt ja mitokondrioiden toiminnan muutokset ovat keskeisiä tekijöitä erityisesti Alzheimerin taudissa, jossa oksidatiivinen stressi ilmenee jo ennen amyloidiplakkien muodostumista. Mitokondrioiden vaurioituminen, kalsiumin epätasapaino ja ATP-tuotannon heikkeneminen altistavat hermosoluja solukuolemalle. Myös DNA:n ja RNA:n aineenvaihdunnan häiriöt vaikuttavat taudin etenemiseen. Alzheimerin taudissa korostuvat oksidatiiviset DNA-vauriot, kun taas frontotemporaalisessa dementiaassa korostuvat RNA-sitojaproteiinien, kuten TDP-43:n ja FUS:n, toimintahäiriöt ovat keskeisiä.

Vaikka Alzheimerin tauti ja frontotemporaalinen dementia eroavat oireiltaan ja patologiaaltaan, niitä yhdistää hermosolujen monitekijäinen kuormittuminen. Proteiinien kertymät, synapsien toimintahäiriöt, tulehdusreaktiot, energiantuotannon häiriöt sekä geneettiset tekijät muodostavat toisiinsa kietoutuvan tapahtumaketjun, joka lopulta johtaa hermosolujen tuhoutumiseen. Näiden mekanismien ymmärtäminen on keskeistä, jotta sairauksien varhaisia muutoksia voidaan tunnistaa ja uusia hoitomuotoja kehittää.

Lähteet

- Adamec, E., Vonsattel, J. P. & Nixon, R. A. (1999) DNA strand breaks in Alzheimer's disease. *Brain Res* **849**:67–77.
- Ahremenko, E., Andreev, A., Apushkin, D. & Korkotian, E. (2025) Glial Cells in the Early Stages of Neurodegeneration: Pathogenesis and Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci* **26**:11995.
- Alzheimerin tauti. <https://www.aivosaatio.fi/diagnoosi/alzheimer/> (Luettu 9.1.2026)
- Butzlaff, M., Hannan, S. B., Karsten, P., Lenz, S., Ng, J., Voßfeldt, H., ... Voigt, A. (2015) Impaired retrograde transport by the Dynein/Dynactin complex contributes to Tau-induced toxicity. *Hum Mol Genet* **24**:3623–3637.
- Bokulic Panichi, L., Stanca, S., Dolciotti, C., & Bongioanni, P. (2025). The Role of Oligodendrocytes in Neurodegenerative Diseases: Unwrapping the Layers. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(10), 4623. <https://doi.org/10.3390/ijms26104623>
- Chi, H., Chang, H.-Y. & Sang, T.-K. (2018) Neuronal Cell Death Mechanisms in Major Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* **19**:3082.
- Chou, C.-C., Vest, R., Prado, M. A., Wilson-Grady, J., Paulo, J. A., Shibuya, Y., ... Frydman, J. (2025) Proteostasis and lysosomal repair deficits in transdifferentiated neurons of Alzheimer's disease. *Nat Cell Biol* **27**:619–632.
- Coppedè, F. & Migliore, L. (2015) DNA damage in neurodegenerative diseases. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen* **776**:84–97.
- Cunnane, S. C., Trushina, E., Morland, C., Prigione, A., Casadesus, G., Andrews, Z. B., ... Millan, M. J. (2020) Brain energy rescue: An emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nat Rev Drug Discov* **19**:609–633.
- DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I. R., Boeve, B. F., Boxer, A. L., Baker, M., Rutherford, N. J., ... Rademakers, R. (2011) Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron* **72**:245–256.
- Delay, C., Dorval, V., Fok, A., Grenier-Boley, B., Lambert, J.-C., Hsiung, G.-Y. & Hébert, S. S. (2014) MicroRNAs targeting Nicastrin regulate A β production and are affected by target site polymorphisms. *Front Mol Neurosci* **7**.
- Deng, H.-X., Chen, W., Hong, S.-T., Boycott, K. M., Gorrie, G. H., Siddique, N., ... Siddique, T. (2011) Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature* **477**:211–215.
- Dickson, D. W., Kouri, N., Murray, M. E. & Josephs, K. A. (2011) Neuropathology of Frontotemporal Lobar Degeneration–Tau (FTLD-Tau). *J Mol Neurosci MN* **45**:384–389.
- Dormann, D., Madl, T., Valori, C. F., Bentmann, E., Tahirovic, S., Abou-Ajram, C., ... Haass, C. (2012) Arginine methylation next to the PY-NLS modulates Transportin binding and nuclear import of FUS. *EMBO J* **31**:4258–4275.

- Forsberg, K., Graffmo, K., Pakkenberg, B., Weber, M., Nielsen, M., Marklund, S., ... Andersen, P. M. (2019) Misfolded SOD1 inclusions in patients with mutations in *C9orf72* and other ALS/FTD-associated genes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **90**:861–869.
- Gadhawe, D. G., Sugandhi, V. V., Jha, S. K., Nangare, S. N., Gupta, G., Singh, S. K., ... Paudel, K. R. (2024) Neurodegenerative disorders: Mechanisms of degeneration and therapeutic approaches with their clinical relevance. *Ageing Res Rev* **99**:102357.
- Gholami, A. (2023) Alzheimer's disease: The role of proteins in formation, mechanisms, and new therapeutic approaches. *Neurosci Lett* **817**:137532.
- Goedert, M., Spillantini, M. G., Falcon, B., Zhang, W., Newell, K. L., Hasegawa, M., ... Ghetti, B. (2021) Tau Protein and Frontotemporal Dementias. *Adv Exp Med Biol* **1281**:177–199.
- Grossman, M., Seeley, W. W., Boxer, A. L., Hillis, A. E., Knopman, D. S., Ljubenov, P. A., ... van Swieten, J. C. (2023) Frontotemporal lobar degeneration. *Nat Rev Dis Primer* **9**:40.
- Hynd, M. R., Scott, H. L. & Dodd, P. R. (2004) Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* **45**:583–595.
- Idda, M. L., Munk, R., Abdelmohsen, K. & Gorospe, M. (2018) Noncoding RNAs in Alzheimer's disease. *WIREs RNA* **9**:e1463.
- Inflammatory factors and amyloid β -induced microglial polarization promote inflammatory crosstalk with astrocytes | Aging. <https://www.aging-us.com/article/103663/text> (Luettu 17.6.2026)
- Kersaitis, C., Halliday, G. M. & Kril, J. J. (2004) Regional and cellular pathology in frontotemporal dementia: Relationship to stage of disease in cases with and without Pick bodies. *Acta Neuropathol (Berl)* **108**:515–523.
- Kloske, C. M. & Wilcock, D. M. (2020) The Important Interface Between Apolipoprotein E and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Front Immunol* **11**.
- Kole, A. J., Annis, R. P. & Deshmukh, M. (2013) Mature neurons: Equipped for survival. *Cell Death Dis* **4**:e689–e689.
- Krüger, J., Katisko, K., Suhonen, N-M., Haapasalo, A., Remes, A. M., & Solje, E. (2021).
- Otsa-ohimolohkorappeumat – miten tunnistaa ja hoidaa? *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 137(21), 2307–2316.
- Lazarevic, V., Fieńko, S., Andres-Alonso, M., Anni, D., Ivanova, D., Montenegro-Venegas, C., ... Fejtova, A. (2017) Physiological Concentrations of Amyloid Beta Regulate Recycling of Synaptic Vesicles via Alpha7 Acetylcholine Receptor and CDK5/Calcineurin Signaling. *Front Mol Neurosci* **10**.
- Lin, M. T. & Beal, M. F. (2006) Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* **443**:787–795.
- Lopez-Gonzalez, R., Lu, Y., Gendron, T. F., Karydas, A., Tran, H., Yang, D., ... Gao, F.-B. (2016) Poly(GR) in C9ORF72-Related ALS/FTD Compromises Mitochondrial Function and Increases Oxidative Stress and DNA Damage in iPSC-Derived Motor Neurons. *Neuron* **92**:383–391.

- Lu, T., Pan, Y., Kao, S.-Y., Li, C., Kohane, I., Chan, J. & Yankner, B. A. (2004) Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature* **429**:883–891.
- Mackenzie, I. R. A. & Neumann, M. (2016) Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: Insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem* **138**:54–70.
- Majounie, E., Renton, A. E., Mok, K., Dopper, E. G., Waite, A., Rollinson, S., ... Traynor, B. J. (2012) Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: A cross-sectional study. *Lancet Neurol* **11**:323–330.
- McCauley, M. E. & Baloh, R. H. (2019a) Inflammation in ALS/FTD pathogenesis. *Acta Neuropathol (Berl)* **137**:715–730.
- McCauley, M. E. & Baloh, R. H. (2019b) Inflammation in ALS/FTD pathogenesis. *Acta Neuropathol (Berl)* **137**:715–730.
- Mecocci, P., Polidori, M., Ingegneri, T., Cherubini, A., Chionne, F., Cecchetti, R. & Senin, U. (1998) Oxidative damage to DNA in lymphocytes from AD patients. *Neurology* **51**:1014–1017.
- Menzies, F. M., Fleming, A., Caricasole, A., Bento, C. F., Andrews, S. P., Ashkenazi, A., ... Rubinsztein, D. C. (2017) Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Neuron* **93**:1015–1034.
- Neuronal Cell Death | Physiological Reviews | American Physiological Society *Physiol Rev.* Noudettu osoitteesta <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00011.2017>
- Nilsson, P., Loganathan, K., Sekiguchi, M., Matsuba, Y., Hui, K., Tsubuki, S., ... Saido, T. C. (2013) A β Secretion and Plaque Formation Depend on Autophagy. *Cell Rep* **5**:61–69.
- Olsson, F., Schmidt, S., Althoff, V., Munter, L. M., Jin, S., Rosqvist, S., ... Lundkvist, J. (2014) Characterization of Intermediate Steps in Amyloid Beta (A β) Production under Near-native Conditions. *J Biol Chem* **289**:1540–1550.
- Pesiridis, G. S., Tripathy, K., Tanik, S., Trojanowski, J. Q. & Lee, V. M.-Y. (2011) A “Two-hit” Hypothesis for Inclusion Formation by Carboxyl-terminal Fragments of TDP-43 Protein Linked to RNA Depletion and Impaired Microtubule-dependent Transport *. *J Biol Chem* **286**:18845–18855.
- Santiago, J., Pocevičiūtė, D., Vogel, J., Brinkmalm, G. & Wennström, M. (2025) Retinal tau phosphorylation in Alzheimer’s disease: A mass spectrometry study. *Neurobiol Dis* **215**:107057.
- Sasaguri, H. & Saido, T. C. (2022) Amyloid- β in Brain Aging and Alzheimer’s Disease. Teoksessa N. Mori (Toim.), *Aging Mechanisms II : Longevity, Metabolism, and Brain Aging* (s. 335–354). Singapore: Springer Nature.
- Selkoe, D. J. (2002) Alzheimer’s Disease Is a Synaptic Failure. *Science* **298**:789–791.
- Starr, A. & Sattler, R. (2018) Synaptic dysfunction and altered excitability in C9ORF72 ALS/FTD. *Brain Res* **1693**:98–108.
- Stoica, R., De Vos, K. J., Paillusson, S., Mueller, S., Sancho, R. M., Lau, K.-F., ... Miller, C. C. J. (2014) ER–mitochondria associations are regulated by the VAPB–PTPIP51 interaction and are disrupted by ALS/FTD-associated TDP-43. *Nat Commun* **5**:3996.

- Sudwarts, A. & Thinakaran, G. (2023) Alzheimer's genes in microglia: A risk worth investigating. *Mol Neurodegener* **18**:90.
- Sun, K. T. & Mok, S.-A. (2025) Inducers and modulators of protein aggregation in Alzheimer's disease—Critical tools for understanding the foundations of aggregate structures. *Neurotherapeutics* **22**:e00512.
- Tzioras, M., McGeachan, R. I., Durrant, C. S. & Spires-Jones, T. L. (2023) Synaptic degeneration in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* **19**:19–38.
- Verde, E. M., Secco, V., Ghezzi, A., Mandrioli, J. & Carra, S. (2025) Molecular Mechanisms of Protein Aggregation in ALS-FTD: Focus on TDP-43 and Cellular Protective Responses. *Cells* **14**:680.
- Wang, Haibo, Kodavati, M., Britz, G. W. & Hegde, M. L. (2021) DNA Damage and Repair Deficiency in ALS/FTD-Associated Neurodegeneration: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Implication. *Front Mol Neurosci* **14**.
- Wang, Hongji & Xu, C. (2022) A Novel Progress: Glial Cells and Inflammatory Pain. *ACS Chem Neurosci* **13**:288–295.
- Wang, S., Luo, G., Ding, X., Sun, G., Zhang, M., Dong, J., ... Liu, H. (2025) A comprehensive analysis of *MAPT*-related genetic risk in Alzheimer's disease. *IBRO Neurosci Rep* **18**:300–305.
- Wang, Y. & Mandelkow, E. (2016) Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci* **17**:22–35.
- Wilson, D. M., Cookson, M. R., Bosch, L. V. D., Zetterberg, H., Holtzman, D. M. & Dewachter, I. (2023) Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell* **186**:693–714.
- Xie, L., Zhang, N., Zhang, Q., Li, C., Sandhu, A. F., Williams III, G., Lin, S., Lv, P., Liu, Y., Wu, Q., Yu, S. (2020) Inflammatory factors and amyloid β -induced microglial polarization promote inflammatory crosstalk with astrocytes *aging-us.com*
- Yazdankhah, M., Farioli-Vecchioli, S., Tonchev, A. B., Stoykova, A. & Cecconi, F. (2014) The autophagy regulators Ambra1 and Beclin 1 are required for adult neurogenesis in the brain subventricular zone. *Cell Death Dis* **5**:e1403–e1403.
- Yesudas, C., P, N. & Devaraj, I. (2025) Genetic insights and molecular pathways in Alzheimer's disease: Unveiling the complexity of neurodegeneration. *Brain Disord* **17**:100178.
- Zhou, X., Lin, X., He, Y., Huang, N. & Luo, Y. (2025) TDP-43 in Alzheimer's disease: Pathophysiology and therapeutic strategies. *Pharmacol Res* **221**:107977.
- Ziegler-Waldkirch, S. & Meyer-Luehmann, M. (2018) The Role of Glial Cells and Synapse Loss in Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci* **12**.

