

Vaihtoehtoja antibiooteille

Biokemian
LuK -tutkielma

Laatija:
Tiia Barck

22.4.2025
Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidaatin tutkielma

Oppiaine: Biokemia
Tekijä(t): Tiia Barck
Otsikko: Vaihtoehtoja antibiooteille
Ohjaaja(t): ph.D. dos Jarmo Käpylä
Sivumäärä: 17 sivua
Päivämäärä: 22.4.2025

Tiivistelmä

Tutkielma käsittelee antibioottien käytön ongelmia sekä vaihtoehtoisia hoitomenetelmiä. Antibioottien käytön merkittävin ongelma on antibioottiresistenssin räjähdysmäinen kasvu (Martinez 2014). Antibioottiresistenssin edetessä ja patogeenien mutaatioiden kiihtyessä nykyiset antibiootit muuttuvat tehottomiksi ja on keksittävä uusia hoitomuotoja. Uudet antibiootit eivät ratkaise ongelmaa, sillä lähes kaikki kehitetään vanhoista olemassa olevista antibiooteista ja muokkauksen raja on tulossa vastaan. Antibioottien korvaajiksi on esitetty useita potentiaalisia vaihtoehtoja. Vaihtoehtoisina hoitomuotoina tutkitaan tällä hetkellä esimerkiksi antimikrobiaalisia peptidejä (AMP), probiootteja, makromolekyylejä, vasta-aineita, bakteriofageja sekä uusimpana bakteriosiinejä (MacNair ja muut 2024; Sugrue ja muut 2024) Koska mahdollisia vaihtoehtoja on paljon, tässä tutkielmassa on arvioitu laajemmin probioottien, bakteriofagien ja vasta-aineiden potentiaalia vaihtoehtoisina hoitomenetelminä.

Probiooteista lupaavimpia tuloksia on saatu suoliston mikrobifloorassa yleisimmillä Lactobacillus -kannan mikrobeilla. Tutkimuksissa kannalla on havaittu olevan kyky tuottaa useita antimikrobiaalisia yhdisteitä, jota on jo hyödynnetty infektioiden hoidossa mikrobioterapiana (Bh ja Rh 2021). Lupaavia tuloksia vaihtoehtoisena hoitomuotona on saatu myös vasta-aineiden antimikrobiaalisilla konjugaateilla (ACCs), joilla on kyky kantaa spesifisiä antimikrobiaalisia molekyylejä infektiopaikoille (Yu ja muut 2023). Tutkimuksissa vasta-ainelääkkeet on havaittu tehokkaiksi etenkin onkologian ja hematologian aloilla. Bakteriofagit ovat kiinnostava tutkimuskohde vaihtoehtoiseksi hoitomuodoksi, sillä ne omaavat kyvyn infektoida spesifisiä bakteereita. Vaihtoehtoisena hoitomuotona bakteriofagit ruiskutetaan elimistöön fagiterapiaksi kutsutussa menetelmässä, johon on valittu infektion aiheuttavalle bakteerille spesifinen bakteriofagi. Kliinisissä tutkimuksissa antibioottiresistenttien bakteerien aiheuttaman infektion hoitoon on saatu onnistuneita tuloksia fagiterapialla.

Sisällysluettelo

1	JOHDANTO	4
2	ANTIBIOOTTIEN KÄYTÖN ONGELMAT	4
2.1	Antibioottiresistenssi	5
2.2	Mahdollisia ratkaisuja antibioottiresistenssi ongelmaan	6
3	PROBIOOTIT	8
3.1	Probiootit hoitomuotona	10
3.2	Probiootit antibioottien korvaajana	10
4	VASTA-AINEET	11
4.1	Vasta-aineet hoitomuotona	11
4.2	Miksi käyttää vasta-aineita?	12
5	BAKTERIOFAGIT	13
5.1	Bakteriofagit hoitomuotona	14
5.2	Fagiterapia vaihtoehtona antibiooteille	15
6	YHTEENVETO	16
	LÄHTEET	17

1 Johdanto

Hoitokeinoja erilaisiin sairauksiin ja bakteerien sekä virusten aiheuttamiin infektioihin on tutkittu jo satoja vuosia. Kaikkien vaihtoehtoisten hoitomuotojen kehitystä hidasti antibioottien keksiminen ja niiden muokkaaminen sopiviksi kaikkiin mahdollisiin infektioihin (Martinez 2014). Antibioottien niin kutsutun kultaisen kauden aikana kiinnostus muihin menetelmiin lopahti. Kiinnostus vaihtoehtoisiin hoitomenetelmiin on herännyt jälleen antibioottiresistenssikriisin edetessä. Osaa vaihtoehtoisista hoitomuodoista, kuten bakteriofageja on tutkittu jo kauan ennen antibioottien aikakautta (Huemer ja muut 2020). Viime vuosina myös täysin uusia menetelmiä on otettu harkintaan ja niitä koitetaan kehittää jatkuvasti lisää. Vaihtoehtoisina hoitomuotoina tutkitaan tällä hetkellä esimerkiksi antimikrobiaalisia peptidejä (AMP), probiootteja, makromolekyylejä, vasta-aineita, bakteriofageja sekä uusimpana bakteriosiinejä (MacNair ja muut 2024; Sugrue ja muut 2024). Tämä tutkielma käsittelee tarkemmin probiootteja, vasta-aineita ja bakteriofageja vaihtoehtoisina hoitomenetelminä.

2 Antibioottien käytön ongelmat

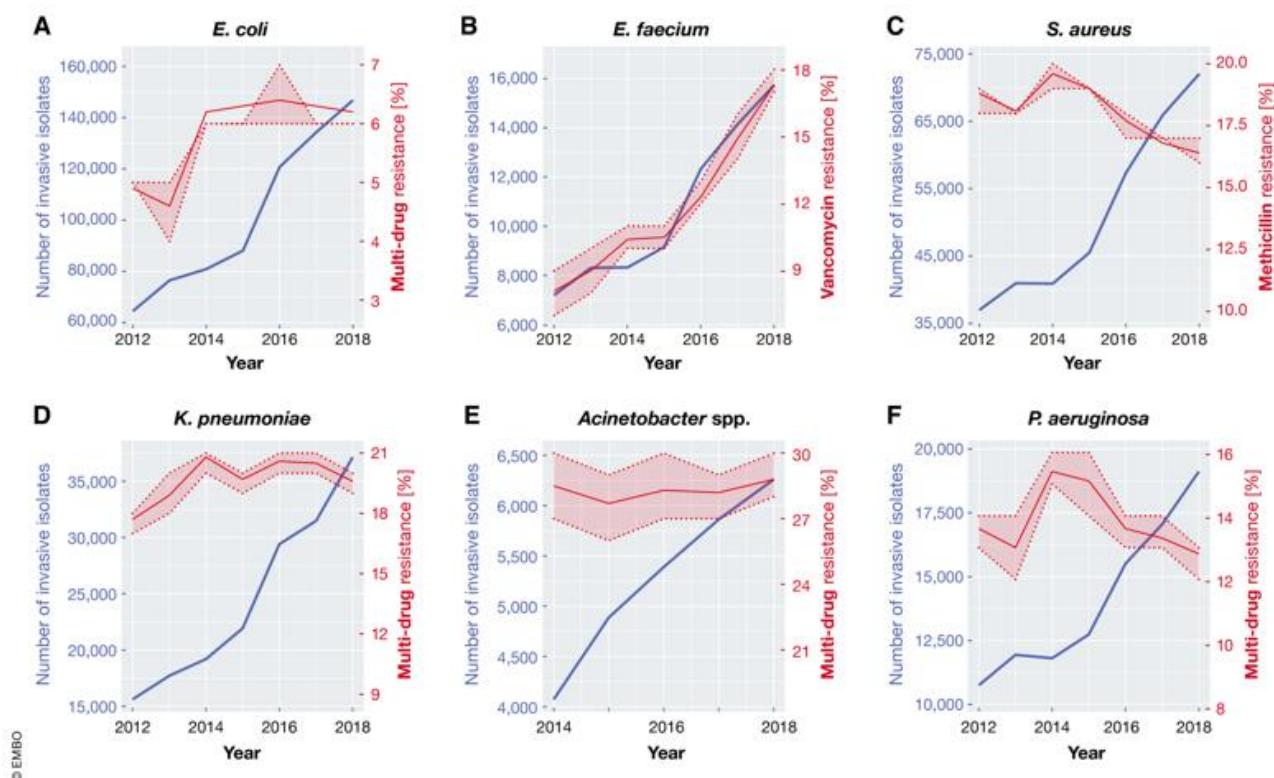
Suurin ajankohtainen ongelma antibioottien käytön suhteen on räjähdysmäisesti kasvava mikrobilääkeresistenssi, joka hankaloittaa merkittävästi patogeenien aiheuttamien tunnettujen sairauksien ja infektioiden hoitoa (Bh ja Rh 2021). Hoidon epäonnistuminen aiheuttaa perussairauksiin liittyvien kuolemien lisääntymistä sekä kasvavia terveydenhoitokuluja. Jo suurentuneet lääkitysmäärät aiheuttavat vahinkoa ihmisten terveydelle, etenkin suoliston luonnolliselle mikrobiomille, mikä heikentää vastustuskykyä uusille infektioille. Ennen mikrobilääkeresistenssin muodostumista patogeeneille kehittyy usein ensin sietokyky pienelle määrälle antibioottia. Sietokykyä vielä suurempi ongelma on bakteerit, jotka omaavat luonnostaan antibiootteja heikentäviä rakenteita (Huemer ja muut 2020). Esimerkiksi *Pseudomonas aerungiosa* -bakteeri on vastustuskykyinen antimikrobiaalisille aineille, kuten triklosaanille. Huemerin ja muiden tutkimuksen mukaan triklosaanin toimintamekanismi on rasvahapposynteesin kohdentaminen bakteerin enoyl-ACP-reduktaasiin (fabI), jonka pitäisi estää bakteerin toimintaa. Triklosaani on tehoton bakteeriin, koska *Pseudomonas aerungiosa* tuottaa fabV-entsyymiä, joka on fabI:n homologi. Triklosaani ei kykene estämään kyseisen homologisen entsyymin toimintaa.

2.1 Antibioottiresistenssi

Antibioottiresistenssi on jatkuvasti kehittyvä maailmanlaajuinen ongelma.

Antibioottiresistenssin alkuun on syynä jatkuvasti lisääntynyt antibioottien käyttö ja etenkin niiden väärin käyttäminen. Antibiootit olivat aikanaan suuri läpimurto lääketieteessä ja tehokkaimpia kehitettyjä lääkkeitä, mutta silloin ei kuitenkaan vielä tiedetty bakteerien kyvystä mutatoitua (Martinez 2014). 1900-luvun puoliväliä onkin kutsuttu antibioottien aikakaudeksi (Huemer ja muut 2020) Antibioottiresistenssi perustuu patogeenien lisääntyneeseen kykyyn sietää antibiootteja (Martinez 2014). Ongelmana on, että evoluution suosimana antibioottiresistenssigeenien määrä jatkaa kasvuaan patogeenipopulaatioissa, sillä elossa pysyminen on tietenkin bakteerille suotuisampaa. Antibioottiresistenssin evoluutio onkin poikkeuksellisesti niin nopeaa, että sitä voidaan tutkia reaaliajassa.

Antibioottiresistenssin lisääntyminen aiheuttaa ihmisille vakavia ongelmia monen tunnetun sairauden hoidon osalta. Suora ja selkeä vaikutus on se, ettei tavallisia aiemmin antibiooteilla hoidettuja infektioita saada enää hallintaan, eikä antibiootteja voida enää käyttää ennakoivasti ehkäisemään tulehduksia suurissa toimenpiteissä, kuten elinsiirroissa, kirurgiassa tai kemoterapiassa (Martinez 2014). Yksi tunnetuin ja huolestuttavin antibioottiresistentti bakteeri on kansankielellä sairaalabakteeriksi kutsuttu *Staphylococcus aureus*-kanta (MRSA). MRSA on metisilliini -resistentti bakteeri, jolla on resistenssi myös metisilliiniä muistuttaville penisilliineille ja kefalosporiineille. *Staphylococcus aureus* esiintyy luonnostaan ihmisen iholla ja siten myös haavoissa, jolloin sen mutatoitunut muoto aiheuttaa helposti vakavia infektioita (Bh ja Rh 2021). Antibioottiresistentit bakteerit ovat modernin lääketieteen haastavimpia ongelmia (Huemer ja muut 2020). Alla olevassa kuvassa 1 on havainnollistettu yleisimpien patogeenien moniantibioottiresistenssin kasvua vuosien funktiona. Kuvasta voidaan havaita, että patogeenien resistenssi useille eri antibiooteille voi jopa kaksinkertaistua kuuden vuoden aikana.



Kuva 1: Yleisten patogeenien antibioottiresistenssin kasvu vuosien funktiona. Y-akselilla kuvattu resistienttien tai multiresistenttien isolaattien määrää ja x-akselilla vuodet. (Muokattu, Huemer ja muut 2020)

2.2 Mahdollisia ratkaisuja antibioottiresistenssi ongelmaan

Antibioottiresistenssiin johtaneet syyt ovat aiheuttaneet jo miljoonien ihmisten kuoleman, joten on aika tutustua vaihtoehtoisin hoitomenetelmiin (MacNair ja muut 2024).

Antibioottien kehitys uusiin sairauksiin on tähän asti perustunut olemassa olevien lääkkeiden muokkaamiseen, johon kuluu aikaa vuosia. Muokkaamisella aikaan saatavilla uusilla lääkkeillä on kuitenkin rajansa, joka on tulossa nopeasti vastaan. Perinteisiä antibiootteja ei pystytä enää kehittämään yhtä nopeasti, kuin antibioottiresistenttejä patogeenikantoja muodostuu. MacNairin ja muiden mukaan myös täysin uusia antibiootteja on yritetty kehittää, mutta ongelmana myös niissä on tutkimuksen ja kehityksen hidas tahti sekä lisäksi olemassa olevat antibioottiresistenssigeenit, jotka saavat usein aikaan ristiresistenssiä. Käytännössä pahimmassa tapauksessa uusien antibioottien käytöllä saadaan siis tuotettuja patogeeneja, jotka ovat multiresistenttejä eli resistenttejä useille eri antibiooteille. Tunnettu esimerkki multiresistenteistä patogeeneista ovat niin kutsutut sairaalabakteerit.

Vaihtoehtoisina menetelminä tutkitaan tällä hetkellä esimerkiksi antimikrobiaalisia peptidejä (AMP), probiootteja, makromolekyylejä, vasta-aineita, bakteriofageja sekä uusimpana bakteriosiinejä (MacNair ja muut 2024; Sugrue ja muut 2024).

Antimikrobiaaliset peptidit ovat merkittävä osa synnynnäistä immunitettiin ja vaikuttavat suoraan immuunivasteessa patogeenin tunkeutuessa elimistöön. Luonnostaan niiden tuotto tapahtuu biosynteettisissä geeniklustereissa ja keinotekoisesti niitä voidaan tuottaa kemiallisen synteessin avulla. Erityisesti kationisilla AMP:illa on havaittu olevan voimakas antibakteriaalinen vaikutus ja esimerkiksi kolistiini niminen AMP on jo kliinisesti hyväksytty bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon (MacNair ja muut 2024). Kuitenkin AMP:itä on tuhansia erilaisia, eivätkä kaikki niistä omaa antibakteriaalisia ominaisuuksia ja ne, jotka omaavat voivat olla puutteellisia tehokkuudeltaan, selektiivisyydeltä, turvallisuudelta tai farmakokinetiikan osalta. Monet AMP:t on havaittu myrkylliseksi nisäkkäiden soluille niiden epäspesifisen lyttisen membraaniaktiivisuuden vuoksi, joka johtaa nisäkässolun tuhoutumiseen. Tämän vuoksi huolellinen tutkimus nisäkässoluilla on erityisen tärkeää. Tähänastisessa kokeellisessa tutkimuksessa potentiaalisista AMP:istä on pääasiassa pyritty vähentämään tutkittavan AMP:n puutteita muokkaamalla sen proteiinirakenteen laskoksia kemialliselle reaktiolle suotuisan tilan lisäämiseksi (MacNair ja muut 2024).

Bakteriosiinien on myös havaittu olevan tehokkaita antimikrobiaalisia peptidejä (Sugrue ja muut 2024). Sugruen ja muiden tutkijain bakteriosiinejä tuotetaan bakteerien ribosomin kautta ja niiden olemassaolo on tiedostettu jo lähes vuosisadan ajan, mutta niitä on käytetty lähinnä kaupallisten elintarvikkeiden säilöntäaineina. Elintarvikkeissa bakteriosiinejä käytetään, koska niillä on havaittu olevan kyky estää ruoan pilaantumista aiheuttavien organismien kasvua. Tästä on luultavasti herännyt kiinnostus bakteriosiineihin infektion torjunnassa, mikäli löytyisi kantoja, jotka kykenisivät estämään patogeenikantojen kasvun ihmisessä. Erilaisten bakteriosiinien molekyyliarakennetta, toimintamekanismia ja vastustuskykyä on tutkittu, mutta useille edellä mainituista ominaisuuksista ei vielä ole saatu määritettyä. Bakteriosiinejä voitaisiin hyödyntää luonnollisina mikrobikilpailun vaikuttajina, tuomalla etua patogeenibakteerien kanssa kilpaileville sukulaislajeille esimerkiksi suoliston mikrobiomissa. Kuitenkin harvat bakteriosiinit ovat toistaiseksi selviytyneet edes prekliinisiin kokeisiin ja mitään niistä ei tällä hetkellä käytetä hoitomenetelmänä.

Erityisen vaikeaa antibioottien korvaaminen on Gram-negatiivisten patogeenien kohdalla, johon on esitetty ratkaisuna vasta-aineiden hyödyntämistä ((MacNair ja muut 2024).

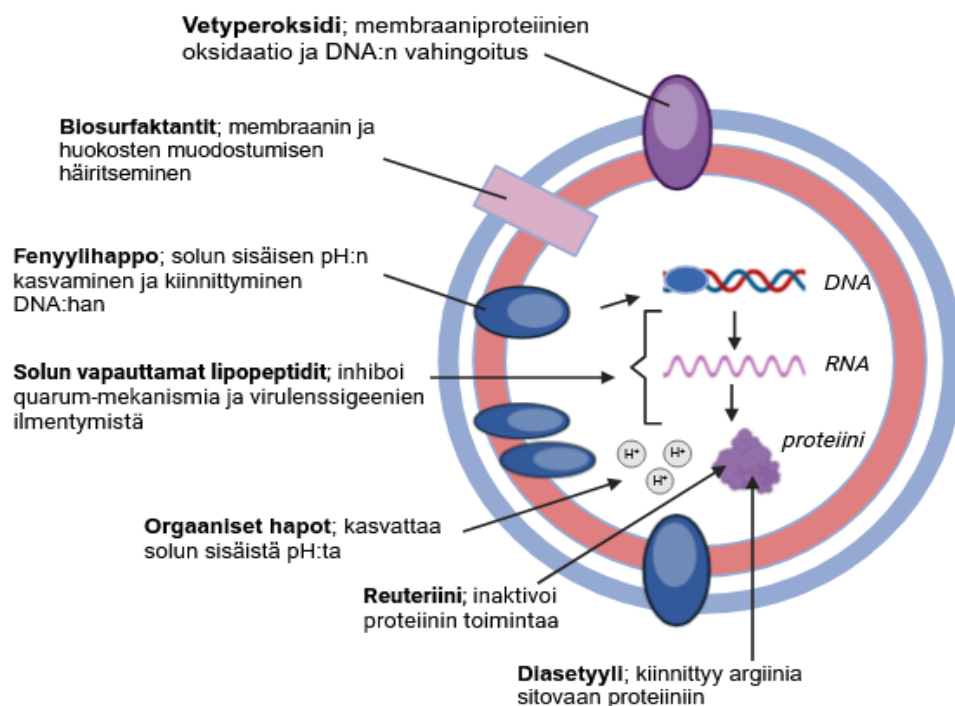
Onnistuneita kliinisiä tutkimuksia on saatu aikaan esimerkiksi vaikeita keuhkoinfektioita aiheuttavalla *P.aeruginosa* -bakteerilla. Vasta-aineiden käyttö tässä yhteydessä perustuu *P.aeruginosa*:n erittämän Psl -polysakkaridin ja TS33:n toiminnan estämiseen. TS33 mahdollistaa bakteerin tunkeutumisen isännän immuunisysteemiin, jota varten on käytetty MEDI3902 -vasta-ainetta, jonka kohteena on sekä Psl että TS33. Molempien aineiden samanaikaisen sitomisen on havaittu kasvattavan immuunipuolustuksen kykyä hävittää *P.aeruginosa* keuhkoista kliinisissä kokeissa. Vasta-aineet ovat myös usein turvallinen keino ihmisille estää ja helpottaa infektioita niiden spesifisyyden vuoksi (MacNair ja muut 2024). Tästä voidaan päätellä, että niiden tutkimukseen kannattaisi panostaa enemmän.

Esimerkiksi MacNairin ja muiden tutkimukset ovat vaikuttaneet lupaavilta myös bakteriofagien hyödyntämisessä infektioiden torjumiseen, sillä kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet potentiaalia potilaiden toipumiseen. Bakteriofagien tutkimusta on tehty jo kauan aikaa, sillä niiden eristysmenetelmä on pysynyt samana jo vuosisadan ajan. Bakteriofagit ovat spesifisiä isäntäbakteerilleen, joten eristysmenetelmässä haluttua bakteerikantaa kasvatetaan ympäristönäytteessä yön yli ja lopuksi tuhotaan bakteerit, jolloin jäljelle jäävät bakteriofagit. Eristetyt fagit karakterisoidaan haluttujen ominaisuuksien suhteen, jonka jälkeen pyritään tunnistamaan fagit, jotka kykenisivät tuhoamaan bakteerin potilasolosuhteissa. Fagiterapiaksi kutsutussa menetelmässä fageja ruiskutetaan suoraan infektion omaavan potilaan elimistöön. Fagiterapialla on saatu onnistuneita tuloksia esimerkiksi *Mycobacterium abscessus* bakteerin toimintaan liittyvän kystisen fibroosin hoidossa. Eräässä tutkimuksessa löydettiin kolme *M.abscessus* spesifistä fagia, jotka geneettisesti muokattiin siten, että niiden lyyttisestä aktiivisuudesta saatiin suurin mahdollinen, jonka jälkeen kolmen fagin sekoitusta injektoidiin potilaaseen. Tutkimuksessa ei havaittu sivuvaikutuksia potilaalla sekä havaittiin merkkejä parantumisen (MacNair ja muut 2024). Useissa tutkimuksissa ei ole havaittu sivuvaikutuksia fagien spesifisyyden vuoksi, joten tästä voitaisiin päätellä fagiterapian olevan potentiaalinen tulevaisuuden hoitomuoto. Tässä tutkielmassa keskitytään käsittelemään tarkemmin bakteriofagien, probioottien ja vasta-aineiden mahdollisuuksia tulevaisuuden hoitomuotoina.

3 Probiootit

Probiootit ovat ihmisen suolistossa luonnostaan esiintyviä mikrobeja (Bh ja Rh 2021). Tyypillisimpiä ja tunnetuimpia suolistossa esiintyviä probiootteja ovat *Lactobacillus* -kannan bakteerit, kansankielellä maitohappobakteerit. Probiootit ovat tärkeitä immuunijärjestelmän

biologisen vasteen tekijöitä. Ne auttavat ylläpitämään suoliston luonnollista mikrobitasapainoa (mikrobiflooraa) syrjäyttämällä tehokkaasti taudinaiheuttajia viemällä niiltä elintilaa luoden kolonisaatioresistenssiä patogeeneille. Patogeenit kilpailevat probioottien kanssa myös ravinnosta ja sitoutumiskohdista. Tämän lisäksi probiooteilla on myös useita muita mekanismeja patogeenien torjumiseksi. Bh ja Rh:n tutkimuksissa probioottien useiden metaboliittien tuotannolla on havaittu olevan antagonistisia vaikutuksia MDR (engl. multiple drug resistance) -patogeeneihin. Antagonistiset vaikutukset useita taudinaiheuttajia kohtaan mahdollistavat probioottien käytön ennaltaehkäisevänä sekä hillitsevänä lääkkeenä useisiin sairauksiin. Vaikutusten perusta on *Lactobacillus* -kannan kyky tuottaa valtava määrä erilaisia antimikrobisia yhdisteitä, kuten lyhytketjuisia rasvahappoja, orgaanisia happoja, vetyperoksidia, reuteriinia, etanolia, diasetyyliä ja asetaldehydiä. Lisäksi erilaisten biosurfaktanttien ja eksopolysakkaridien biosynteesi estää bakteerien biofilmien toimintaa, joka on merkittävä tekijä lääkeresistenttien patogeenien toiminnan kannalta (Bh ja Rh 2021). Biofilmin toiminnan estäminen estää esimerkiksi patogeenin virulenssigeenin ilmentymisen. Kuvassa 2 on kuvattu joidenkin *Lactobacillus* -kannan tuottamien antimikrobiaalisten yhdisteiden toimintaa kohdesolussa.



Kuva 2: Havainnollistava kuva probioottien antimikrobiaalisten aineiden toimintamekanismeista kohdesolussa

3.1 Probiotit hoitomuotona

Probiootteja ja niiden metaboliitteja on esitetty lisähoitokeinoksi kappaleessa 2.1 käsiteltyjä MRSA -superbakteereja vastaan (Bh ja Rh 2021). Suoliston luonnollisen mikrobiflooran pientymisen antibioottien ansiosta on havaittu johtavan vakaviin suolistosairauksiin sekä pahimmassa tapauksessa luonnollisen flooran häviämiseen kokonaan, jolloin patogeenit pääsevät lisääntymään vapaasti. Bh ja Rh:n mukaan tutkimuksissa probioottien on havaittu kannasta riippuen tuovan valtavia terveydellisiä hyötyjä, kuten suoliston toiminnan parantuminen, laktoosi-intoleranssin lieventyminen, immuunitoiminnan tehostuminen, gastrointestiaalisen sairauden riskin väheneminen, diabeteksen vastainen vaikutus sekä anti-inflammatorinen vaikutus. Probiootteja on jo käytetty konkreettisena mikrobibioterapiana esimerkiksi tulehduksellisen suolisto sairauden (IBD), pussitulehduksen, haavaisen paksusuolitulehduksen, Crohnin taudin sekä laktoosi-intoleranssin hoidossa. Edellä mainittujen toteutettujen hoitomuotojen lisäksi eräässä tutkimuksessa *enterococcus durans* -probioottikanta osoitti antibiofilmiaktiivisuutta MRSA:ta vastaan inhiboimalla sen A1- ja A2-autoindusioija välitteistä quorum-sensing ilmiötä, joka on merkittävä tekijä MRSA:n resistenssin muodostumisessa. Jatkotutkimusta on tehty myös *Bacillus* -kannan probiooteilla. *Bacillus* -probioottien sekä niiden lipopeptidien interventio MRSA-resistentin *S.aureus* -bakteerin kanssa on johtanut todistetusti kyseisen bakteerin dekolonisoitumiseen ihmisen suolistosta. Toisessa tutkimuksessa *Lactobacillus* -kannoista peräisin olevan fenyyylimaitohapon (PLA) on havaittu heikentävän *S.aureuksen* virulenssia sekä patogeenisyyttä. PLA todistetusti häiritsee eri virulenssitekijöiden koordinoitua ilmentymistä. Yleisesti probioottien sammutusmekanismi gram-negatiivisten lääkeresistenttien patogeeneiden ilmentymistä vastaan on hyvin todistettu.

3.2 Probiotit antibioottien korvaajana

Probioottien käytöllä on monia hyviä puolia (Bh ja Rh 2021). Niiden tehtävä on luonnostaankin suojella suoliston mikrobiflooraa, joka on uhattuna erityisesti runsaan antibioottien käytön takia. Haitallisia sivuvaikutuksia probioottien käytöllä ei ole havaittu. Niiden vaikutusmekanismia kokonaisuudessaan ei ole tunnettu vielä kauan aikaa, mutta niitä on lisätty elintarvikkeisiin jo ennen tutkimuksia edellisessä kappaleessa mainittujen ilmielviin fyysisten toimintojen parantumisen vuoksi. Probioottien ongelma on, että niitä on käytetty lähinnä sairauksien ennaltaehkäisyyn ja tukena oireiden helpottamiseen. Vaikka

tutkimuksia on tehty niiden potentiaalista dekolonisoida haitallisia patogeenejä kokonaan pois suolistosta, tällaista lääkettä ei vielä ole käytössä. Probiooteista tähänastisen tutkimuksen perusteella on eniten hyötyä sairauksia ehkäisevässä toiminnassa (Bh ja Rh 2021).

4 Vasta-aineet

Vasta-aineiden antimikrobiaalisia konjugaatteja (ACCs) on kuvailtu yhdeksi lupaavimpia ratkaisuja maailmanlaajuiseen antibioottiresistenssi ongelmaan (Yu ja muut 2023). Kiinnostus vasta-aineiden käyttöön lääkintämenetelmänä on herännyt niiden hyödyllisten ominaisuuksien vuoksi. Vasta-aineet kykenevät sitoutumaan bakteerien pintarakenteiden epitooppeihin spesifisesti ja parantamaan lääkkeiden tehoa vähentämällä antimikrobiaalisen resistenssin vaikutusta. Yu:n ja muiden mukaan ACC:t kykenevät kantamaan antimikrobiaalisia molekyyliä halutuille infektiopaikoille, mikä lisää terapeutista tehokkuutta ja vähentää antibioottien haittavaikutuksia. Spesifinen vaikutus infektiopaikalla suojaa esimerkiksi suoliston mikrobiflooraa, jota antibiootit tunnetusti tuhoavat. Yleisesti konjugoimalla lääkkeitä funktionaalisten molekyylien kanssa on havaittu olevan monipuolinen ja tehokas menetelmä lääkkeiden toimivuuden lisäämiseksi. Edellisen kahden vuosikymmenen aikana vasta-ainelääkkeiden konjugaattien (ADCs) on todistettu tutkimusten avulla olevan tehokkaita terapeuttisissa hoidoissa useisiin eri sairauksiin, erityisesti onkologian ja hematologian aloilla. Lupaavia tuloksia on saatu myös muihin infektiotautisairauksiin, kuten neurologisiin sairauksiin, reumaattiseen artriittiin ja patogeeneihin bakteeri-infektioihin (Yu ja muut 2023).

4.1 Vasta-aineet hoitomuotona

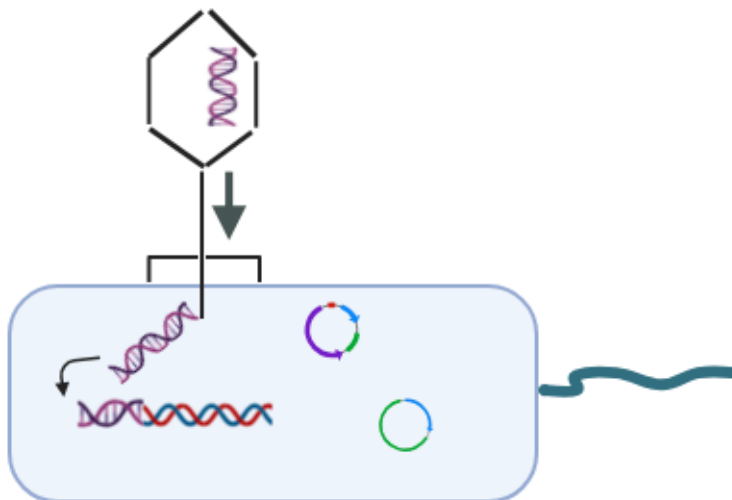
Patogeeneihin sitoutuvia spesifisiä antigeenejä on löydetty useita ja osa niistä on jo kliinisessä terapiakäytössä (Yu ja muut 2023). Vasta-aineita on löydetty esimerkiksi seuraaville patogeeneille; *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*-kannat sekä *Mycobacterium tuberculosis*. Vasta-aineiden terapeuttinen toimintamekanismi yksinkertaistettuna toimii niin, että spesifisesti patogeenisen bakteerin pintaan sitoutuvat vasta-aineet kohdistuvat pinnalla oleviin patogeenin toiminnan kannalta keskeisiin avainproteiineihin estäen proteiinia toimimasta. Kuvassa 3 on esitetty vasta-aineiden toimintamekanismi bakteerissa. Yu: ja muiden mukaan tutkimuksessa, jossa tutkittiin *P.aeruginosa* -bakteerin aiheuttamia keuhkovaurioita ja sepsistä havaittiin, että sairauden

stressiä eläimille. Lisäksi vasta-aineiden tuotto ei ole kovin kustannustehokasta, niiden säilyvyys eristyksen jälkeen on huono sekä suurien määrien tuotto vaatisi valtavasti resursseja. Ongelmiin on kuitenkin jo kehitelty ratkaisuja. El-Kafrawyn ja muiden mukaan eläinten käytön vähentämiseksi on tutkittu mahdollisuutta tuottaa IgY vasta-aineita kananmunan keltuaisessa ja kanojen immunisaatio mahdollistaisi myös suuren mittakaavan tuotannon. Lisänä IgY vasta-aineet sisältävät suuren määrän siaalihappoa, joka pidentää vasta-aineen käyttöikä. Tutkimuksessa näiden vasta-aineiden on havaittu säilyttävän aktiivisuutensa kaikkien tuotantovaiheiden läpi ja kuivatut vasta-aine erät voivat säilyttää aktiivisuutensa jopa useita vuosia. IgY -vasta-aineiden on myös todettu tehoavan useisiin viruksiin, esimerkiksi rota-, zika- ja ebolaviruksiin sekä jo aiemmin mainittuihin patogeeneisiin bakteereihin, joten sitä voitaisiin käyttää hyvin laajamuotoisena hoitokeinona. Vasta-aineita voidaan myös pitää yhtenä turvallisimmista vaihtoehtoisista terapiamuodoista koska niillä ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia ihmisille. Ne eivät sitoudu elimistön immuunijärjestelmän komplementin komponentteihin eivätkä siten aiheuta haitallisia immuunivasteita (El-Kafrawy ja muut 2023).

5 Bakteriofagit

Bakteriofagit ovat bakteereja infektioivia viruksia, joilla jokaisella on spesifinen kohdebakteeri (Hatfull ja muut 2022). Fagit omaavat useita tavanomaisille viruksille tyypillisiä ominaisuuksia. Fageilla ei esimerkiksi ole kykyä lisääntyä itsenäisesti, vaan ne tarvitsevat aina isäntäsolukseen bakteerin. Ne ovat myös pienikokoisia, noin 50-200nm ja niillä on spesifiset geenit, jotka koodaavat erittäin nopeaa lisääntymistä. Fageja on useita eri kantoja ja lajeja, jotkut fagit voivat infektoida useita eri bakteereja, jos niiden rakenteet ovat hyvin samankaltaiset. Fagin isäntäbakteeri -preferenssi ja sen laajuus ovat merkittäviä tekijöitä arvioidessa sen terapeuttista potentiaalia. Fageja esiintyy luonnostaan lähes kaikkialla ympäristössä, populaatiot ovat vanhoja ja niiden geneettinen diversiteetti on laaja. Eristettäessä fageja luonnosta, on erittäin harvinaista saada kaksi geneettisesti identtistä yksilöä. Fageja voidaan niiden pienen koon takia tarkastella käytännössä vain elektronimikroskoopilla. Hatfullin ja muiden mukaan elektronimikroskopiassa on havaittu fageilla olevan useita eri muotoja ja kokoja. Suurin osa ympäristössä esiintyvistä fageista kuuluvat kuitenkin *Caudovirales* -kantaan, joka omaa kaksijuosteisen DNA:n (dsDNA) sekä hännän. Fagit voidaan jakaa kolmeen morfotyyppiin häntätyyppien mukaan; pitkät supistumattomat hännät (*siphoviridae*), supistuvat hännät (*myoviridae*) sekä lyhyet jäykät hännät (*poroviridae*). Fagin niin kutsutussa päässä sijaitsee dsDNA ja hännän kärjessä

reseptorin tunnistustoiminnot. Alla olevassa kuvassa 4 on demonstroitu bakteriofagin infektoinnin mekanismi, jossa bakteriofagi siirtää häntänsä kautta virus-DNA:n osaksi bakteriofagin perimää.



Kuva 4: Yksinkertaistettu kuva dsDNA-bakteriofagista infektoimassa bakteeria.

5.1 Bakteriofagit hoitomuotona

Bakteriofagien terapeuttista käyttöä on harkittu jo kauan ja onnistuneita tutkimuksia on saatu paljon (Hatfull ja muut 2022). Fageja on tutkittu jo lähes sata vuotta, mutta kiinnostus ehti hiipua antibioottien aikakauden alkaessa. Kiinnostus fagiterapiaan on herännyt uudestaan antibioottiresistenssikriisin edetessä. Kliinisissä kokeissa on hyödynnetty pääasiassa kahta lähestymistapaa. Ensimmäinen on tarkoitettu elämää uhkaavien infektioiden hoitoon, joihin perinteiset menetöt eivät tehoa. Kokeissa tutkittiin infektion aiheuttavaa bakteeria tai bakteerikantaa ja niille spesifisiä fageja *in vitro* olosuhteissa. Fagit tappoivat bakteerit tehokkaasti ja voidaan olettaa, että laboratoriokokeet voitaisiin toistaa onnistuneesti myös potilaalla. Hankalaa tutkimuksessa ja etenkin sen hyödyntämisessä jatkossa on kuitenkin spesifisten fagikantojen seulonta, koska bakteerien isolaatit voivat vaihdella merkittävästi, jolloin vain harvoin voidaan täydellisesti ennustaa yhden tai useamman fagin infektoivan kyseisen bakteerin ilman ennakkotestausta.

Ensimmäistä metodia on testattu potilailla FDA:n (US Food and Drug Administration) ”Emergency Investigational New Drug” (eIND) tutkimusohjelmassa vuosina 2017-2019

(Hatfull ja muut 2022). Jokaisessa kolmessa potilastapauksessa perinteinen antimikrobiaalinen terapia oli epäonnistunut ja kohdennettu fagiterapia yhdistettynä poikkeuksellisesti antibiootteihin johti onnistuneisiin klinisiin tuloksiin. Yhdistelmäterapialla saatiin näissä tapauksissa onnistuneita tuloksia, koska taudinaiheuttajia oli useita, joista vain osa oli antibioottiresistenttejä. Tämän tutkimuksen jälkeen fagihoidot ovat lisääntyneet Yhdysvalloissa ja vaikka kaikki tapaukset eivät ole johtaneet onnistuneisiin tuloksiin, ne ovat luoneet pohjan tulevaisuuden tutkimukselle ensimmäisten tunnettujen kliinisten kokeiden ansiosta.

Toinen menetelmä on satunnaistettu kliininen tutkimus, jonka avulla saadaan tietoa fagien turvallisuudesta, tehosta, annostuksesta, hoito-ohjelmasta ja muista klinisistä parametreista (Hatfull ja muut 2022). Näitä tutkimuksia on tehty melko vähän, mutta niiden vähäisetkin tulokset ovat tärkeitä fagien jatkotutkimuksen kannalta. Tämän menetelmän haasteena on koota fagisekoitus, joka olisi tehokas useille kohdepatogeenin klinisille isolaateille (Hatfull ja muut 2022).

5.2 Fagiterapia vaihtoehtona antibiooteille

Harkitessa bakteriofageja vaihtoehtoisena terapiamuotona, on useita seikkoja, joita täytyy ottaa huomioon (Hatfull ja muut 2022). On löydettävä täydellisen spesifisiä fageja, jotka todistetusti toimivat tehokkaasti *in vitro* olosuhteissa. Toinen tärkeä huomioitava asia on, että fagien tulee kyetä lisääntymään helposti ja tehokkaasti parhaan mahdollisen hoitovasteen saamiseksi. Niiden täytyy myös olla stabiileja useissa eri konsentraatioissa, jotta niitä voidaan säilyttää esimerkiksi jääkaapissa hoitoa odottaessa. Fagien käsittely tulee tapahtua steriileissä olosuhteissa, jossa ei ole endotoksiineja tai pysty tapahtumaan muuta haitallista kontaminaatiota. Niiden genomit eivät voi sisältää geenejä, joiden voidaan olettaa tai tiedetään tuottavan ihmiselle myrkyllisiä yhdisteitä. Hatfullin ja muiden mukaan jotkin näistä ominaisuuksista voidaan testata täysin *in silico*, mutta osa vaatii konkreettista käytännön tutkimusta ominaisuuksien vahvistamiseksi. Täytyy myös huomioida, että fagit eivät välttämättä käyttäydy samalla tavalla potilaassa kuin *in vitro*. Tiedetään että jotkin bakteerit pystyvät muodostamaan biofilmejä, elämään hypoksisessa tai intrasellulaarisessa ympäristössä, joissa fagit toimivat huonosti. Yhteenvetona, jatkotutkimukset ovat tarpeen sen suhteen, mitä välissä tapahtuu, kun fagit viedään *in vitro* olosuhteista potilaaseen ja millaiset tekijät johtavat huonoihin tai onnistuneisiin tuloksiin.

6 Yhteenveto

Lopputuloksena probiooteilla, vasta-aineilla sekä bakteriofageilla on potentiaalia pitkäaikaissairauksien tai infektioiden hoitoon. Probiootit ja bakteriofagit ovat näistä menetelmistä pisimmälle edenneitä tutkimuksen kannalta, sillä niillä on jo tehty konkreettisia kokeita ihmisillä (Hatfull ja muut 2022, Bh ja Rh 2021)). Toisaalta myös näissä menetelmissä on paljon ratkaistavia ongelmia, bakteriofagien osalta niiden kapea-alaisuus ja tuotannon vaatavuus, probiooteilla laaja lajiston diversiteetti sekä spesifisyyden puute (Bh ja Rh 2021). Myös vasta-aineita voidaan pitää potentiaalisena vaihtoehtona niiden spesifisyyden vuoksi ja niiden tutkimusta on edistetty ratkaisemalla niiden tuotanto-, eettisyys-, ja säilyvyysongelmia (El-Kafrawy ja muut 2023).

Lähteet:

Bh, N. & Rh, M. (2021) Antibiotic Resistance Crisis: An Update on Antagonistic Interactions between Probiotics and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Curr Microbiol* 78.

El-Kafrawy, S. A., Abbas, A. T., Oelkrug, C., Tahoon, M., Ezzat, S., Zumla, A. & Azhar, E. I. (2023) IgY antibodies: The promising potential to overcome antibiotic resistance. *Front Immunol* 14:1065353.

Hatfull, G. F., Dedrick, R. M. & Schooley, R. T. (2022) Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections. *Annu Rev Med* 73:197–211.

Huemer, M., Mairpady Shambat, S., Brugger, S. D. & Zinkernagel, A. S. (2020) Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep* 21:e51034.

MacNair, C. R., Rutherford, S. T. & Tan, M.-W. (2024) Alternative therapeutic strategies to treat antibiotic-resistant pathogens. *Nat Rev Microbiol* 22:262–275.

Martinez, J. L. (2014) General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol* 11:33–39.

Sugrue, I., Ross, R. P. & Hill, C. (2024) Bacteriocin diversity, function, discovery and application as antimicrobials. *Nat Rev Microbiol* 22:556–571.

Yu, L., Shang, Z., Jin, Q., Chan, S. Y., Hong, W., Li, N. & Li, P. (2023) Antibody-Antimicrobial Conjugates for Combating Antibiotic Resistance. *Adv Healthc Mater* 12:e2202207.