

Pentti Tienari, Hannu Laaksovirta, Manu Jokela, Anna-Maija Vallittu ja Anu Wartiovaara

Tauti voi aiheuttaa spesifisen vitamiinipuutoksen, joka olisi korjattavissa – mikäli valmisteita olisi saatavissa

Mielikuva vitamiineista pelkinä ravintolisinä muuttuu: tietyissä sairauksissa suosituksia suuremmat vitamiinienokset toimivat spesifisinä hoitoina. Ne säätelevät 1-hiiliaineenvaihduntaa, joka on kudosten kasvun ja korjauksen perusta. Viime aikoina on noussut esiin spesifisten B-vitamiinien käyttö mitokondriaalisten lihastautien ja motoneuronitauti ALS:n (amyotrofinen lateraaliskleroosi) hoidossa. Ongelmana on näiden valmisteiden huono saatavuus EU-alueella.

Kudosten aineenvaihdunta eli tuhannet biokemialliset reaktiot, jotka tapahtuvat joka hetkellä jokaisessa solussa, on kuin Tokion metrokartta: monimutkainen verkosto satoine risteyskohtineen, joissa määräytyvät seuraavan junan suunta ja vauhti. Kudoksissamme aineenvaihduntareittien suunnan risteyksissä määräävät tietyt aineenvaihduntatuotteet, keskeisimmissä rooleissa B-vitamiinit. Saamme nuo vitamiinit ravinnosta, mutta tietyt sairaudet voivat aiheuttaa sisäsyntyisen puutoksen, vaikka ravinto olisi monipuolista.

Yksi esimerkki on B₃-vitamiini (muun muassa niasiini, nikotiiniamidiribosidi). Mitokondriaalista lihastautia sairastavilta potilailta on löytynyt taudin aiheuttama NAD⁺-puutos lihaksista ja verisoluista (1), ja sen korjaus suuriannoksisella B₃-vitamiinihoidolla (500–1 000 mg/vrk) palautti menetettyä rasituksen sietoa ja lihasvoimaa, osalla potilaista vuosien mittaan jopa kymmenkertaisesti. NAD⁺ on B₃-vitamiinin aktiivinen muoto. Suuri NAD⁺/NADH-suhde aktivoi kudokset paastoaineenvaihduntaan, mikä kääntää ravinnon hiiliyksi-
köt energia-aineenvaihduntaan. Pienentynyt NAD⁺/NADH-suhde sen sijaan vähentää solujen energia-aineenvaihduntaa ja kääntää

kroonisesti korjausvaihteen päälle (1). B₃-hoidon myötä NAD⁺-pitoisuus suurenee yksilöllisesti, ja parhaan annoksen valinta vaatii NAD⁺-pitoisuuden seurantaa. Vaikka suuriannoksinen B₃-vitamiinivalmiste on lääkkeen kaltainen, sairauden etenemistä hidastava tai pysäyttävä hoito, valmisteita ei ole saatavilla Euroopassa.

Japanissa on tutkittu 1980-luvulta asti metyylikobalamiinia (MeCbl) neuropatioiden ja motoneuronitautien hoidossa. MeCbl on B₁₂-vitamiinin aktiivinen muoto, joka suuriannoksisessa (50 mg) hoidossa tulee pistää lihakseen. Suomessa myynnissä olevat syanokobalamiini ja hydroksikobalamiini ovat synteettisiä B₁₂-vitamiineja (1 mg), jotka metaboloituvat MeCbl:ksi. Koe-eläimälleissä on havaittu, että MeCbl on huomattavasti potentimpi kuin syanokobolamiini.

Japanilaisen toisen vaiheen tutkimuksen post hoc -analyysissa havaittiin 50 mg:n MeCbl-annoksen merkitsevä vaikutus ALS:n etenemiseen, kun potilaiden taudin alkamisesta oli kulunut alle 12 kuukautta (2). Kolmannen vaiheen tutkimukseen (JETALS) valittiinkin potilaita, joiden taudin alkamisesta oli kulunut alle 12 kuukautta, ja heidän hoidossaan lihakseen kahdesti viikossa pistettävää 50 mg:n annosta verrattiin lumeeseen (3). JETALS-tutkimuksen 24 viikon seurannassa ilmeni tilastollisesti merkitsevä vaikutus kliininen toimintakyky -muuttajaan (ALSFRS-R-progreesio). Japanissa suuriannoksinen MeCbl hyväksyttiin vuonna 2024 ALS:ää hidastavaksi lääkkeeksi. Haittavaikutuksia ei havaittu missään tutkimuksessa.

MeCbl:lla on useita vaikutuksia. Se osallistuu B₉-vitamiinin eli folaatin kanssa niin sanottuun folaattisykliin, joka on tärkein solun kasvua ja korjautumista säätelevä aineenvaihduntatie, jota

myös NAD-muodot säätelevät ravintotilanteen mukaan. Folaattisyklin yksi osa vie glukoosin hiiliyksiköitä DNA:n ja RNA:n raaka-aineiden tuotantoon, toinen tuottaa solukalvojen rasvoja, fosfolipidejä, ja kolmas vie metyyliisyyliin, jossa ohjaajana on B₁₂-vitamiini. Metyyliisyylikistä riippuu aminohappo metioniinin ja S-adenosyyli-metioniinin tuotanto, näistä jälkimmäinen on kaikkien solun metylaatiotapahtumien raaka-aine (DNA:n, RNA:n, proteiinien metylaatio; solukalvojen ja energiamolekyylit kreatiinin muodostus). Metyyliisyylikistä riippuvainen aineenvaihduntatie tuottaa myös glutatonia, solujen tärkeintä antioksidanttia, jota tarvitaan myös DNA:n ja RNA:n raaka-aineiden, nukleotidien, synteesiin. MeCbl ja folaatti toimivat yhdessä korvaamattomina osina solun kasvu- ja korjaus-tapahtumissa sekä ylläpitävät DNA:ta.

MeCbl:lla saattaa olla yhteys Suomessa yleiseen C9orf72-mutaatioon. Tämä kromosomissa 9p21 sijaitseva mutaatio on yleisin ALS:n ja frontotemporaaliseen dementiaan (FTD) syy. Jo 1980-luvulla raportoitiin folaatinpuutokseen liittyvä hauras alue yksittäisellä henkilöllä tällä samalla kromosomialueella (4). Nytemmin on kuvattu, että 9p21-hauras esiintyy vain niissä kromosomeissa, joissa on C9orf72-mutaatio (5). Folaatti- ja metyyliisyyklin epätasapainon vuoksi syntyy DNA-katkoksia, joiden synnä on muun muassa raaka-aineiden eli nukleotidien puutos. C9orf72-mutaation penetranssiksi on arvioitu 30–70 % (6,7). Folaatti- ja metyyliisyyklin muutos voi olla yksi penetranssiin vaikuttavista tekijöistä, vieläpä sellainen, johon voidaan ehkäisevästi vaikuttaa.

Suuriannoksista B₃- ja MeCbl-valmisteita ei ole ollut saatavilla suomalaisista apteekeista. Potilaat ovat tilanneet niitä ulkomailta, mikä on ollut kohtuuttoman hankalaa. Erään ALS-potilaan kuvaus MeCbl:n kafeinimaisen vaikeasta saatavuudesta Yhdysvalloista Suomeen julkaisiin Helsingin Sanomissa 21.3.2024 (8). Marraskuussa 2025 ensimmäinen ALS-potilas onnistui saamaan erityisluvalla MeCbl-valmistetta Yliopiston Apteekista. Maahantuojana ja tukku-liikkeenä toimi Tamro Oyj. Suomessa ex tempore -sopimusvalmistajat Yliopiston Apteekki tai Töysän Apteekki voisivat aloittaa tuotteiden valmistamisen (kuten Yhdysvalloissa eräs apteekki

valmistaa suuriannoksista MeCbl-valmistetta). Tärkeää olisi tämän jälkeen saada B₃- ja MeCbl-valmisteet myös korvattavuuden piiriin tässä kirjoituksessa käsiteltyjen suhteellisen harvinaisten sairauksien hoidossa. ■



PENTTI TIENARI, LT, osastonylilääkäri, professori
HUS, Neurokeskus
Neurologia ja translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

HANNU LAAKSOVIRTA, LT, tutkija

Translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

MANU JOKELA, LT, erikoislääkäri

Neurokeskus, Tyks
Kliiniset neurotieteet, Turun yliopisto

ANNA-MAIJA VALLITTU, LT, ylilääkäri

Neurokeskus, Tyks

ANU WARTIOVAARA, LT, akatemiaprofessori, ylilääkäri

Kantasolujen ja metabolian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto
HUS Diagnostiikkakeskus

SIDONNAISUUDET

Pentti Tienari: Apuraha (Verge Genomics, Maze Therapeutics, Biogen Finland, Merck, Sanofi-Genzyme, Roche, Novartis, Celgene), luento-/asiantuntijapalkkio (Merck, Biogen, Alexion, Argenx)

Hannu Laaksovirta: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Biogen, Novartis), hankkeet (HUS:n hengityshalvautsyryhmä), muut sidonnaisuudet (Orion Oyj, tutkimuksesta vastaava lääkäri; REFALS-tutkimus; REFALS-ES-tutkimus Verge genomics: tutkija)

Manu Jokela: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi, Roche, Biogen), muut sidonnaisuudet (päättökijä kliinisissä lääketutkimuksissa: argenX, Verge, IMVT, Novartis)

Anna-Maija Vallittu: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Teva)

Anu Wartiovaara: Apuraha (Business Finland, Orion Pharma, PerkinElmer), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma, Khondrion), luottamustoimet (Suomen Akatemia)

KIRJALLISUUTTA

1. Pirinen E, Auranen M, Khan NA, ym. Niacin cures systemic NAD(+) deficiency and improves muscle performance in adult-onset mitochondrial myopathy. *Cell Metab* 2020;31:1078–90.e5.
2. Kaji R, Imai T, Iwasaki Y, ym. Ultra-high-dose methylcobalamin in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term phase II/III randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90:451–7.
3. Oki R, Izumi Y, Fujita K, ym. Efficacy and safety of ultrahigh-dose methylcobalamin in early-stage amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022;79:575–83.
4. Sutherland GR, Jacky PB, Baker E, ym. Heritable fragile sites on human chromosomes. X. New folate-sensitive fragile sites: 6p23, 9p21, 9q32, and 11q23. *Am J Hum Genet* 1983;35:432–7.
5. Mirceta M, Schmidt MH, Shum N, ym. C9orf72 repeat expansion creates the unstable folate-sensitive fragile site FRA9A. *NAR Mol Med* 2024;1:ugae019.
6. Van Wijk IF, Van Eijk RPA, Van Boxmeer L, ym. Assessment of risk of ALS conferred by the GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 among first-degree relatives of patients with ALS carrying the repeat expansion. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2024;25:188–96.
7. Gao J, Douglas AGL, Chaitis CV, ym. Neurodegenerative disease in C9orf72 repeat expansion carriers: population risk and effect of UNC13A. *Brain* 2025;148:3865–71.
8. Moisio H. Umpikujassa. Helsingin Sanomat 21.3.2024. www.hs.fi/hyvinvointi/art-2000010221004.html.