

**Tauti voi aiheuttaa spesifin vitamiinipuutoksen, joka olisi korjattavissa – mikäli valmisteita olisi saatavissa.**

Pentti Tienari<sup>1</sup>, Hannu Laaksovirta<sup>2</sup>, Manu Jokela<sup>3</sup>, Anna-Maija Vallittu<sup>4</sup>, Anu Wartiovaara<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>LT, osastonylilääkäri, professori, HUS, Neurokeskus; Neurologia ja Translationaalisen Immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto.

<sup>2</sup>LT, tutkija, Translationaalisen Immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto.

<sup>3</sup>LT, Erikoislääkäri, Neurokeskus, TYKS; Kliiniset neurotieteet, Turun Yliopisto

<sup>4</sup>LT, Ylilääkäri, Neurokeskus, TYKS

<sup>5</sup>LT, akatemiaprofessori, ylilääkäri; Kantasolujen ja Metabolian tutkimusohjelma, Helsingin Yliopisto; HUS Diagnostiikkakeskus.

[603 sanaa]

Mielikuva vitamiineista pelkkinä ravintolisinä on muuttumassa: tietyissä sairauksissa suosituksia suuremmat vitamiiniannokset toimivat spesifisinä hoitoina. Ne säätelevät 1-hiilimetaboliaa, mikä on kudosten kasvun ja korjauksen perusta. Viime aikoina on noussut esiin spesifisten B-vitamiinien käyttö mitokondriaalisten lihastautien ja motoneuronitauti ALS:n 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 määräytyy seuraavan junan suunta ja vauhti. Kudoksissamme aineenvaihduntareittien suunnan risteyksissä määräävät tietyt metaboliitit, keskeisimmissä rooleissa B-vitamiinit. Saamme nuo vitamiinit ravinnosta, mutta tietyt sairaudet voivat aiheuttaa sisäsyntyisen puutoksen, vaikka ravinto olisi monipuolista.

Yksi esimerkki on B3-vitamiini (mm. niasiini, nikotinamidi ribosidi). Mitokondriaalista lihastautia sairastavilta potilailta on löytynyt taudin aiheuttama NAD+ puutos lihaksista ja verisoluista (1), minkä korjaus korkea-annoksella B3-vitamiinihoidolla (500-1000 mg/vrk) palautti menetettyä rasituksen sietoa ja lihasvoimaa, osalla potilaista vuosien mittaan jopa kymmenkertaisesti. NAD+ on B3-vitamiinin aktiivinen muoto. Korkea NAD+/NADH -suhde aktivoi kudokset paastoaineenvaihduntaan, kääntäen ravinnon hiiliyksiköt energia-aineenvaihduntaan. Alentunut NAD+/NADH -suhde sen sijaan alentaa solujen energia-aineenvaihduntaa ja kääntää kroonisesti korjausvaihteen päälle (1). B3-hoidon johdosta NAD+ nousee yksilöllisesti, ja parhaan annoksen valinta vaatii NAD+ tason seurannan. Vaikka korkea-annoksinen B3-vitamiinivalmiste on lääkkeen kaltainen, sairauden progressiota hidastava tai pysäyttävä hoito, valmisteita ei ole saatavilla Euroopassa.

Japanissa on tutkittu 1980 luvulta asti metyylikobalamiinia (MeCbl) neuropatioissa ja



motoneuronitaudeissa. MeCbl on aktiivinen muoto B12-vitamiinista, joka korkea-annoksisessa (50mg) hoidossa tulee pistää lihakseen. Suomessa myynnissä olevat syanokobalamiini ja hydroksikobalamiini ovat synteettisiä B12-vitamiineja (1mg), jotka metaboloituvat MeCbl:ksi. Koe-eläinmalleissa on havaittu, että MeCbl on huomattavasti potentimpi kuin syanokobolamiini. Japanilaisen faasi-2 tutkimuksen post-hoc analyysissä havaittiin 50mg MeCbl annoksella merkitsevä vaikutus ALS:n etenemiseen niillä potilailla, joilla taudin alkamisesta oli alle 12kk (2). Faasi-3 tutkimukseen (JETALS) valittiinkin potilaita, joilla taudin alkamisesta oli alle 12kk ja 50mg lihakseen 2 kertaa viikossa pistettävää annosta verrattiin lumeeseen (3). JETALS tutkimuksen 24 viikon seurannassa tuli tilastollisesti merkitsevä vaikutus kliiniseen toimintakyky- muuttujaan (ALSFRS-R progressio,  $p=0.01$ ). Japanissa korkea-annoksinen MeCbl hyväksyttiin 2024 ALS:ia hidastavaksi lääkkeeksi. Haittavaikutuksia ei havaittu missään tutkimuksessa.

MeCbl:lla on useita vaikutuksia. Se osallistuu B9-vitamiinin eli folaatin kanssa ns. folaattisykliin, joka on tärkein solun kasvua ja korjautumista säätelevä aineenvaihduntatie, jota myös NAD-muodot säätelevät ravintotilanteen mukaan. Folaattisyklin yksi osa vie sokerin hiiliyksiöitä DNA:n ja RNA:n raaka-aineiden tuotantoon, toinen tuottaa solukalvojen rasvoja, fosfolipidejä ja kolmas vie metyylysykliin, missä ohjaajana on vitamiini B12. Metyylysyklistä riippuu aminohappo metioniinin ja S-adenosyl-metioniinin tuotanto, joista jälkimmäinen on kaikkien solun metylaatiotapahtumien raaka-aine (DNA:n, RNA:n, proteiinien metylaatio; solukalvojen ja energiamolekyylin kreatiinin muodostus). Metyylysyklistä riippuvainen aineenvaihduntatie tuottaa myös glutationia, 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 korjaustapahtumia, ja ylläpitävät DNA:ta.

MeCbl:n saattaa olla yhteys Suomessa yleiseen C9orf72 mutaatioon. Tämä kromosomissa 9p21 sijaitseva mutaatio on yleisin ALS:in ja frontotemporaaliseen dementiaan (FTD) syy. Jo 1980 luvulla raportoitiin folaatin puutokseen liittyvä hauras alue yksittäisellä henkilöllä tällä samalla kromosomialueella (4). Tämä löydös oli naftaliinissa, kunnes äskettäin havaittiin, että 9p21 kuvattu hauras esiintyy vain niissä kromosomeissa, joissa on C9orf72 mutaatio (5). Folaatti- ja metyylysyklin epätasapainon johdosta syntyy DNA-katkoksia, syynä mm. raaka-aineiden eli nukleotidien puutos. C9orf72 mutaation penetranssin on arvioitu olevan luokkaa 30-70% (6,7). Folaatti- ja metyylysyklin muutos voi olla yksi penetranssiin vaikuttavista tekijöistä, vieläpä sellainen, johon voidaan ennaltaehkäisevästi vaikuttaa.

Korkea-annoksisia B3- ja MeCbl-valmisteita ei ole ollut saatavilla suomalaisista apteekkeista. Potilaat ovat tilanneet niitä ulkomailta, mikä on ollut kohtuuttoman hankalaa. Erään ALS-potilaan kuvaus MeCbl:n kafeinimaisen vaikeasta saatavuudesta USA:sta Suomeen julkaistiin Helsingin Sanomissa 21.3.2024 (8). Marraskuussa 2025 ensimmäinen ALS-potilas onnistui saamaan erityisluvalla MeCbl -valmistetta Yliopiston apteekista. Maahantuojana ja tukkuliikkeenä toimi Tamro Oyj. Suomessa *ex tempore* sopimusvalmistajat Yliopiston Apteekki tai Töysän Apteekki voisivat aloittaa tuotteiden



valmistaminen (kuten USA:ssa eräs apteekki valmistaa korkea-annoksista MeCbl:ia). Tärkeää olisi tämän jälkeen saada B3- ja MeCbl-valmisteet myös korvattavuuden piiriin tässä kirjoituksessa käsitellyissä suhteellisen harvinaisissa sairauksissa.

## Kirjallisuutta

1. Pirinen E, Auranen M, Khan NA, Brillhante V, Urho N, Pessia A, Hakkarainen A, Kuula J, Heinonen U, Schmidt MS, Haimilahti K, Piirilä P, Lundbom N, Taskinen MR, Brenner C, Velagapudi V, Pietiläinen KH, Suomalainen A. Niacin Cures Systemic NAD(+) Deficiency and Improves Muscle Performance in Adult-Onset Mitochondrial Myopathy. *Cell Metab* 2020 Jun 2;31(6):1078-1090.e5.
2. Kaji R, Imai T, Iwasaki Y, et al. Ultra-high-dose methylcobalamin in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term phase II/III randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90:451–457.
3. Oki R, Izumi Y, Fujita K, et al. Efficacy and safety of ultrahigh-dose methylcobalamin in early-stage amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022; 79:575–583.
4. Sutherland GR, Jacky PB, Baker E, Manuel A. Heritable fragile sites on human chromosomes. X. New folate-sensitive fragile sites: 6p23, 9p21, 9q32, and 11q23. *Am J Hum Genet* 1983 May;35(3):432-7.
5. Mirceta M, Schmidt MHM, Shum N, Prasolava TK, Meikle B, Lanni S, Mohiuddin M, McKeever PM, Zhang M, Liang M, van der Werf I, Scheers S, Dion PA, Wang P, Wilson MD, Abell T, Philips EA, Sznajder ŁJ, Swanson MS, Mehkary M, Khan M, Yokoi K, Jung C, de Jong PJ, Freudenreich CH, McGoldrick P, Yuen RKC, Abrahão A, Keith J, Zinman L, Robertson J, Rogaeva E, Rouleau GA, Kooy RF, Pearson CE. C9orf72 repeat expansion creates the unstable folate-sensitive fragile site FRA9A. *NAR Mol Med*. 2024 Nov 12;1(4):ugae019.
6. Van Wijk IF, Van Eijk RPA, Van Boxmeer L, Westeneng HJ, Van Es MA, Van Rheenen W, Van Den Berg LH, Eijkemans MJC, Veldink JH. 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 Feb;25(1-2):188-196
7. Gao J, Douglas AGL, Chalitsios CV, Scaber J, Talbot K, Turner MR, Thompson AG. Neurodegenerative disease in C9orf72 repeat expansion carriers: population risk and effect of UNC13A. *Brain*. 2025 Nov 4;148(11):3865-3871.
8. <https://www.hs.fi/hyvinvointi/art-2000010221004.html>

