

ELINA LAANTO

FT, tutkijatohtori

Jyväskylän yliopisto, bio- ja ympäristötieteiden laitos,
biologisten vuorovaikutusten huippututkimusyksikkö (Suomen Akatemia)

LUONNON OMAT NANOKONEET apuna bakteeritautien hoidossa

Bakteerien antibioottiresistenssi ja sen yleistyminen ovat aikamme suurimpia haasteita. Yksi lupaava tulevaisuuden hoitomenetelmä on uudelleen löydetty faagiterapia, jossa bakteerisolujen parasiitit valjastetaan tuhoamaan isäntäsolujaan. Faagiterapian käyttöönotto kohtaa kuitenkin paljon haasteita, ennen kuin hoitomuodosta tulee todellisuutta.

Bakteerien vastustuskyky usealle yleisesti käytetylle antibiootille leviää. On arvioitu, että vuoteen 2050 mennessä bakteerien antibioottiresistenssi on maailmanlaajuisesti jo yleisin kuolinsyy. Myös eläinlääkinnässä ja eläintuotannossa käytetyt antibiootit menettävät tehoaan, mikä vaikuttaa antibioottiresistenssin siirtymiseen eläintuotannosta suoraan ihmis- ja ympäristöbakteereihin.

Suomessa tilanne antibioottiresistenssin esiintymisessä eroaa selvästi edukseen muusta Euroopasta. Suurin syy eroon on se, että Suomessa antibiootteja on käytetty maltillisesti ja vain tarpeeseen. On kuitenkin mahdotonta ennustaa, kuinka pitkään tilanne Suomessa säilyy näin hyvänä. Siksi vaihtoehtoisia bakteeritautien hoitomuotoja tarvitaan, ja faagiterapian mahdollisuuksia tulisi tutkia myös eläinlääkinnässä. Maailmalla tärkeitä faagiterapian kohteita olisivat jo muun muassa metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus* sianlihan tuotannossa ja *Salmonella*-bakteeri broilerin tuotannossa.

Faagiterapiassa bakteerien omat virukset tuhoavat isäntäsolujaan

Faagiterapiassa bakteerien viruksia, bakteriofageja (lyhyesti faageja) käytetään bakteerin aiheuttamien infektioitautien hoidossa. Faagit ovat yksinomaan bakteerisolujen parasiitteja, ja näin ollen ne eivät kykene infektoimaan muita solutyyppisiä. Ihmiset ja eläimet toimivat itsekin alustana bakteerien ja faagien jatkuvalla kilpajuoksulle. Esimerkiksi suolistobakteerien hyvinvointi riippuu paljolti faageista.

Vuosikymmenten tutkimuksen jälkeen faagit ovat tieteelle edelleen suuri tuntematon maailma. Perusperiaatteeltaan faagin elinkierto on kuitenkin yksinkertainen: se tunnistaa spesifisesti bakteerisolun, injektioi perimänsä solun sisään ja valjastaa solun monistamaan perimäänsä ja tuottamaan rakenneproteiinejaan. Lopulta kun useita, jopa satoja uusia faagipartikkeleita on koottu, bakteerisolu hajoaa ja uudet faagit ovat valmiita etsimään seuraavaa solua.

Ennen kuin faageja on mahdollista käyttää turvallisesti, tarvitaan myös varmaa tietoa siitä, ettei faagi luovuta bakteerille ei-toivottuja ominaisuuksia.



©ISTOCK/JELLO5700

Tällaisen elinkierron läpikäyviä faageja kutsutaan lyttisiksi, ja ne ovat faagiterapian pääasiallisia toteuttajia. Tämä itsensä monistava mekanismi tekee faageista erinomaisia bakteerintuhoajia, kunhan ne ensin saavuttavat kohteensa ja olosuhteet pysyvät suosiollisina.

Uudelleen löydetty vanha keksintö toimii, mutta lisää tietoa tarvitaan

Faagitutkimus juhlii tänä vuonna satavuotista taivaltaan. Heti faagien tunnistamisen jälkeen, 1920-luvulta lähtien, faagiterapiaa käytettiinkin laajalti bakteeri-infektioiden hoitoon. Antibioottien löytyminen 1940-luvulla ja erityisesti niiden helppokäyttöisyys ja laaja kohdebakteerien kirjo kuitenkin lopettivat faagiterapian käytön ja tutkimuksen länsimaissa kokonaan, mutta Itä-Euroopassa ja entisen Neuvostoliiton alueella faagien käyttö tautien hoidossa jatkui ja jatkuu edelleen.

Faagiterapia on tutkitusti tehokasta lähes kaikilla tuotantoeläimillä niin laboratorioissa kuin kenttätutkimuksissa. Toistaiseksi kohde-eläimillä ei ole myöskään havaittu merkittäviä haittavaikutuksia. Faagit infektoivat spesifisesti vain kohdebakteeriaan ja jättävät muun bakteeripopulaation ennalleen. Ominaisuus on yliverlainen verrattuna antibiootteihin, jotka tappavat kaikki alltiit bakteerit ja muuttavat näin merkittävästi normaaliflooran bakteereiden suhteita.

Faagit ja bakteerit kilpailevat jatkuvasti keskenään, joten mahdollisen resistenssin muodostumisenkaan ei tule olemaan ylivoimainen este faagiterapian onnistumiselle. Sen sijaan kohde-eläimen immuunijärjestelmä haastaa faagiterapian tehon, ja aikaisempi altistus samalle faagille voi alentaa faagiterapian tehoa jopa 40 %. Ratkaisu tähän ongelmaan löytyy kuitenkin faagien monimuotoisuudesta, sillä hoitoon voidaan käyttää antigeenisesti erilaisia faageja.

Silti monet sisäiset infektiot aiheuttavat pulman siitä, miten faagi saadaan tehokkaasti kuljetettua kohteeseensa. Ennen kuin faageja on mahdollista käyttää turvallisesti, tarvitaan myös varmaa tietoa siitä, ettei faagi luovuta bakteerille ei-toivottuja ominaisuuksia. Faagiterapian kehittäminen vaatii myös lisää tutkimustietoa faagien ja bakteerien vuorovaikutuksesta oikeassa ympäristössä, esimerkiksi suolistossa.

Vesiympäristö tarjoaa suotuisat olosuhteet faagien käytölle

Vesiviljely on lupaava ala, jossa faagien annostelu on teoriassa helppoa. Vesiympäristö tarjoaa faageille luontaiset olosuhteet, missä ne voivat levitä ja löytää isäntäbakteerinsa ja lopulta tuhota sen. Faagiterapian toimivuutta on testattu usealla eri kalataudilla ja -lajilla, ja suurin osa tuloksista on ollut erittäin lupaavia. Maa-

ilmalla vesiviljelyssä suuria taloudellisia tappioita aiheuttava *Flavobacterium columnare* on jokavuotinen ongelma myös kirjolohen poikastuotannossa Suomessa. Laboratorio-olosuhteissa on osoitettu faagien toimivuus tautia vastaan, ja ulkoisilla oireilla alkava tauti voi olla estettävissä lisäämällä faagia veteen. Kalojen avulla voidaan myös selvittää faagiterapian mahdollisia ympäristövaikutuksia.

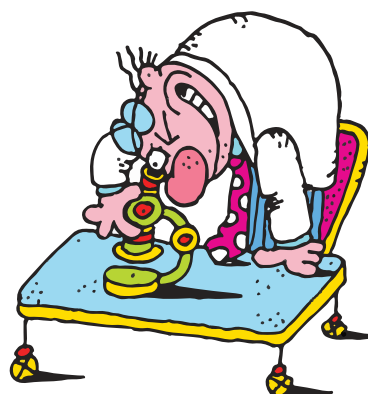
Nykyinen lainsäädäntö kuitenkin hidastaa faagien käyttöä. Tällä hetkellä faagit luetaan lääkeaineiksi, mikä muun muassa estää luonnostaan vedessä esiintyvien faagien rikastamisen ja käytön kalanviljelylaitoksen veden puhdistamiseksi silloin, kun kaloja on läsnä. Useiden vuosien tuotekehitys ei myöskään ole faagiterapian näkökulmasta käytännöllistä, vaan tarvitaan bakteerien monipuolisuuteen ja nopeaan muuntautumiseen vastaava tuote.

Faagit ovat uusien innovaatioiden lähteitä

Faagit ovat olleet keskeisessä roolissa modernin molekyylibiologian kehityksessä. Ne ovat erinomaisia nanokoneita helpohkon käsittelyn ja biologisen aktiivisuuden vuoksi, ja niiden suhteellisen yksinkertainen genomi ja rakenne mahdollistavat monenlaisia muokkauksia. Faageista voidaan esimerkiksi kehittää vektoreita, jotka kuljettavat bakteeriin geenin, joka aiheuttaa vain kyseisen solun tuhoutumisen.

Monet faagit koodaavat lyyttisiä, tehokkaasti soluja tuhoavia entsyymejä, joita käytetäänkin jo joissakin antibakteerisissa tuotteissa. Erityisen lupaavia faagit ovat nopean ja luotettavan diagnostiikan kehittämisessä, missä niiden spesifisyyttä voidaan käyttää apuna tietyn taudinaiheuttajan tunnistamisessa. Esimerkkejä faagipohjaisilla menetelmillä diagnosoitavista patogeeneistä ovat muun muassa tuberkuloosia aiheuttava *Mycobacterium tuberculosis* ja yleinen infektiota aiheuttava *Staphylococcus aureus*.

Vuosikymmenien aikana julkaistut tutkimustulokset ovat osoittaneet, että faagien avulla voidaan torjua ja hoitaa bakteerien aiheuttamia tauteja eläimillä. On kuitenkin muistettava, että faagit yksin eivät ole ratkaisu tai korvaava hoitokeino, vaan ne voivat tarjota vaihtoehdon nykyisille hoitomuodoille. Tulevaisuuden ratkaisu bakteeri-infektioiden hoidossa ei ehkä olekaan mikään yksittäinen lääke vaan erilaisten hoitojen yhdistäminen. ■



Kirjallisuutta

- Barrow P, ym. Use of lytic bacteriophage for control of experimental *Escherichia coli* septicemia and meningitis in chickens and calves. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 294–8.
- Berchieri A, ym. The activity in the chicken alimentary tract of bacteriophages lytic for *Salmonella typhimurium*. *Res Microbiol* 1991; 142: 541–9.
- Higuera G, ym. Recently discovered *Vibrio anguillarum* phages can protect against experimentally induced vibriosis in Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Aquaculture* 2013; 392–5: 128–33.
- Huff WE, ym. Immune interference of bacteriophage efficacy when treating colibacillosis in poultry. *Poultry Sci* 2010; 89: 805–900.
- Huff WE, Huff GR. Bacteriophage therapy in animal production. Kirjassa: Borysowski J, ym., toim. *Phage Therapy: Current Research*. Norfolk: Caister 2014.
- Jamalludeen N, ym. Evaluation of bacteriophages for prevention and treatment of diarrhea due to experimental enterotoxigenic *Escherichia coli* O149 infection of pigs. *Vet Microbiol* 2009; 136: 135–41.
- Nakai T, Park SC. Bacteriophage therapy of infectious diseases in aquaculture. *Res Microbiol* 2002; 153: 13–8.
- Park SC, Nakai T. Bacteriophage control of *Pseudomonas plecoglossicida* infection in ayu *Plecoglossus altivelis*. *Dis Aquat Org* 2003; 53: 33–9.
- Santos TMA, ym. Susceptibility of *Escherichia coli* isolated from uteri of postpartum dairy cows to antibiotic and environmental bacteriophages. Part II: In vitro antimicrobial activity evaluation of a bacteriophage cocktail and several antibiotics. *J Dairy Sci* 2010; 93: 105–14.
- Schofield DA, ym. Phage-based platforms for the clinical detection of human bacterial pathogens. *Bacteriophage* 2012; 2: 105–283.
- Smith HW, Huggins MB. Effectiveness of Phages in Treating Experimental *Escherichia coli* Diarrhoea in Calves, Piglets and Lambs. *Microbiology* 1983; 129: 2659–75.