



***Mycobacterium marinum* causes a latent infection that can be reactivated by gamma irradiation in adult zebrafish**

Mataleena Parikka¹, Milka Vuoksio¹, Sanna-Kaisa Harjula¹, Nicholas Halfpenny¹, Kaisa Oksanen¹, Marika Lahtinen¹, Elina Pajula¹, Antti Iivanainen², Marko Pesu^{1,3}, Mika Rämetsä^{1,4}

PLoS Pathogens, julkaistu verkossa 27.9.2012

Seeprakaloista uutta puhtia tuberkuloositutkimukseen

Aikuiset seeprakalat vaikuttavat lupaavalta uudelta tutkimusmallilta monimutkaisen ja hitaasti kehittyvän mykobakteeri-infektion tutkimiseen.

Tuberkuloosi on yksi maailman merkittävimmistä terveyshaasteista. Maailman väestöstä jopa joka kolmannen arvellaan olevan infektoitunut tuberkuloosia aiheuttavalla *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerilla. Vuosittain noin kaksi miljoonaa ihmistä kuolee tähän tautiin.

Yksi tärkeimmistä syistä tuberkuloosin vastaisen taistelun epäonnistumiseen on ollut hyvän eläinmallin puuttuminen. *Mycobacterium tuberculosis* infektoi luonnollisesti ainoastaan kädellisiä: infektoituminen tapahtuu aerosolin välityksellä yhdestä infektoituneesta keuhkosta toiseen. Tuberkuloosille on tyypillistä infektion hidas kehittyminen. Tartunnan jälkeen seuraa usein vuosikymmenien oireeton latenssvaihe, jolloin suuri osa bakteereista on aineenvaihdunnallisesti inaktiivisia, lepotilassa olevia (dormant). Tunnetusta (HIV-infektio, TNF-salpaus) tai tuntemattomasta syystä johtuvan immuunipuutoksen seurauksena tauti aktivoituu subkliinisen vaiheen jälkeen ja johtaa noin joka kymmenennessä infektiossa kuolemaan. Tähän asti mykobakteeri-infektion latenssvaiheen, lepotilan tai reaktivaation tutkimiseen ei ole ollut käytössä hyvää eläinmallia.

Tässä tutkimuksessa osoitettiin, että *Mycobacterium marinum* -infektio aiheuttaa tuberkuloosia muistuttavan taudinkuvan aikuisilla

seeprakaloilla. Vatsaontelon sisäinen infektio pienellä bakteerimäärällä johti tuberkuloosille tyypillisten granuloomien syntyyn muutamassa kohde-elimessä. Samoin kuin ihmisen tuberkuloosissa, seeprakalojen immuunijärjestelmä kykeni rajaamaan infektion ja kontrolloimaan bakteerimäärää mutta ei hävittämään bakteereita. Kehittyi taudin subkliininen vaihe, jossa suuri osa mykobakteereista vaipui aineenvaihdunnallisesti rauhalliseen lepotilaan. Tästä latenssvaiheesta lepotilassa olevat bakteerit pystyttiin havahduttamaan aiheuttamalla kaloille tilapäinen immuunipuutos säteilytyksen avulla. Tällöin tauti reaktivoitui nopeasti, mikä johti mykobakteereiden hallitsemattomaan jakautumiseen ja kalojen kuolemaan.

Koska seeprakaloja on voidaan käyttää laajamittaiseen seulontaan, antaa tutkimusmalli mahdollisuuden selvittää geneettisin keinoin sekä isäntään että bakteeriin liittyvät tekijät, jotka vaikuttavat mykobakteeri-infektion latenssvaiheeseen, lepotilaan ja reaktivaatioon. Lisäksi tutkimusmalli sopii sen selvittämiseen, miten lääkeaineet tehoavat lepotilassa oleviin bakteereihin in vivo -olosuhteissa. Mallia voidaan hyödyntää myös tuberkuloosirokotteen kehittämisessä. ■

¹Lääketieteellisen bioteknologian instituutti, ja BioMediTech, Tampereen yliopisto; ²Eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ³Fimlab Laboratoriot Oy; ⁴Lastenkliniikka, Tampereen yliopistollinen sairaala

