



**TURUN
YLIOPISTO**

Tau-proteiinin mittaaminen verestä neurodegeneratiivisissa sairauksissa

Juuso Pääkkö

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun yliopisto

Bioteknologian laitos

Biokemian tutkinto-ohjelma

28.2.2026

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidaatintutkielma

Oppiaine: Biokemia

Tekijä: Juuso Pääkkö

Otsikko: Tau-proteiinin mittaaminen verestä neurodegeneratiivisissa sairauksissa

Ohjaaja: Risto Jokinen

Sivumäärä: 24 sivua

Päivämäärä: 28.2.2026

Hemorappeuma- eli neurodegeneratiivisten sairauksien aiheuttamasta dementiaasta kärsii maailmanlaajuisesti jo yli 50 miljoonaa ihmistä, ja määrän ennustetaan väestön ikääntymisen seurauksena kolminkertaistuvan vuoteen 2050 mennessä. Tämä tulee aiheuttamaan valtavan tautitaakan niin taudista kärsiville potilaille, heidän läheisilleen kuin yhteiskunnallekin. Toimivan ja oikea-aikaisen diagnostiikan avulla mahdollinen neurodegeneratiivinen sairaus voidaan havaita jo ennen kliinisten oireiden alkamista ja siten aloittaa oireenmukainen hoito jo taudin varhaisessa vaiheessa. Neurodegeneratiivisista sairauksista yleisin ja eniten tutkittu on Alzheimerin tauti, johon liittyy olennaisesti patologinen tau-proteiini.

Tubuliiniin sitoutuva yksikkö (engl. tubulin associated unit, tau) on solujen tukirangan proteiini, jonka pääasiallinen tehtävä on stabiloida hermosolujen aksoneissa sijaitsevia mikrotubuluksia ja siten ylläpitää hermosolujen tukirangan vakautta. Patologisessa tilassa tau-proteiini kuitenkin hyperfosforyloituu, irtoaa mikrotubuluksista ja alkaa kertymään aivoihin muodostaen liukenemattomia neurofibrillikimppuja. Tämä johtaa hermosolujen toimintahäiriöihin, aksonaalisen tiedonsiirron vähenemiseen sekä neurodegeneratiivisille sairauksille tyypilliseen muistin ja tiedonkäsittelyn heikkenemiseen.

Mikrotubulusten tukirangasta vapautunutta fosforyloitunutta tau-proteiinia (engl. phosphorylated tau protein, p-tau) päätyy pieninä pitoisuuksina aivoista verenkiertoon, josta sitä voidaan mitata. Plasman p-tau-biomerkkiaineiden pitoisuudet ovat koholla jo neurodegeneratiivisten sairauksien varhaisessa vaiheessa, ja herkkä veridiagnostiikka tarjoaakin hyvän vaihtoehdon sairauksien alkuvaiheen seulontaan ja erotusdiagnostiikkaan. Lisäksi se on perinteisiä mittausmenetelmiä skaalautuvampi, vähemmän invasiivinen ja kustannustehokkaampi ratkaisu.

Tau-proteiiniin plasmapitoisuuksien mittaamiseen tarkoitettut immunomääritykset ovat osoittaneet useissa tutkimuksissa tehokkuutensa, ja plasmasta on onnistuttu tunnistamaan hyvinkin pieniä biomerkkiainepitoisuuksia. Etenkin p-tau₂₁₇-biomerkkiainetta käyttämällä on saatu hyviä tuloksia Alzheimerin taudin erotusdiagnostiikassa ja taudin etenemisen arvioinnissa, ja immunomäärityksistä etenkin SIMOA ja Lumipulse ovat osoittautuneet suorituskyvyltään lupaaviksi tekniikoiksi. Tulevaisuudessa tulisi standardisoida eri määritykset ja saattaa ne laajempaan kliiniseen käyttöön. Lisäksi tau-biomerkkiaineiden valikoimaa tulisi laajentaa sekä tutkia niiden hyödyllisyyttä kattavammin myös muiden neurodegeneratiivisten sairauksien kuin Alzheimerin taudin diagnostiikassa.

Avainsanat: tau-proteiini, Alzheimerin tauti, diagnostiikka

LYHENNELUETTELO

tau	tubuliiniin sitoutuva yksikkö (engl. tubulin associated unit)
p-tau	fosforyloitunut tau-proteiini (engl. phosphorylated tau protein)
NFT	neurofibrillikimppu (engl. neurofibrillary tangle)
AD	Alzheimerin tauti (engl. Alzheimer's disease)
MCI	lievä kognitiivinen heikentyminen (engl. mild cognitive impairment)
CSF	aivo-selkäydinneste (engl. cerebrospinal fluid)
PET	positroniemissiotomografia (engl. positron emission tomography)
MS	massaspektrometria (engl. mass spectrometry)
ELISA	entsyymivälitteinen immunomääritys (engl. enzyme-linked immunosorbent assay)
CLIA	kemiluminesenssi-immunomääritys (engl. chemiluminescent immunoassay)
CLEIA	kemiluminesenssi-entsyymi-immunomääritys (engl. chemiluminescent enzyme immunoassay)
ECLIA	elektrokemiluminesenssi-immunomääritys (engl. electrochemiluminescence immunoassay)
SIMOA	engl. single molecule array technology
AUC	käyrän alle jäävä pinta-ala (engl. area under curve)

Sisällysluettelo

1	JOHDANTO	5
2	TAU-PROTEIINI	6
2.1	Hyperfosforyloituneet tau-proteiinit	6
2.2	Tau-proteiiniin liittyvät neurodegeneratiiviset sairaudet	7
2.3	Tau-biomerkkiaineet	8
3	TAU-PROTEIININ VERIPERUSTEISET IMMUNOMÄÄRITYKSET	10
3.1	Entsyymivälitteiset immunomääritykset	12
3.2	Kemiluminesenssi-immunomääritykset	13
3.3	Elektrokemiluminesenssi-immunomääritykset	13
3.4	SIMOA	14
3.5	Kehitteillä olevat määritykset	15
4	IMMUNOMÄÄRITYSTEN VERTAILUA	16
4.1	Parametrien määrittely	16
4.2	Tekniikoiden ja tau-biomerkkiaineiden diagnostinen suorituskyky	17
5	YHTEENVETO	19
	LÄHTEET	20

1 JOHDANTO

Hermorappeuma- eli neurodegeneratiiviset sairaudet vaikuttavat vuosittain yhä useampaan ihmiseen maailmanlaajuisesti. Arvioiden mukaan dementiaa kärsii jo yli 50 miljoonaa ihmistä, ja määrän ennustetaan väestön ikääntymisen seurauksena kolminkertaistuvan vuoteen 2050 mennessä (Nichols ja muut 2022; Steinmetz ja muut 2024). Tämä tulee aiheuttamaan valtavan taakan niin taudista kärsiville potilaille, heidän läheisilleen kuin yhteiskunnallekin.

Tauopatiat ovat neurodegeneratiivisten sairauksien ryhmä, joille on ominaista epänormaalin tau-proteiinin (engl. tubulin associated unit, tau) kertyminen aivoihin sekä laaja hermosolujen kuolema (Rawat ja muut 2022). Yleisin ja eniten tutkittu tauopatia on Alzheimerin tauti. Patologisessa tilassa tau-proteiini ei toimi enää hermosolujen tukirankana vaan se hyperfosforyloituu, vapautuu mikrotubuluksista ja alkaa kertymään aivoihin. Tämä johtaa hermosolujen toimintahäiriöihin ja edelleen aksonaalisen tiedonsiirron vähenemiseen.

Mikrotubulusten tukirangasta vapautunutta fosforyloitunutta tau-proteiinia (engl. phosphorylated tau protein, p-tau) päätyy pieninä pitoisuuksina aivoista verenkiertoon, josta sitä voidaan mitata (Barthélemy ja muut 2020a). Toimivan ja herkän diagnostiikan avulla onkin mahdollista havaita mahdollinen neurodegeneratiivinen sairaus jo ennen kliinisten oireiden alkamista ja siten aloittaa oireenmukainen hoito taudin varhaisessa vaiheessa.

P-tau-veridiagnostiikka on perinteisiä mittausmenetelmiä skaalautuvampi, vähemmän invasiivinen ja kustannustehokkaampi vaihtoehto tauopatioiden varhaiseen diagnosointiin (Hansson ja muut 2022). Lisäksi se soveltuu paremmin tautien levinneisyyden määrittämiseen ja seurantaan. Tässä tutkielmassa tarkastellaan p-tau-veriperusteisia mittausmenetelmiä sekä niiden diagnostista suorituskykyä.

2 TAU-PROTEIINI

Tau on solujen tukirangan proteiini, jota esiintyy erityisesti hermosoluissa (Cleveland ja muut 1977). Tau-proteiinin pääasiallinen tehtävä on stabiloida hermosolujen aksoneissa sijaitsevia mikrotubuluksia sitoutumalla näihin ja siten ylläpitää hermosolujen tukirangan vakautta. Tämän lisäksi proteiini muun muassa osallistuu solujen erilaistumiseen ja polarisaatioon.

Ihmisen aivoista on löydetty kuutta eri proteiinivarianttia, jotka syntyvät vaihtoehdoisen silmukoinnin seurauksena (Buée ja muut 2000). Tau-proteiini on rakenteeltaan luonnollisesti epäsäännöllinen ja ei-laskostunut. Kukin variantti sisältää joko kolme tai neljä domeenin toistojaksoa, jotka sitoutuvat mikrotubuluksiin (Goode ja muut 2000). Mikrotubuluksiin sitoutumisen lisäksi tau-proteiini muun muassa on vuorovaikutuksessa hermosolujen solukalvojen kanssa aminoterminaalisen pään kautta (Brandt ja muut 1995).

2.1 Hyperfosforyloituneet tau-proteiinit

Normaalisti tau-proteiini muokkautuu monissa tasapainossa olevissa post-translationalisissa modifikaatioissa, joista yleisin on fosforylaatio (Mietelska-Porowska ja muut 2014). Tähän mennessä tau-proteiinista on tunnistettu 85 mahdollista kohtaa, joissa fosforylaatio voi tapahtua. Näissä kohdissa esiintyviä aminohappoja ovat erityisesti seriini, treoniini ja tyrosiini.

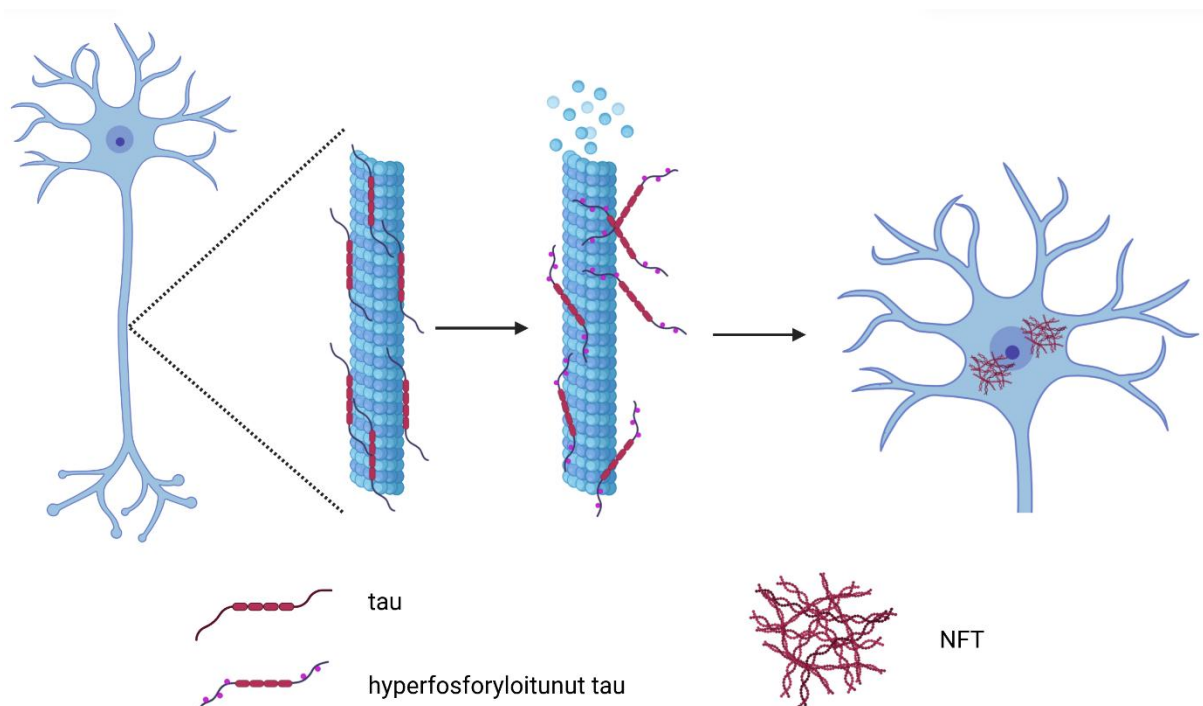
Fosforylaatio on tärkeä post-translationalinen modifikaatio, joka vaikuttaa tau-proteiinin ja mikrotubulusten väliseen vuorovaikutukseen vähentämällä affiniteettia ja säätelemällä siten proteiinin normaalia toimintaa (Barbier ja muut 2019). Liiallinen fosforylaatio johtaa kuitenkin proteiinin affiniteetin heikkenemiseen niin, että proteiinin sitoutuminen mikrotubuluksiin vähenee (Rodríguez-Martín ja muut 2013). Hyperfosforyloitunut tau-proteiini ei siis enää stabiloi mikrotubuluksia, joiden toiminnan heikkeneminen johtaa hermosolujen toimintahäiriöihin ja edelleen aksonaalisen tiedonsiirron vähenemiseen. Lisäksi hyperfosforyloitunut proteiini häiritsee muiden mikrotubuluksiin liittyvien proteiinien toimintaa.

Hyperfosforyloitunut ja mikrotubuluksista irronnut tau-proteiini alkaa kertymään ja muodostamaan liukenemattomia neurofibrillikimppuja (engl. neurofibrillary tangle, NFT) (Arriagada ja muut 1992). NFT:illä on toksinen vaikutus aivojen toimintaan ja sen määrä korreloi kognitiivisen heikkenemisen ja neurologisten sairauksien etenemisen kanssa.

Tau-proteiinin hyperfosforylaation mekanismit ovat toistaiseksi epäselviä. Hyperfosforylaation syyksi on ehdotettu muun muassa oksidatiivista stressiä (Rawat ja muut 2022) sekä taun vuorovaikutusta muiden proteiinien, kuten beeta-amyloidien, kanssa (Mattsson-Carlgrén ja muut 2020).

2.2 Tau-proteiiniin liittyvät neurodegeneratiiviset sairaudet

Tauopatiat ovat neurodegeneratiivisten sairauksien ryhmä, joille on ominaista epänormaalin tau-proteiinin kertyminen aivoihin (Rawat ja muut 2022). Tauopatioita ovat muun muassa Alzheimerin tauti (engl. Alzheimer's disease, AD), otsalohkodementia (engl. Frontotemporal dementia, FTD) ja progressiivinen supranukleaarinen halvaus (engl. Progressive supranuclear palsy, PSP). Sairauksissa hyperfosforyloitunut tau-proteiini irtoaa hermosolujen aksoneista solulimaan ja siirtyy muun muassa soomaasiin ja dendriitteihin (kuva 1). Tämä johtaa ensin hermosolujen toimintahäiriöihin ja myöhemmin laajaan hermosolujen kuolemaan. Yleisesti tautien kliiniseen kuvaan kuuluu muistin ja tiedonkäsittelyn heikkeneminen.



Kuva 1. Patologisessa tilassa tau-proteiini hyperfosforyloituu, irtoaa aksoneiden mikrotubuluksista ja muodostaa NFT:itä, joita alkaa kertymään muun muassa soomaasiin ja dendriitteihin. Kuva on tehty BioRender-ohjelmalla (biorender.com).

Tauopatioista yleisin ja eniten tutkittu on Alzheimerin tauti. On osoitettu, että tau-proteiinin tiettyjen kohtien hyperfosforylaatio muuttuu ensin patologisen tilan perusteella ja myöhemmin taudin eri vaiheiden perusteella (Barthélemy ja muut 2020a). Alzheimerin taudin patofysiologiaan liittyy epänormaalin tau-proteiinin kertymisen lisäksi beeta-amyloidiplakkien muodostuminen (Mattsson-Carlgrén ja muut 2020). Näiden proteiinikertymien vuorovaikutusten vuoksi tau-biomerkkiaineita tutkimalla voidaan arvioida tau-patologian lisäksi myös taudin beeta-amyloidipatologiaa. Mittaamalla proteiinien pitoisuusmuutoksia voidaan ymmärtää paremmin taudin etenemistä.

Tauopatiat voidaan erottaa toisistaan eri hyperfosforyloituneiden proteiinivarianttien ja NFT-kertymien perusteella (Lee ja muut 2001). Eri sairauksissa tau-proteiinivarianttien koostumus on erilainen. Esimerkiksi Alzheimerin taudissa kaikki eri tau-proteiinivariantit fosforyloituvat ja muodostavat NFT:itä, jotka yhdessä beeta-amyloidikertymien kanssa heijastavat taudin merkittävimpiä patologisia muutoksia.

Tauopatiat voidaan jakaa taudin etenemisen perusteella kolmeen eri tasoon: prekliiniseen tasoon, lievän kognitiivisen heikentymisen tasoon sekä taudin ilmenemisvaiheeseen (Rawat ja muut 2022). Tämän lisäksi tau-proteiiniin liittyvien neurodegeneratiivisten sairauksien yhteydessä käytetään käsitettä lievä kognitiivinen heikentyminen (engl. mild cognitive impairment, MCI), joka on oireyhtymä eikä niinkään varsinainen tauti (Petersen ja muut 1999). Käsitteellä pyritään kuvaamaan siirtymää normaalin kognition ja dementian välillä.

2.3 Tau-biomerkkiaineet

Fosforyloituneiden tau-proteiinien (engl. phosphorylated tau protein, p-tau) on osoitettu toimivan hyvinä biomerkkiaineina neurologisten sairauksien diagnosoinnissa (Barthélemy ja muut 2020a). Tutkimukset ovat osoittaneet, että p-tau-merkkiaineiden pitoisuudet ovat koholla jo neurologisten sairauksien varhaisessa vaiheessa ennen kliinisten oireiden alkamista. Vaikka diagnostinen tutkimus on keskittynyt pääasiassa Alzheimerin tautiin, voidaan p-tautia käyttää myös muiden neurologisten sairauksien biomerkkiaineina etenkin erotusdiagnostiikassa (Rawat ja muut 2022).

Eri tavoin fosforyloituneet tau-proteiinin muodot voidaan erottaa toisistaan sen mukaan, missä kohtaa aminohappoketjua fosforylaatio on tapahtunut (Arbaciauskaite ja muut 2021).

Biomerkkiaineiden yhteyttä neurodegeneratiivisiin sairauksiin on tutkittu, ja erityisesti p-tau181, p-tau217 ja p-tau231 ovat olleet laajempien tutkimusten kohteena.

P-tau181 on tau-proteiinin muoto, jossa fosforylaatio on tapahtunut aminohappoketjun 181-treoniinissa. Kyseinen biomarkkeri on erityisesti Alzheimerin taudille hyvin spesifinen, ja sen määrän kasvun on osoitettu olevan yhteydessä taudin varhaiseen vaiheeseen (Karikari ja muut 2021). P-tau181:tä voidaan käyttää sen spesifisyyden vuoksi myös muiden tauopatioiden erotusdiagnostiikassa.

P-tau217 on tau-proteiinin muoto, jossa fosforylaatio on tapahtunut aminohappoketjun 217-treoniinissa. Sen määrän on osoitettu korreloivan hyvin Alzheimerin taudin etenemisen kanssa (Brickman ja muut 2021; Warmenhoven ja muut 2025).

P-tau231 on tau-proteiinin muoto, jossa fosforylaatio on tapahtunut aminohappoketjun 231-treoniinissa. P-tau231-biomerkkiaineella on onnistuttu erottamaan patologinen AD hyvin varhaisessa vaiheessa (Ashton ja muut 2021). Kyseisen biomerkkiaineen määrä plasmassa kasvaa aikaisemmin kuin p-tau181:n määrä. On myös osoitettu, että p-tau231 liittyy p-tau181:stä vahvemmin AD:n varhaisen vaiheen beeta-amyloidi-patologiaan (Smirnov ja muut 2022).

Plasman kokonais-tau-proteiinipitoisuutta (engl. total tau protein, t-tau) voidaan myös käyttää biomerkkiaineena tauopatioiden diagnostiikassa (Barro ja Zetterberg 2021). Määrittämisessä eri proteiinivariantteja ei erotella toisistaan, jolloin t-tau sisältää sekä fosforyloituneet että fosforyloimattomat tau-proteiinin muodot. Diagnostiset tulokset t-tau-biomerkkiaineella eivät ole kuitenkaan olleet yhtä tarkkoja kuin p-tau-biomerkkiaineiden käytöstä saadut tulokset (Barthélemy ja muut 2020b).

Eri p-tau-biomerkkiaineiden kliiniset tulokset ovat olleet vaihtelevia. Toistaiseksi ei tiedetä varmasti, johtuvatko nämä erot eri fosforyloituneiden muotojen biologisista ominaisuuksista vai analyttisten mittausmenetelmien ominaisuuksista (Bayoumy ja muut 2021). Eri tavoin fosforyloituneiden tau-proteiinien ominaisuudet yhdessä immunomäärityksen tekniikan ja käytettyjen vasta-aineiden kanssa määrittelevät, kuinka tehokkaita kyseiset biomerkkiaineet ovat neurologisten sairauksien diagnostiikassa.

3 TAU-PROTEIININ VERIPERUSTEISET IMMUNOMÄÄRITYKSET

Perinteisesti erityisesti Alzheimerin tautia on diagnosoitu lannepistolla aivo-selkäydinnesteestä (engl. cerebrospinal fluid, CSF) ja positroniemissiotomografialla (engl. positron emission tomography, PET) (Hansson ja muut 2022). Nämä menetelmät eivät kuitenkaan sovellu kovin hyvin sairauksien seulontaan tai toistuvaan seurantaan niiden vaatimien laitteistojen vuoksi, minkä lisäksi erityisesti CSF on hyvin invasiivinen toimenpide. Tämän vuoksi neurologisten sairauksien tutkimiseksi on kehitetty halvempia ja helpommin saatavilla olevia veripohjaisia diagnosointimenetelmiä.

P-tau-veridiagnostiikka on perinteisiä mittausmenetelmiä skaalautuvampi, vähemmän invasiivinen ja kustannustehokkaampi vaihtoehto neurologisten sairauksien varhaiseen diagnosointiin, taudin levinneisyyden määrittämiseen ja taudin seurantaan (Hansson ja muut 2022). Diagnostinen tutkimus on keskittynyt pääasiassa Alzheimerin tautiin.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että veren p-tau-biomerkkiaineiden tarkkuus AD:n diagnostiikassa on erittäin hyvä verrattuna tau-PET-kuvaukseen (Alcolea ja muut 2023). Plasmadiagnostiikka toimisi erityisen hyvin juuri AD:n alkuvaiheen seulontaan, sillä plasman p-tau-merkkiaineiden pitoisuudet ovat koholla jo taudin varhaisessa vaiheessa verrattuna tau-PET-kuvantamiseen (Ossenkoppele ja muut 2022).

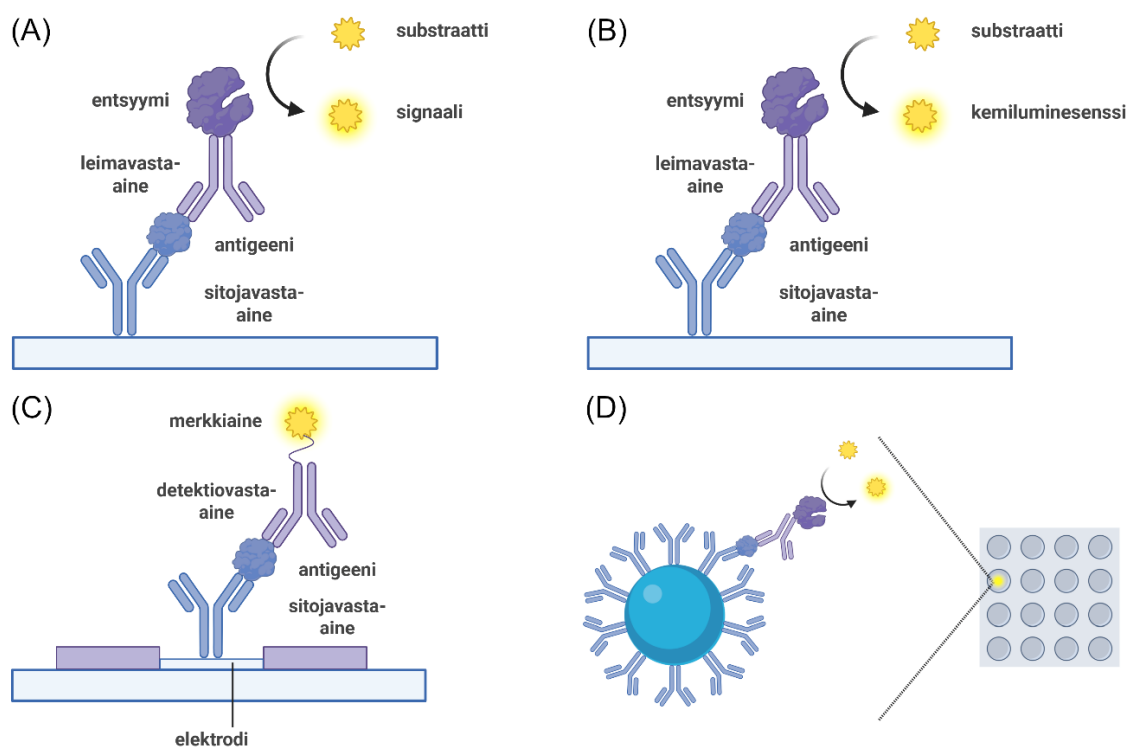
Veri-aivoeste (engl. blood-brain barrier) toimii rakenteellisena ja toiminnallisena esteenä aivojen ja verenkierron välillä (Schöll ja muut 2019). Tau-biomerkkiaineet läpäisevät tämän esteen, mutta päästessään aivoista verenkiertoon ne joutuvat kilpailemaan veren monimutkaisessa matriisissa, jossa on muun muassa runsaasti määrittämisen tuloksiin vaikuttavia plasmaproteiineja. Lisäksi proteiinit ovat alttiita proteeasien hajotukselle ja ne voivat metaboloitua maksassa. Verrattuna aivo-selkäydinnesteeseen, veri-plasmassa tau-biomerkkiaineiden pitoisuudet ovat huomattavasti pienemmät. Nämä tekijät aiheuttavat haasteita biomerkkiaineiden tasojen määrittämisessä.

Erytyisesti massaspektrometriaa (engl. mass spectrometry, MS) on käytetty pieninä pitoisuuksina esiintyvien proteiinien määrän mittaamiseen, ja se toimii yhä plasmamittausten kultastandardina (Barro ja Zetterberg 2021). MS perustuu laitteen kykyyn erotella yhdisteet massan ja varauksen mukaan (Shabana ja muut 2025). Siinä proteiininäyte ensin ionisoidaan, minkä jälkeen ionisoituneet molekyylit erotellaan toisistaan massa-varaussuhteen perusteella. Lopuksi ionit ja niiden lukumäärä mitataan. MS on erittäin herkkä ja spesifinen

mittausmenetelmä, ja se mahdollistaa eri tavoin fosforyloituneiden p-tau-proteiinien tarkan kvalitatiivisen ja kvantitatiivisen analyysin. MS kuitenkin vaatii kalliit laitteistot, joiden saatavuus ei ole yhtä hyvä kuin immunomäärityksissä.

Herkkien immunomääritysten olennainen osa on spesifisten vasta-aineiden käyttäminen (Arbaciauskaite ja muut 2021). Tarkan spesifisyyden aikaansaaminen on kuitenkin haastavaa, sillä vasta-aineiden tulisi erottaa eri kohdista fosforyloituneet proteiinit toisistaan, erojen ollessa proteiinien välillä hyvinkin pieniä. Immunomäärityksissä käytettyjen vasta-aineiden spesifisyydellä ja affiniteetilla onkin suuri merkitys tulosten tarkkuuteen.

Tau-proteiinin veriperusteiset immunomääritykset perustuvat vasta-aineiden spesifisyyteen eri tavoin fosforyloituneita tau-proteiineja kohtaan. Verinäytteen sisältämät tau-biomerkkiaineet eli tau-antigeenit sitoutuvat spesifisti vasta-aineiden kanssa muodostaen vasta-aine-antigeenikompleksin. Muodostuvan kompleksin pitoisuutta voidaan mitata käyttäen erilaisia leimatekniikoita, joista yleisimpiä tau-proteiinin mittaamisessa ovat entsyymivälitteiset immunomääritykset (engl. enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), kemiluminesenssi-immunomääritykset (engl. chemiluminescent immunoassay, CLIA), elektrokemiluminesenssi-immunomääritykset (engl. electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA). Näiden tekniikoiden lisäksi erityisesti SIMOA-immunomääritykset (engl. single molecule array technology) ovat merkittävässä osassa plasman tau-mittauksissa. Leimatekniikat on esitetty kuvassa 2.



Kuva 2. Yleisimmät p-tau-diagnostiikassa käytetyt immunomääritys-leimateknologiat. 1A: entsyymivälitteinen sandwich immunomääritys (ELISA). 1B: kemiluminesenssi-entsyymi-immunomääritys (CLEIA). 1C: elektrokemiluminesenssi-immunomääritys (ECLIA). 1D: single-molecule array technology (SIMOA). Kuva on tehty BioRender-ohjelmalla (biorender.com).

3.1 Entsyymivälitteiset immunomääritykset

Entsyymivälitteiset immunomääritykset perustuvat entsyymileimojen käyttöön (Shabana ja muut 2025). Sitoutuessaan antigeeniin vasta-aineeseen yhdistetty entsyymi tuottaa optisen signaalin, esimerkiksi värimuutoksen, jota mittaamalla voidaan määrittää mitattavan yhdisteen pitoisuus näytteestä. Esimerkiksi ei-kilpailevassa sandwich ELISA -määrityksessä muodostuvan signaalin määrä on suora verrannollinen näytteen sisältämän proteiinin pitoisuuteen.

Perinteinen ELISA oli ensimmäisiä p-tau-diagnostiikassa käytettyjä määrittämiä ja sen pohjalta on kehitetty useita muita tekniikoita (Arbaciauskaite ja muut 2021). Eri testien välillä on suurtakin vaihtelua, mutta tavanomaisella ELISA-määrityksellä voidaan tunnistaa proteiineja pääsääntöisesti pg/ml -tasolla.

3.2 Kemiluminesenssi-immunomääritykset

Kemiluminesenssi-immunomääritykset perustuvat kemiluminoivien leimojen käyttöön. Vasta-aine-antigeenikompleksin synnyttämää valoa eli luminesenssia mittaamalla voidaan määrittää mitattavan yhdisteen pitoisuus näytteestä. Luminesenssi voidaan synnyttää myös entsyymien avulla, jolloin puhutaan kemiluminesenssi-entsyymi-immunomäärityksistä (engl. chemiluminescent enzyme immunoassay, CLEIA). Esimerkiksi Fujirebion (Japani) kehittämä täysin automatisoitu Lumipulse-teknologia hyödyntää entsyymattaisen katalyyysin vahvistamaa signaalia (Catania ja muut 2025). Kyseinen määrittysteknologia on ollut laajan tutkimuksen kohteena tau-proteiinin plasmamittausten yhteydessä.

Dyer ja muut (2025) tutkivat täysin automatisoidun Fujirebion Lumipulse G -määrityksen suorituskykyä beeta-amyloidi -patologian arvioimiseksi vertaamalla plasman p-tau217-pitoisuuksia CSF-mittauksiin. Tutkimuksessa tarkasteltiin potilaita, joilla oli lievä dementia tai MCI. Tutkimuksessa osoitettiin, että p-tau217-biomerkkiainetta mittaava Lumipulse-määritys soveltui beeta-amyloidi-patologian havaitsemiseen AUC:n ollessa 0.92.

Feizpour ja muut (2024) tutkivat myös Fujirebion Lumipulse G p-tau217 -määrityksen suorituskykyä erottelemalla potilaat beeta-amyloidi-tilan ja tau-pitoisuuksien perusteella ja siten arvioimalla mahdollisen AD:n patogeneesia. He vertasivat plasman p-tau217-pitoisuuksia PET-kuvauksissa saatuihin tietoihin. Tutkimuksessa osoitettiin kyseisen määrityksen erotusdiagnostinen tehokkuus: epänormaalin beeta-amyloidi -tilan tunnistamisessa AUC oli 0.93 ja tau-patologian tunnistamisessa 0.94.

3.3 Elektrokemiluminesenssi-immunomääritykset

Elektrokemiluminesenssi-immunomäärityksessä luminesenssia tuottavat merkkiaineet konjugoidaan detektiovasta-aineisiin (Barro ja Zetterberg 2021). Sähköisen ärsyksen seurauksena merkkiaineet aktivoituvat ja lähettävät mitattavissa olevan signaalin, kuten värimuutoksen. Entsyymattaisen kemiallisen reaktion sijaan tekniikka perustuu sähkökemiallisen reaktion synnyttämiseen.

Esimerkiksi Roche (Sveitsi) on kehittänyt ECLIA-tekniikkaan perustuvan täysin automatisoidun Elecsys-määrityksen tau-proteiinin mittaamiseen. Määritys on validoitu etenkin CSF-näytteiden mittaamiseen, mutta siitä on kehitetty myös plasmanäytteiden

mittaamiseen soveltuvia määrittämiä. Meso Scale Discovery (Yhdysvallat) on kehittänyt samaan tekniikkaan perustuvan MSD-määrittäksen.

Palmqvist ja muut (2023) tutkivat täysin automatisoidun Elecsys-määrittäksen suorituskykyä erottelemalla MCI-potilaat beeta-amyloidi-tilan perusteella sekä arvioimalla mahdollisen AD-dementian kehittymistä. He vertasivat plasman beeta-amyloidi-, p-tau181- ja p-tau217-pitoisuuksia CSF-mittauksiin. Tutkimuksessa todettiin, että käyttämällä näitä kolmea biomerkkiainetta yhdessä, voidaan tunnistaa beeta-amyloidi-positiivisuus erittäin tarkasti sekä arvioida tulevan AD:n kehittymistä.

3.4 SIMOA

SIMOA-määrittäminen perustuu digitaaliseen laskentatekniikkaan ja se kykenee havaitsemaan antigeenin läsnäolon näytteestä yksittäisen molekyylin tasolla (Rissin ja muut 2010). Paramagneettiset helmipartikkelit (engl. paramagnetic beads) on päällystetty vasta-aineilla, joihin antigeeni sitoutuu. Sitoutunut antigeeni merkataan vasta-aineeseen yhdistetyllä entsyymillä, joka tuottaa fluoresoivaa valoa. Jokainen helmipartikkeli-antigeeni-kompleksi jaetaan omaan mikroskooppisen pieneen levykaivoon, jolloin fluoresenssikuvantamalla ja digitaalisella laskennalla saadaan selvitettyä näytteen antigeenipitoisuus. Määrittäminen on kehitetty ELISA:n pohjalta ja siitä käytetäänkin myös nimeä digitaalinen ELISA (engl. digital ELISA).

Zetterberg ja muut (2013) olivat ensimmäisiä, jotka käyttivät teknologiaa tau-biomerkkiaineiden mittaamiseen plasmasta. SIMOA-teknologian on kehittänyt alun perin Quanterix (Yhdysvallat) ja siitä on muodostunut yksi yleisimmin käytetty määrittästeknologia tau-proteiinin mittaamiseen verestä. Perinteisiin ELISA-määrittämiin verrattuna SIMOA:n analyttinen herkkyys on suurempi sen havaitessa proteiineja jopa fg/ml -tasolla.

Bayoumy ja muut (2021) tutkivat kuuden p-tau-SIMOA-määrittäksen analyttistä ja kliinistä suorituskykyä AD:n erotusdiagnostiikassa. He vertasivat kolmen p-tau181-, yhden p-tau217- sekä kahden p-tau231-määrittäksen suorituskykyä käyttäen erilaisia vasta-aineyhdistelmiä. Tutkimuksessa osoitettiin etenkin p-tau181- ja p-tau231-biomerkkiaineiden olevan luotettavia erotusdiagnostiikassa ($AUC > 0.93$). Ashton ja muut (2021) ovat aiemmin saaneet samankaltaisia tuloksia tutkiessaan p-tau231-SIMOA:n suorituskykyä AD:n erotusdiagnostiikassa ($AUC=0.94$).

3.5 Kehitteillä olevat määritykset

Edellä kuvattujen vasta-aine-määritysten lisäksi on olemassa muitakin tau-proteiinin mittaamiseen kehiteltyjä mittaustekniikoita. Useat näistä määrityksistä ovat vain tutkimuskäyttöön suunnattuja, ja ne saattavat vaatia vielä paljon optimointia ennen kuin ne ovat laajemmin käytettävissä diagnostiikassa.

Biosensorit ovat analyttisiä laitteita, jotka yhdistävät biologisen komponentin fysiikkalis-kemialliseen ilmaisimeen (Shabana ja muut 2025). Biosensorit hyödyntävät useita eri teknologioita ja ne tarjoavat skaalautuvia ja tarkkoja määrittämisvaihtoehtoja diagnostiikkaan. P-tau-biomerkkiaineen mittaamisessa on käytetty muun muassa elektrokemiallisia, optisia ja plasmonisia biosensoreita. Biosensoreita on pidetty toimivana määrittämisvaihtoehtona etenkin niiden pienten kustannusten vuoksi.

Alamar Biosciences (Yhdysvallat) on kehittänyt NULISA-määrittäksen (engl. nucleic acid linked immuno-sandwich assay), joka perustuu DNA-nanoteknologiaan (Feng ja muut 2023). Kohdeproteiineihin hakeutuvat vasta-aineparit ovat DNA-merkittyjä. Kun kaksi vasta-ainetta sitoutuu samaan proteiiniin, niiden DNA-alueet tulevat lähelle toisiaan, jolloin ligaasi-entsyymi yhdistää ne yhdeksi ainutlaatuiseksi DNA-viivakoodiksi (engl. reporter DNA). Signaali vahvistetaan ja kvantifioidaan esimerkiksi PCR:llä. Koska signaalin vahvistaminen tapahtuu vasta hyvin spesifisen sitoutumisen jälkeen, menetelmän taustasignaali on pieni ja tulokset ovat tarkkoja.

Singulex (Yhdysvallat) on kehittänyt Single Molecule Counting (SMC) -teknologiaan perustuvan Erenna-immunomäärittäksen. Teknologia käyttää laserilla indusoitua fluoresenssia yksittäisten molekyylien havaitsemiseen. Nykyisin immunomäärittäminen ei ole juurikaan käytössä.

Yritysten lisäksi akateemiset instituutiot ovat kehittäneet ja optimoineet omia määrittäksiään. Esimerkiksi Göteborgin yliopisto on kehittänyt vasta-ainepohjaisen massaspektrometriaan perustuvan IPMS-määrittäksen (Karikari ja muut 2020).

4 IMMUNOMÄÄRITYSTEN VERTAILUA

4.1 Parametrien määrittely

Immunomääritysten keskinäiseen vertailuun on olemassa erilaisia parametreja, kuten havaitsemisraja ja määritysraja. Tarkasteltaessa yksittäin näitä parametreja eri tutkimusten välillä ei kuitenkaan voida yksioikoisesti arvioida määritysten keskinäistä diagnostista tehokkuutta, sillä määrittelyn tarkkuuteen vaikuttavat monet tekijät. Esimerkiksi saatavilla olevat näytteet, määrittelyssä käytetyt vasta-aineet sekä tutkimuksen kohteena olevat biomerkkiaineet vaihtelevat. Pelkästään p-tau-biomerkkiaineilla on keskinäistä vaihtelua diagnostiikan kannalta: toiset ovat esimerkiksi spesifisempiä Alzheimerin taudille ja toiset ovat vähemmän spesifisiä, mutta kliinisesti herkempiä.

Kliininen herkkyys on todennäköisyys sille, että testi antaa positiivisen tuloksen, jos potilaalla on tutkittava sairaus. Se siis kuvaa sitä osuutta määrittelyn avulla tutkittavista sairaista potilaista, joiden testitulokset ovat positiiviset. Kliininen spesifisyys on todennäköisyys sille, että testi antaa negatiivisen tuloksen, jos potilaalla ei ole sairautta. Se siis kuvaa sitä osuutta määrittelyn avulla tutkittavista terveistä potilaista, joiden testitulokset ovat negatiiviset. Kumpikin arvo ilmoitetaan prosentuaalisena – mitä lähempänä luku on sataa prosenttia, sitä parempi on parametrin kertoma tulos. Kliinisessä diagnostiikassa näitä arvoja hyödyntämällä voidaan laskea taudin kokonaistodennäköisyys.

Havaitsemisraja (engl. limit of detection, LOD) on pienin havaittava pitoisuus, joka määrittelyn avulla voidaan erottaa taustasta. Määritysraja (engl. limit of quantification, LOQ) kuvaa pienintä pitoisuutta, joka voidaan kvantitatiivisesti mitata hyväksyttävällä tarkkuudella ja toistettavuudella. Alempi määritysraja (engl. lower limit of quantification, LLOQ) on taas alhaisin pitoisuus, joka voidaan kvantitatiivisesti mitata hyväksyttävällä tarkkuudella ja toistettavuudella. Se kertoo menetelmän alarajan, jossa määrittely voi tuottaa kvantitatiivisia tuloksia.

ROC-käyrän (engl. receiver operating characteristics) alle jäävää pinta-alaa (engl. area under curve, AUC) käytetään myös yhtenä diagnostisten testien erottelukyvyn mittarina. ROC-käyrän AUC kertoo, kuinka hyvin määrittelyn avulla voidaan erottaa sairast ja terveet toisistaan. ROC-käyrän tilastollinen analyysi sopii eri testien vertailuun, sillä se ei perustu vain yhden parametrin käyttöön, vaan ottaa huomioon sekä testin kliinisen herkkyyden että spesifisyyden.

AUC:n numeroarvo on jotakin välillä 0.5 ja 1.0 – mitä suurempi luku, sitä parempi on testin erottelukyky.

4.2 Tekniikoiden ja tau-biomerkkiaineiden diagnostinen suorituskyky

Janelidze ja muut (2023) vertasivat p-tau181-, p-tau217- ja p-tau231-biomerkkiaineilla erilaisia immunomäärittämiä AD:n erotusdiagnostiikassa MCI-potilailla. Tutkimuksessa verrattiin plasman p-tau-korrelaatiota vastaaviin CSF-mittauksiin sekä tutkittiin tulosten yhteyttä beeta-amyloidi-patologiaan. Käytetyistä biomerkkiaineista p-tau217 tuotti parhaat tulokset eri määrittämissä. Käytetyistä määrittämissä Washingtonin yliopiston kehittämä MS-tekniikkaan perustuva p-tau217-määrittäminen kykeni erottamaan epänormaalin beeta-amyloidi-patologian parhaiten (AUC=0.947) sekä sen tulokset korreloivat merkittävimmin CSF-mittausten kanssa.

Wojdala ja muut (2024) vertasivat yhteensä kahdeksaa SIMOA- ja Lumipulse-immunomäärittämiä AD:n erotusdiagnostiikassa käyttäen p-tau181- ja p-tau217-biomerkkiaineita. Tutkimuksessa kumpaakin biomerkkiainetta käyttämällä onnistuttiin erotusdiagnostiikassa, kaikkien määrittämissä AUC-arvojen ollessa yli 0.829. Parhaat tulokset saatiin p-tau217-biomerkkiaineella: Lumipulse-määrittämissä AUC oli 0.956 kliinisen herkkyuden sekä spesifisyyden molempien ollessa 95%. SIMOA-määrittämissä AUC oli 0.942 kliinisen herkkyuden ollessa 98% ja kliinisen spesifisyyden ollessa 85%.

Alzheimerin tautiyhdistyksen GBSC-organisaation (The Alzheimer's Association Global Biomarker Standardization Consortium) tekemässä tutkimuksessa (Ashton ja muut 2025) verrattiin eri immunomäärittämissä kykyä havaita AD-patologia. Tutkimuksessa oli mukana kahdeksan eri immunomäärittämiä sekä viisi eri p-tau-biomerkkiainetta, joiden pohjalta suoritettiin yhteensä 31 mittausta. Tutkimuksessa tehtiin määrällisesti eniten mittauksia p-tau181-, p-tau217- ja p-tau231-biomerkkiaineilla ja mukana olleita määrittämiä olivat muun muassa SIMOA, Lumipulse, IPMS ja Elecsys.

Ashton ja muut (2025) osoittivat tutkimuksessaan, että plasman p-tau-217-biomerkkiainetta käyttäneet määrittämissä korreloivat parhaiten CSF-mittausten kanssa sekä niillä onnistuttiin havaitsemaan tarkimmin AD-patologia. Kaikkien p-tau217-määrittämissä AUC oli välillä 0.94-1.00. Lisäksi p-tau217-määrittämissä tehtyjen mittausten välillä havaittiin vahvempi lineaarinen suhde verrattuna p-tau181-määrittämiin.

Kaupallisesti saatavista plasman p-tau-immunomäärityksistä SIMOA:n, Lumipulsen, MSD:n ja Elecsyksen LOD- ja LLOQ-arvot on lueteltu taulukossa 1. Taulukon pitoisuudet ovat valmistajien verkkosivuillaan ilmoittamia. Lumipulse-teknologiaan perustuva määrittys on Labcorp:n kehittämä ja luvut ovat heidän ilmoittamiaan. Määrityksistä MSD on tarkoitettu vain tutkimuskäyttöön. Taulukossa luetelluista määrittäyksistä SIMOA:lla saadut tulokset ovat kaikista tarkimmat: biomerkkiaineen havaitsemisraja 0.0008 pg/ml ja alempi määrittäysraja 0.00326 pg/ml ovat selkeästi pienimmät (Quanterix 2026).

Taulukko 1. Kaupallisten plasman p-tau-immunomääritysten vertailua. LOD- ja LLOQ-luvut ovat valmistajien verkkosivuillaan ilmoittamia. Labcorp:n kehittämä p-tau217-testi perustuu Fujirebion kehittämään Lumipulse-määritysteknologiaan ja taulukossa olevat luvut ovat Labcorp:n ilmoittamia.

Määritysteknologia	Biomerkkiaine	LOD	LLOQ	Lähde
SIMOA ALZpath (Quanterix)	p-tau217	0.0008 pg/ml	0.00326 pg/ml	Quanterix. p-Tau 217 (Simoa® ALZpath) Assay. (2026)
Lumipulse G (Fujirebio)	p-tau217	0.030 pg/ml	0.060 pg/ml	Labcorp. Phosphorylated Tau 217 (pTau-217), Plasma. (2026)
MSD S-PLEX (Meso Scale Discovery)	p-tau181	0.0631 pg/ml (LLOD)	0.230 pg/ml	Meso Scale Discovery. S-PLEX Human Tau (pT181) Kit. (2026)
Elecsys (Roche Diagnostics)	p-tau181	0.300 pg/ml	0.300 pg/ml	Roche Diagnostics. Elecsys® Phospho-Tau (181P) Plasma. (2026)

5 YHTEENVETO

Tau-proteiiniin plasmapitoisuuksien mittaamiseen tarkoitettut immunomääritykset ovat osoittaneet useissa tutkimuksissa tehokkuutensa, ja plasmasta on onnistuttu tunnistamaan hyvinkin pieniä biomerkkiainepitoisuuksia. Etenkin p-tau217-biomerkkiainetta käyttämällä on saatu hyviä tuloksia AD:n erotusdiagnostiikassa ja taudin etenemisen arvioinnissa. Immunomäärityksistä etenkin SIMOA ja Lumipulse ovat osoittautuneet suorituskyvyltään lupaaviksi tekniikoiksi.

Useissa p-tau-diagnostiikkaan liittyvissä tutkimuksissa ja sovelluskohteissa käsitellään Alzheimerin tautia. Vaikka AD onkin tau-patologiaan liittyvistä ja dementiaa aiheuttavista taudeista yleisin, p-tau-biomerkkiaineen hyödyllisyyttä tulisi tutkia kattavammin myös muiden neurodegeneratiivisten sairauksien diagnostiikassa.

Itä-Suomen yliopiston Aivotutkimusyksikön Biomarkkerilaboratorio aloitti vuonna 2025 p-tau217 veridiagnostiikan osana Alzheimerin taudin diagnostiikkaa (Itä-Suomen yliopisto 2025). Laboratorio käyttää mittauksissaan Fujirebion Lumipulse-määritystä, ja testistä saatavat tulokset tulkitaan raja-arvojen mukaan joko normaalina (alle 0.190 pg/ml), raja-arvoisena (0.190-0.300 pg/ml) tai patologisena (yli 0.300 pg/ml). Testiä ei suositella oireettomille tai alle 50-vuotiaille ja sitä käytetään nykyisten diagnostisten menetelmien rinnalla.

Seuraava askel veriperusteisessa tau-biomerkkiaineen mittaamisessa olisi tutkittavien potilasryhmien koon laajentaminen sekä testien saattaminen laajempaan kliiniseen käyttöön. Tulevaisuudessa tulisi myös laajentaa tau-biomerkkiaineiden valikoimaa sekä standardisoida eri määritykset, jotta niiden tehokkuutta voisi verrata paremmin keskenään. Vaikka veriperusteiset p-tau-mittaukset ovat kehittyneet paljon, on toistaiseksi suositeltavaa, että positiivinen tulos tulisi vahvistaa tau-PET- tai CSF-p-tau -tutkimuksella (Ossenkoppele ja muut 2022).

LÄHTEET

- Itä-Suomen yliopisto. Plasman pTau217. <<https://sites.uef.fi/aivobiomarkkeritutkimukset/plasman-ptau217/>>. (luettu 18.12.2025).
- Labcorp. Phosphorylated Tau 217 (pTau-217), Plasma. <<https://www.labcorp.com/tests/484390/phosphorylated-tau-217-ptau-217-plasma>>. (luettu 3.2.2026)
- Meso Scale Discovery. S-PLEX Human Tau (pT181) Kit. <<https://www.mesoscale.com/en/products/s-plex-human-tau-pt181-kit-k151agms/>>. (luettu 3.2.2026)
- Quanterix. p-Tau 217 (Simoa® ALZpath) Assay. <<https://www.quanterix.com/simoa-assay-kits-and-reagents/simoa-alzpath-p-tau-217-assay/>>. (luettu 3.2.2026).
- Roche Diagnostics. Elecsys® Phospho-Tau (181P) Plasma. <<https://diagnostics.roche.com/us/en/products/lab/elecsys-phospho-tau-181p-plasma-pid00001042.html#>> (luettu 3.2.2026).
- Alcolea, D., Beeri, M. S., Rojas, J. C., Gardner, R. C. & Lleó, A. (2023) Blood Biomarkers in Neurodegenerative Diseases: Implications for the Clinical Neurologist. *Neurology* **101**:172–180.
- Arbaciauskaite, M., Lei, Y. & Cho, Y. K. (2021) High-specificity antibodies and detection methods for quantifying phosphorylated tau from clinical samples. *Antibody Therapeutics* **4**:34–44.
- Arriagada, P. V., Growdon, J. H., Hedley-Whyte, E. T. & Hyman, B. T. (1992) Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* **42**:631–639.
- Ashton, N. J., Keshavan, A., Brum, W. S., Andreasson, U., Arslan, B., Driescher, M., ... Zetterberg, H. (2025) The Alzheimer's Association Global Biomarker Standardization Consortium (GBSC) plasma phospho-tau Round Robin study. *Alzheimer's & Dementia* **21**:e14508.
- Ashton, N. J., Pascoal, T. A., Karikari, T. K., Benedet, A. L., Lantero-Rodriguez, J., Brinkmalm, G., ... Blennow, K. (2021) Plasma p-tau231: A new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol* **141**:709–724.

- Barbier, P., Zejneli, O., Martinho, M., Lasorsa, A., Belle, V., Smet-Nocca, C., ... Landrieu, I. (2019) Role of Tau as a Microtubule-Associated Protein: Structural and Functional Aspects. *Front Aging Neurosci* **11**:204.
- Barro, C. & Zetterberg, H. (2021) The blood biomarkers puzzle – A review of protein biomarkers in neurodegenerative diseases. *Journal of Neuroscience Methods* **361**:109281.
- Barthélemy, N. R., Horie, K., Sato, C. & Bateman, R. J. (2020b) Blood plasma phosphorylated-tau isoforms track CNS change in Alzheimer's disease. *Journal of Experimental Medicine* **217**:e20200861.
- Barthélemy, N. R., Li, Y., Joseph-Mathurin, N., Gordon, B. A., Hassenstab, J., Benzinger, Tammie. L. S., ... the Dominantly Inherited Alzheimer Network (2020a) A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nat Med* **26**:398–407.
- Bayoumy, S., Verberk, I. M. W., Den Dulk, B., Hussainali, Z., Zwan, M., Van Der Flier, W. M., ... Teunissen, C. E. (2021) Clinical and analytical comparison of six Simoa assays for plasma P-tau isoforms P-tau181, P-tau217, and P-tau231. *Alz Res Therapy* **13**:198.
- Brandt, R., Léger, J. & Lee, G. (1995) Interaction of tau with the neural plasma membrane mediated by tau's amino-terminal projection domain. *The Journal of Cell Biology* **131**:1327–1340.
- Brickman, A. M., Manly, J. J., Honig, L. S., Sanchez, D., Reyes-Dumeyer, D., Lantigua, R. A., ... Mayeux, R. (2021) Plasma p-tau181, p-tau217, and other blood-based Alzheimer's disease biomarkers in a multi-ethnic, community study. *Alzheimer's & Dementia* **17**:1353–1364.
- Buée, L., Bussière, T., Buée-Scherrer, V., Delacourte, A. & Hof, P. R. (2000) Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Research Reviews* **33**:95–130.
- Catania, M., Battipaglia, C., Perego, A., Salvi, E., Maderna, E., Cazzaniga, F. A., ... Di Fede, G. (2025) Exploring the ability of plasma pTau217, pTau181 and beta-amyloid in mirroring cerebrospinal fluid biomarker profile of Mild Cognitive Impairment by the fully automated Lumipulse® platform. *Fluids Barriers CNS* **22**:9.

- Cleveland, D. W., Hwo, S.-Y. & Kirschner, M. W. (1977) Physical and chemical properties of purified tau factor and the role of tau in microtubule assembly. *Journal of Molecular Biology* **116**:227–247.
- Dyer, A. H., Dunne, J., Dolphin, H., Morrison, L., O'Connor, A., Fullam, S., ... for the TIMC-BRAiN Study Group (2025) Clinical performance of the fully automated Lumipulse plasma p-tau217 assay in mild cognitive impairment and mild dementia. *Alz & Dem Diag Ass & Dis Mo* **17**:e70080.
- Feizpour, A., Doecke, J. D., Doré, V., Krishnadas, N., Huang, K., Bourgeat, P., ... Rowe, C. C. (2024) Detection and staging of Alzheimer's disease by plasma pTau217 on a high throughput immunoassay platform. *EBioMedicine* **109**:105405.
- Feng, W., Beer, J. C., Hao, Q., Ariyapala, I. S., Sahajan, A., Komarov, A., ... Ma, X.-J. (2023) NULISA: A proteomic liquid biopsy platform with attomolar sensitivity and high multiplexing. *Nat Commun* **14**:7238.
- Goode, B. L., Chau, M., Denis, P. E. & Feinstein, S. C. (2000) Structural and Functional Differences between 3-Repeat and 4-Repeat Tau Isoforms. *Journal of Biological Chemistry* **275**:38182–38189.
- Hansson, O., Edelmayer, R. M., Boxer, A. L., Carrillo, M. C., Mielke, M. M., Rabinovici, G. D., ... Teunissen, C. E. (2022) The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* **18**:2669–2686.
- Janelidze, S., Bali, D., Ashton, N. J., Barthélemy, N. R., Vanbrabant, J., Stoops, E., ... Hansson, O. (2023) Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease. *Brain* **146**:1592–1601.
- Karikari, T. K., Benedet, A. L., Ashton, N. J., Lantero Rodriguez, J., Snellman, A., Suárez-Calvet, M., ... for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2021) Diagnostic performance and prediction of clinical progression of plasma phospho-tau181 in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Mol Psychiatry* **26**:429–442.
- Karikari, T. K., Pascoal, T. A., Ashton, N. J., Janelidze, S., Benedet, A. L., Rodriguez, J. L., ... Blennow, K. (2020) Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: A

- diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *The Lancet Neurology* **19**:422–433.
- Lee, V. M.-Y., Goedert, M. & Trojanowski, J. Q. (2001) Neurodegenerative Tauopathies. *Annu Rev Neurosci* **24**:1121–1159.
- Mattsson-Carlgren, N., Andersson, E., Janelidze, S., Ossenkoppele, R., Insel, P., Strandberg, O., ... Hansson, O. (2020) A β deposition is associated with increases in soluble and phosphorylated tau that precede a positive Tau PET in Alzheimer's disease. *Sci Adv* **6**:eaaz2387.
- Mietelska-Porowska, A., Wasik, U., Goras, M., Filipek, A. & Niewiadomska, G. (2014) Tau Protein Modifications and Interactions: Their Role in Function and Dysfunction. *IJMS* **15**:4671–4713.
- Nichols, E., Steinmetz, J. D., Vollset, S. E., Fukutaki, K., Chalek, J., Abd-Allah, F., ... Vos, T. (2022) Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health* **7**:e105–e125.
- Ossenkoppele, R., Van Der Kant, R. & Hansson, O. (2022) Tau biomarkers in Alzheimer's disease: Towards implementation in clinical practice and trials. *The Lancet Neurology* **21**:726–734.
- Palmqvist, S., Stomrud, E., Cullen, N., Janelidze, S., Manuilova, E., Jethwa, A., ... Hansson, O. (2023) An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* **19**:1204–1215.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. & Kokmen, E. (1999) Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Arch Neurol* **56**:303.
- Rawat, P., Sehar, U., Bisht, J., Selman, A., Culberson, J. & Reddy, P. H. (2022) Phosphorylated Tau in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *IJMS* **23**:12841.
- Rissin, D. M., Kan, C. W., Campbell, T. G., Howes, S. C., Fournier, D. R., Song, L., ... Duffy, D. C. (2010) Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. *Nat Biotechnol* **28**:595–599.
- Rodríguez-Martín, T., Cuchillo-Ibáñez, I., Noble, W., Nyenya, F., Anderton, B. H. & Hanger, D. P. (2013) Tau phosphorylation affects its axonal transport and degradation. *Neurobiology of Aging* **34**:2146–2157.

- Schöll, M., Maass, A., Mattsson, N., Ashton, N. J., Blennow, K., Zetterberg, H. & Jagust, W. (2019) Biomarkers for tau pathology. *Molecular and Cellular Neuroscience* **97**:18–33.
- Shabana, S., Hamouda, H. I., Shang, A., Shao, S., Zhao, J., Yuan, H. & Liu, B. (2025) Recent molecular insights and biosensor-based diagnostic technologies for hyperphosphorylated Tau in Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy* **18**:5.
- Smirnov, D. S., Ashton, N. J., Blennow, K., Zetterberg, H., Simrén, J., Lantero-Rodriguez, J., ... Galasko, D. (2022) Plasma biomarkers for Alzheimer's Disease in relation to neuropathology and cognitive change. *Acta Neuropathol* **143**:487–503.
- Steinmetz, J. D., Secher, K. M., Schiess, N., Nichols, E., Cao, B., Servili, C., ... Dua, T. (2024) Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology* **23**:344–381.
- Warmenhoven, N., Salvadó, G., Janelidze, S., Mattsson-Carlsson, N., Bali, D., Orduña Dolado, A., ... Hansson, O. (2025) A comprehensive head-to-head comparison of key plasma phosphorylated tau 217 biomarker tests. *Brain* **148**:416–431.
- Wojdała, A. L., Vanbrabant, J., Bayoumy, S., Antwi-Berko, D., Bastard, N. L., Van Der Flier, W. M., ... Teunissen, C. E. (2024) Analytical and clinical performance of eight Simoa® and Lumipulse® assays for automated measurement of plasma p-tau181 and p-tau217. *Alz Res Therapy* **16**:266.
- Zetterberg, H., Wilson, D., Andreasson, U., Minthon, L., Blennow, K., Randall, J. & Hansson, O. (2013) Plasma tau levels in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* **5**:9.