

Uudet tuberkuloosirokotteet

Tuberkuloosi on merkittävä ongelma erityisesti kehitysmaissa: joka toinen sekunti sairastuu ja joka 15. sekunti kuolee joku tuberkuloosiin. Nykyisin käytössä oleva, lähes sata vuotta vanha BCG-rokote ei oleellisesti vaikuta epidemian kulkuun eikä pysty torjumaan keuhkotuberkuloosia, ja sen käyttö HIV-infektion saaneilla on ongelmallista. Tutkijat ja rokotteen valmistajat ovat uutta rokotetta kehittäessään siirtymässä yritykseen ja erehdykseen pohjautuvasta erillisten ideoiden kehittelystä järjestelmälliseen, molekyylibiologian keinoja monipuolisesti käyttävään teolliseen tuotekehitykseen. Uusillakaan tavoilla rokote ei kuitenkaan valmistu vielä vuosiin. Pullonkaulana kehitystyössä ei ole motivaation, yrityksen eikä edes voimavarojen puute vaan riittämätön tietomme suojaavan immunitetin luonteesta ja suojan synnyttämiseen tarvittavista tavoista tarjoilla oikeita antigeenejä.

Suomalaisten lasten rokotusohjelmaa muutettiin syyskuun alussa 2006 merkittävästi: vuosikymmenien ajan kaikille annettu BCG-rokotus (*Bacillus Calmette-Guérin*) kohdennetaan nykyisin vain niihin vastasyntyneisiin, joilla on merkittävä riski sairastua tuberkuloosiin (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma 2006). Tähän on johtanut kaksi tekijää, tuberkuloosin dramaattinen väheneminen Suomessa ja rokotukseen liittyneiden haittavaikutusten lisääntyminen. Tuberkuloosiin sairastuneet ovat enimmäkseen ikäihmisiä, taudin ilmaantuvuus on puolittunut viimeisten kymmenen vuoden aikana ja lasten tuberkuloosi on lähes hävinnyt. Kun rokotteen aiheuttamien haittojen esiintyvyys kasvoi vuonna 2002 tehdyn valmistevaihdon jälkeen, rokotusten hyötyjen ja haittojen suhde muuttui niin merkittävästi, että sosiaali- ja terveysministeriö teki päätöksen rokotusohjelman muuttamisesta.

Maailmanlaajuisesti tuberkuloosi on kuitenkin edelleen jättiongelma, joka WHO:n mukaan on ponnistuksista huolimatta vain pahenemassa (Corbett ym. 2003, Frieden ym. 2003, WHO

2006). Uusien tartuntojen määrä on noin 9 miljoonaa ja tautiin kuolee 1,7 miljoonaa ihmistä vuodessa (Frieden ym. 2003, Young ja Dye 2006). Kolmannes maailman väestöstä on infektoitunut ja kantaa *Mycobacterium tuberculosis* -bakteeria elimistössään. Kehitysmaissa on leviämässä lääkille erittäin resistentti ja suuren osan infektoimistaan potilaista tappava uusi tuberkuloosin muoto XDR (extensively drug resistant) (Gandhi ym. 2006).

Tuberkuloosibakteeri on evoluutionsa aikana sopeutunut hyvin ihmissolun sisällä vallitseviin vaihteleviin olosuhteisiin. Hiljan on osoitettu, että BCG-rokotteen ja lääkehoitojen paineen alla kehittyvät kantoja, jotka ovat lääkeresistenttejä ja myös pystyvät vaimentamaan luontaista immuunivastettamme (Glynn ym. 2002). Viljanen (2004) totesi pari vuotta sitten tässä lehdessä: »Hidas ja paksunahkainen tuberkuloosibakteeri on perimänsä perusteella todellinen tuhattaituri. Aika näyttää, löytyykö vanhan vainoojamme perimästä jokin heikko kohta, johon iskemällä se saadaan lopullisesti nujerrettua. Epäilenpä, ettei löydy.»

Toivottomuuteen ei kuitenkaan ole syytä. Uusien rokotteiden kehittämiseen tähtäävä tutkimus on nyt vilkkaampaa kuin koskaan, ja voimavaroja ohjataan pitkän empimisen jälkeen merkittävästi myös tuberkuloosin torjuntaan (von Reyn ja Vuola 2002, Kaufmann ja McMichael 2005, Skeiky ja Sadoff 2006, Young ja Dye 2006).

Nykyinen rokote

Nykyinen, eläviä heikennettyjä bakteereita sisältävä BCG-rokote on maailman eniten käytetty rokote. Se on riittävän halpa kehitysmaissakin yleisesti käytettäväksi, ja sen käytölle on WHO:n vahva tuki. Tähän mennessä sillä on rokotettu noin kolme miljardia lasta. Rokote kehitettiin viime vuosisadan alussa kasvattamalla naudan tuberkuloosibakteeria 13 vuotta muutaman viikon välein vaihdetuissa viljelmissä. Se otettiin käyttöön Ranskassa vuonna 1921, ja kolme vuotta myöhemmin sitä alettiin jakaa eri laboratorioihin. Tuotantomenetelmät ja laadunvalvonta olivat vuosisadan alkupuolen vaatimusten mukaiset, eikä rokotekannan muuntumista ole pystytty estämään. Tämän seurauksena maailmassa on nykyisin BCG-rokotteesta 13 eri pääkantaa ja niissä lukematon määrä rokotebakteerin variaatioita (Behr 2002). Eri valmistajien rokotteet voidaan erottaa toisistaan geneettisillä, mikrobiologisilla ja biokemiallisilla analyyseillä. BCG-tuotteiden standardointi ja laadunvalvonta ovat rokotekannan muuntelun vuoksi kiviä lääkevalvontaviranomaisten ja rokotteiden valmistajien kengässä.

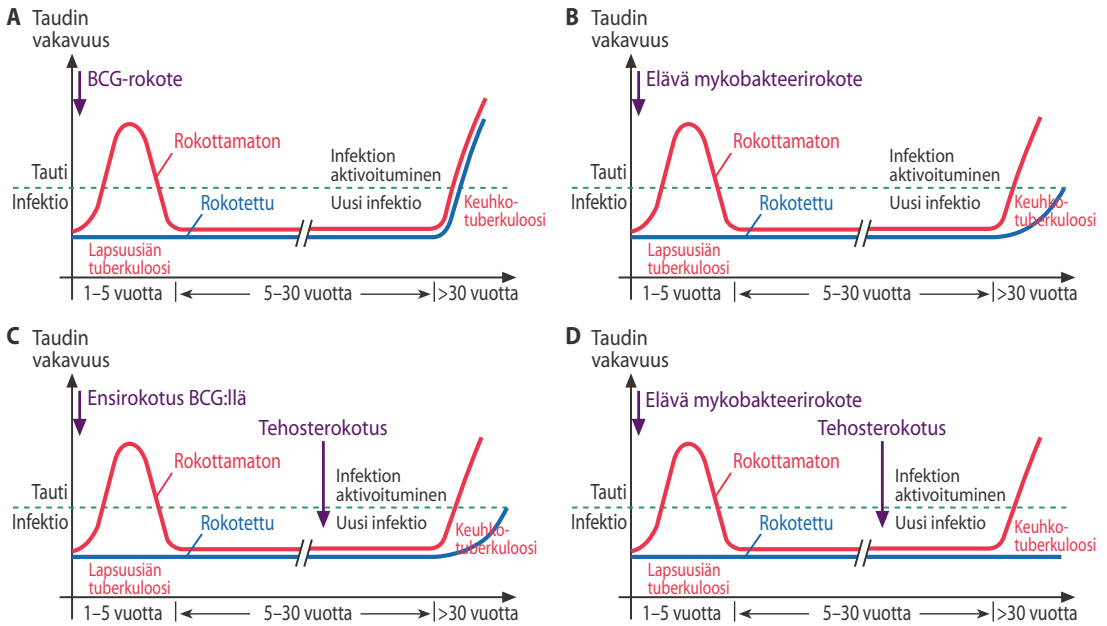
BCG-rokotteessa arvioidaan olevan noin 4000 eri antigeenia, jotka saatetaan elimistöön immunologista järjestelmää tehokkaasti stimuloivalla tavalla: elävän mikrobin kuljettamana. Vaikka BCG-rokotteesta puuttuukin 120 tuberkuloosibakteerin geeniä, nämä bakteerit ovat kuitenkin niin lähisukulaisia, että tuberkuloosilta suojaavan immunitetin syntyminen ei ole ihme. Hiljan tehdyssä meta-analyysissä BCG-rokotteen suojaatehoksi varhaislapsuuden vakavimpia tuberkuloosimuotoja vastaan laskettiin 52–74 % (Colditz ym. 1995). Teho keuhkotuberkuloosia vastaan on vähäisempi, kliinisten tutkimusten tulokset vaihtelevat välillä 0–80 % (Colditz ym. 1994, Fine 1995). Arvioidaan, että

vuosittain annetut 100 miljoonaa BCG-rokoteannosta estävät 30 000 tuberkuloosimeningiitin ja 11 000 yleistyneen miliaarituberkuloosin tapausta (Young ja Dye 2006). Rokotteen antama suoja saattaa osittaisena kestää pitkään, jopa kymmeniä vuosia (Aronson ym. 2004).

BCG:llä on kuitenkin useita heikkouksia. Se aiheuttaa runsaasti lieviä mutta pitkäkestoisia rokotusreaktioita. Varteenotettavampia ovat kuitenkin vakavat haitat: pitkäkestoiset imusolmuketulehdukset, luutulehdukset ja yleistyneet infektiot. Toiseksi merkittäväksi haasteeksi on muodostunut rokotteen käyttö immuunipuutteisilla, ennen muuta AIDS-potilailla. Suurin paine uuden rokotteen kehittämiseen tulee kuitenkin siitä, että BCG-rokote ei kykene ehkäisemään riittävästi aikuisiän tuberkuloosia eikä vaikuttamaan maailmanlaajuisen tuberkuloosiepidemiaan.

Uudet tutkimustulokset ja teknologiat käyttöön

Rokotteita kehitettäessä antigeenien etsimiseen on viime aikoihin asti käytetty totunnaisia immunologisia ja biokemiallisia menetelmiä. Viime vuosina on kuitenkin alettu hyödyntää moderneja biotekniikan menetelmiä. Tuberkuloosibakteerin genomi on kartoitettu, ja proteomiikan, transkriptomiikan, epitooppien tietokonehallinnuksen ja ehdokasmolekyylien massaseulonnan avulla tunnistetaan ja rakennetaan uusia rokoteantigeeneja: fuusioproteiineja, T-soluepitooppi- ketjuja, glykolipidejä ja DNA-rokote-ehdokkaita (Mollenkopf ym. 2004b ja 2006, Andersen ja Doherty 2005, Kaufmann ja McMichael 2005, Rachman ym. 2006). Toisaalta kehitetään uusia adjuvantteja Th-1-vasteen voimistamiseksi ja soluvälitteisen immunitetin herättämiseksi (Andersen ja Doherty 2005, Kaufmann 2005) sekä selvitetään nenään annettavan rokotteen immunogeenisuutta (Goonetilleke ym. 2003). Erityisen lupaavalta näyttävät tulokset, joita on saatu antamalla eri tavoilla samaa antigeenia peräkkäisinä annoksina (ns. prime-boost-tekniikka) (McShane ja Hill 2005). Tuberkuloosin ehkäisyssä sadoille miljoonille ihmisille jo annettu BCG-rokote voi toimia tällaisen rokotussarjan ensiannoksena (McShane ym. 2005).



KUVA. Luonnollisen tuberkuloositaudin synty ja BCG-rokotuksen antama suoja (A) sekä parannetun primaarirokotuksen (B), tehostero-
 kotuksen (C) ja niiden yhdistelmän (D) tuoma lisäsuoja. Kuvat havainnollistavat rokotteisiin liittyviä odotuksia eivätkä perustu
 näyttöön. Muokattu Kaufmannin (2005) artikkelissa esitetyn pohjalta.

Tieteen edistymisen ja teknisen kehityksen antamista lupauksista huolimatta tietämyksessämme on vielä isoja aukkoja, jotka estävät uuden rokotteen nopean kehittämisen ja tuotannon. Perusongelmana on tuberkuloosin patogeenin riittämätön tuntemus, minkä vuoksi rokotekehitys perustuu edelleen suureksi osaksi yrityksen ja erehdyksen kautta oppimiseen. M. tuberculosis on sopeutunut selviämään ihmiselimestössä erittäin hyvin ja pystyy muuntamaan immuunivastetta (Doherty ja Andersen 2002, Glynn ym. 2002). Vaikka pystymme nykyisin valitsemaan lupaavia rokoteantigeneja sirutekniikoita käyttäen, bakteerin tuottamien potentiaalisten antigeenien kirjo taudinkulun eri vaiheissa on nykykeinoillakin vaikeasti hallittavissa (Rachman ym. 2006). Toinen suuri haaste suunnitelmallisen rokotekehityksen tiellä on tietämättömyytemme siitä, miten immuunipuolustuksen eri osat toimivat tuberkuloosin torjumiseksi ja min-
 kä toiminnan ohjaamisella suojaa voitaisiin tehokkaimmin rakentaa. Vasta-aineilla on useimpien tutkijoiden mielestä vähäinen rooli, mutta soluvasteen eri komponenttien keskinäinen tär-

keysjärjestys on edelleen osin avoin. Tiedetään, että gammainterferonia erittävien CD4-solujen toiminta on hyvin tärkeä, mutta sen lisäksi tarvitaan myös CD8-, CD1- ja $\gamma\delta$ -T-soluja erityisesti muiden kuin proteiiniantigeenien tunnistamisessa.

Kliinisten tutkimusten mahdollistamiseksi tarvitaan lisäksi välttämättä tietoa siitä, mitä laboratorioparametreja voidaan käyttää mittaamaan ja ennustamaan rokotteen antamaa suojaa. Vain täten tutkimukset voidaan mitoittaa käytännössä toteuttamiskelpoisiksi ja niiden kesto rajata siedettäväksi. Suojan arviointiin on ehdotettu gammainterferonin, eri T-solutyypin tai niiden kypsymistä mittaavien sytokiiniin seuranta. Todennäköisesti tarvitaan useiden mittareiden yhdistämistä riittävän tiedon saamiseksi.

Uudet tuberkuloosirokotteet

Parempaa tuberkuloosisuojaa tavoiteltaessa pyritään kehittämään joko BCG:n korvaava tehokkaampi primaarirokote tai sen lisäksi annettava tehosterokote (kuva). Kehitteillä olevia

ehdokkaita uusiksi primaarirokotteeksi ovat geneettisesti muunneltu BCG-rokote, johon on saatettu immuniteettia parantavia ominaisuuksia, ja geeniteknikan keinoin heikennetty *M. tuberculosis*, joka ei enää pystyisi aiheuttamaan tautia edes immuunipuutteiselle rokotetulle. Tehosterokotukseen voidaan käyttää inaktivoitua ympäristömykobakteeria, proteiiniantigeenia, sopivaa DNA-rokotetta tai virusvektorin ihmiselimistöön kuljettamaa antigeenia. Haasteet eri rokotetyyppien kehittämisessä ovat merkittävästi erilaiset (taulukko).

Yksinkertaisin uusista rokotteista on inaktivoitu *M. vaccae* -rokote (von Reyn ja Vuola 2002). Se perustuu 1930-luvulla tehtyihin tutkimuksiin. Kymmeniätuhansia rokotettuja käsitävissä kokeissa osoitettiin tapettujen ympäristömykobakteerien synnyttävän osittaisen suojan tuberkuloosia vastaan. Uusi rokote on tähänastisissa kliinisissä tutkimuksissa osoittautunut turvalliseksi, ja viiden annoksen sarjana se indusoi tutkijoiden toivoman soluvasteen rokotetuissa (Waddell ym. 2000, Vuola ym. 2003). Tutkimus tämän rokotteen tehosta on käynnissä Tansaniassa.

BCG-rokotteen immunogeenisuuden parantamiseen perustuvia uusia rokotteita on kehityksen alkuvaiheessa useita (Horwitz ja Harth 2003, Pym ym. 2003, Grode ym. 2005). Näissä BCG:hen on lisätty tuberkuloosibakteerin immunogeenisiä antigeeneja ja sen selviytymiskykyä solun sisällä on parannettu. Rokote-ehdokkaat ovat antaneet lupaavia tuloksia hiirillä ja marsuilla tehdyissä suojatehotutkimuksissa ja ovat ensimmäisissä kliinisissä tutkimuksissa osoittautuneet ihmisille turallisiksi.

Vaihtoehtoinen tapa valmistaa elävä mykobakteerirokote on poistaa *M. tuberculosis* -bakteerista geneettisesti sellaisia ominaisuuksia, jotka ovat välttämättömiä sen kyvyllä aiheuttaa tauti. Laaja kansainvälinen konsensuskokous laati kriteerit kliiniseen vaiheeseen siirtymiselle. Rokotemikrobista täytyy mm. poistaa tai tuhota kaksi toisistaan riippumatonta virulenssigeeniä ja osoittaa sen turvallisuus immuunipuutteisilla eläimillä (Kamath ym. 2005). Kaksi rokote-ehdokasta on jo pitkällä prekliinisissä tutkimuksissa (Hingley-Wilson ym. 2003, Martin ym. 2006).

Kymmeniä proteiiniantigeeneja on jo tutkittu mahdollisina uusina tuberkuloosirokotteina. Näyttää siltä, että yksittäiset yksinkertaiset proteiinit eivät riitä synnyttämään riittävä suojaa. Sen sijaan sopivat proteiinien yhdistelmät – joko yhteen liitettynä tai yhdessä annettuina – vaikuttavat lupaavammilta. Kliinisiin tutkimuksiin asti ovat edenneet Mtb72f (Brandt ym. 2004), Ag85B-ESAT6 ja Ag85B-TB10.4 (Olsen ym. 2004, Dietrich ym. 2005, Langermans ym. 2005) sekä MTB41 (Skeiky ym. 2005). Ruotsalainen ryhmä kehittää tuberkuloosibakteerista eristettyyn oligosakkaridiin perustuvaa proteiinikonjugaattirokotetta (Hamasur ym. 2003). Kaikkien näiden antigeenien immunogeenisuuden parantamiseksi on jouduttu käyttämään uusia adjuvantteja, joiden omakin tuotekehitys on vielä osittain kesken.

Vaikka tähänastiset tutkimukset DNA-rokotteiden käytöstä ihmisillä ovat poikkeuksetta tuottaneet pettymyksen, optimisteja riittää tuberkuloosintutkijoidenkin joukossa. Rv3407-rokote on kehitetty laajan proteomiikka- ja mallinnustutkimuksen tulosten perusteella, ja se on osoittautunut hyvin immunogeeniseksi BCG-rokotteen saaneilla hiirillä (Mollenkopf ym. 2004a).

Parhaat immuunivasteet kliinisissä tutkimuksissa on tähän mennessä saatu käytettäessä elävää mikrobia tuberkuloosiantigeenin kuljettamiseen rokotettavan elimistöön. Pisimmälle on kehitetty muunneltuun vaccinia-virukseen (MVA) perustuva rokote, johon on geneettisesti liitetty tuberkuloosibakteerin erittämä proteiini Ag85A. Rokote on turvallinen, ja toivottu immuunivaste on merkittävästi vahvempi kuin BCG-rokotuksen jälkeen (McShane ym. 2004, 2005).

Rokotekehityksen näkymät

Uutta tuberkuloosirokotetta kehitettäessä rima on korkealla. Luonnollinen immuniteetti antaa suojan kliinistä tautia vastaan jopa yhdeksälle kymmenestä tartunnan saaneesta. Tämän lisäksi BCG stimuloi immuniteettia hyvin monipuolisesti ja sen antama suoja on varsin hyvä. On siltä olettava, että BCG:n tarjoamaa suojaa voitaisiin helposti saada parannetuksi.

Uuden rokotteen pitäisi toimia mieluusti no-

TAULUKKO. Kehitteillä olevien tuberkuloosirokotetyyppien edut ja ongelmat.

Rokote	Käyttöalue	Edut	Ongelmat
Elävät mykobakteerit (paran-nettu BCG tai heikennetty	Primaarirokotus	Nojaa BCG:n antamaan koke-mukseen Suhteellisen helppoja tuottaa Toimii adjuvanttina muille rokotteille	Tuotanto ja laadunvarmistus haas-teellista Turvallisuuden varmistus vaikeata Turvallisuuden tulee olla ainakin BCG:n veroinen Tehon pitää olla parempi kuin BCG:llä
Inaktivoitunut mykobakteerit, proteiinirokotteet ja kon-jugaatit	Tehosterokotus	BCG-rokotukset toimivat hyvänä perustana immunitetille Stabiiliteetti yleensä hyvä Voidaan yhdistää muihin rokotteisiin	Tarvitaan tehokkaita adjuvantteja Turvallisuuden varmistus sekä immu-nipuutteisille että mykobakteereil-le altistuneilla
DNA-rokotteet ja elävät	Tehosterokotus	BCG-rokotukset toimivat hyvänä perus-Tehosterokotteena tehokkaita soluvälitteisen immunitetin synnyttäjiä	Turvallisuuden varmistus sekä immu-nipuutteisilla että mykobakteereille altistuneilla DNA-rokotteet heikosti immunogee-nisia ihmisillä Vektorin toistuva käyttö voi heiken-tää immunitettia

peammin kuin BCG-rokote ja kyetä ehkäisemään tuberkuloosibakteerin pääsy elimistöön. Taudilta suojaamiseksi rokotteen pitäisi lisäksi pystyä tuhoamaan elimistössä odottavat uinuvat tuberkuloosibakteerit ja ehkäisemään niiden uudelleen aktivoituminen. Toisaalta rokotekehittelyllä pyritään saamaan aikaan BCG:tä turvallisempi rokote, jota voitaisiin huoletta antaa myös immuunipuutteisille ja erityisesti HIV-infektion saaneille.

Haasteet ovat siten vielä melkoiset. Edellä kuvattujen ongelmien lisäksi yksi kipeimmistä on suojan ennakointi laboratoriomittausten perusteella. Immuunivasteet vaihtelevat antigeenien, antotavan ja käytetyn eläinmallin välillä, eikä rokote-ehdokkaiden suora vertailu ole tutkimustulosten pohjalta mahdollista (Doherty ym. 2004, Skeiky ym. 2004). Hiirillä, marsuilla ja apinoilla tehtävät eläinkokeet eivät anna suoraan ihmiseen sovellettavaa tietoa (Williams ym. 2005, Orme 2006).

Erityisenä haasteena on kliinisten tutkimusten suunnittelu. On päätettävä, miten aiempi BCG-rokotus, latentti tuberkuloosi-infektio tai HIV-infektio otetaan huomioon kliinisen kehityksen eri vaiheissa ja tehotutkimuksessa. On varmistettava, että rokote on turvallinen kaikissa rokotettavissa ryhmissä eikä esimerkiksi aiheuta

latentin infektion pahenemista. Rokotteen tehoa osoitettaessa täytyy varautua vähintään useita vuosia kestäviin ja kymmeniätuhansia koehenkilöitä käsittäviin tutkimuksiin. Jos selvitetään uuden primaarirokotuksiin tarkoitetun elävän mykobakteerirokotteen tehoa, sitä on annettava varhaislapsuudessa BCG-rokotteen sijasta ja suojateho osoitettava vaikeiden tuberkuloosimuotojen vähenemisen perusteella vuosien seurannan jälkeen. Aikuisten keuhkotuberkuloosin ehkäisyn osoittamiseen tarvitaan periaatteessa jopa kymmenien vuosien seuranta-aikoja. Tutkijoilta ja lääkevalvontaviranomaisilta kysytään joustavuutta ja innovatiivisuutta ratkaisujen löytämiseksi, jotta tutkimussuunnitelmat saadaan käytännössä toteuttamiskelpoisiksi.

Monet uusista rokotteista ovat varsin monimutkaisia ja osa edellyttää geneettisesti muunneltujen mikrobin käyttöä joko antigeenin valmistukseen tai sen kuljettamiseen. Kuten edellä on kuvattu, rokotteen tieteellinen suunnittelu ja tuotekehitys ovat jo melkoisia haasteita. Sen lisäksi myös uusien rokotteiden teolliseen tuotantoon ja lääkevalvontaviranomaisten edellyttämään laadunvalvontaan liittyy ongelmia, joita ei vielä ole pystytty ratkaisemaan.

Tehoa rokotekehittelyyn kansainvälisestä yhteistyöstä

Tutkijoiden innovaatiot eivät yksin riitä uusien rokotteiden synnyttämiseen, vaan tarvitaan tuotekehittelyn osaamista ja teollisten tuotantomenetelmien hallintaa. Viime vuosina akateemisten tutkimusryhmien ja rokotteiden tuottajien välistä yhteistyötä on ryhdytty määrätietoisesti kehittämään. Yksi EU:n suurimmista tutkimusohjelmista, jo viidennen puiteohjelman aikana alkanut ja kuudennessa puiteohjelmassa laajentunut TBVAC tähtää uusien tuberkuloosirokotteiden kehittämiseen. Ohjelmaan osallistuu nykyään 29 eurooppalaista ja neljä afrikkalaista tutkimuskeskusta. Vastaava yhdysvaltalainen liittouma on AERAS. Näissä kummassakin yhtenä päätavoitteena on saattaa tutkijoiden käyttöön yritysten osaaminen tuotekehittelyssä ja prosessitekniikassa. Näiden kahden ohjelman kautta tuberkuloosirokotteiden kehittämiseen kannavoidsaan toistasataa miljoonaa euroa.

EU:n komissiolla ja jäsenmailla on yhteinen 600 miljoonan euron budjettiin nojaava kliinisen kehityksen tukiohjelma (EDCTP), joka vauhdittaa rokotteiden, lääkkeiden ja diagnostisten testien kehittämistä tuberkuloosiin, malariaan ja HIV-infektioon. EDCTP tukee erityisesti kehitysmaiden tutkijoiden kouluttautumista, paikallisten keskustusten kehittämistä sekä Afrikassa suoritettavia kliinisiä lääke- ja rokotetutkimuksia.

Lopuksi

Usein kuulee sanottavan, että voimavarot tarvittaisiin enemmän erityisesti tuberkuloosi- ja malariarokotteiden kehittämiseen. Lisärahoitusta varmaan tarvitaankin, mutta runsaatkaan sijoitukset eivät ratkaise perimmäisiä ongelmia. Me kirjoittajat olemme viime vuosien aikana olleet mukana sekä TBVAC- että EDCTP-ohjelmassa. Tämä kokemus on vakuuttanut meidät siitä, että korkeatasoinen rokotekehitys ja rohkeatkin aloitteet saavat rahoituksen, jos ne perustuvat tieteellisesti terveisiin ideoihin. Sama koskee kliinisten

tutkimuskeskusten perustamista ja rokotteiden tuotantokapasiteetin rakentamista siinä määrin kuin sille tuotekehittelyn tässä vaiheessa on perusteita.

Uuden tuberkuloosirokotteiden kehittämisen pullonkaula on tieteellisen tiedon niukkuus. Rahanpuutteen sijasta todellinen puute on tutkijoista, jotka pystyvät hankkimaan lisätietoa tuberkuloosilta suojaavan immuniteetin luonteesta ja suojan synnyttämiseen tarvittavista tavoista tarjoilla oikeita antigeneja. Vasta sitten, kun tämä tieto on riittävää, voidaan odottaa, että rokotekehittely edistyy joutuisasti. Pohjatiedon ollessa hataraa ja sirpaleista joudumme etenemään hararoiden, yrityksen ja erehdyksen kautta.

Maailman terveysjärjestö julkaisi hiljattain uuden tuberkuloosia koskevan ohjelman The Global Plan to Stop TB 2006–2015 (Raviglione ja Uplekar 2006, WHO 2006). Siinä esitetään muun muassa tavoitteet ja ohjelma uuden tuberkuloosirokotteiden kehittämiseksi. WHO:n tuberkuloosiohjelmaa kuvaavan dokumentin mukaan uusi rokote on mahdollista saada valmiiksi vuoteen 2015 mennessä, jos sen kehittämiseen käytetään vuosittain 300–400 miljoonaa dollaria. Tämä valistunut arvaus on paras käytettävissä oleva ennuste – joskin WHO:n roolin mukaisesti ehkä kannustavan optimismin ruusunpunaiseksi sävyttämä.

YDINASIAT

- Tuberkuloosi on yksi maailman suurista ja jatkuvasti pahenevista terveysongelmista.
- Tuberkuloosin ehkäisyyn nykyisin käytetty rokote on puutteellinen erityisesti tehonsa mutta osin myös turvallisuutensa puolesta.
- Uutta rokotetta kehitetään intensiivisesti käyttäen modernin molekyylibiologian tekniikoita ja teollisuuden kehittämiä tuotekehitysmenetelmiä.
- Pullonkaulana kehitystyössä on riittämätön tieto suojaavan immuniteetin luonteesta ja suojan synnyttämisestä.

Kirjallisuutta

- Andersen P, Doherty TM. TB subunit vaccines – putting the pieces together. *Microbes Infect* 2005;7:911–21.
- Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, ym. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study. *JAMA* 2004;291:2086–91.
- Behr M A. BCG – different strains, different vaccines? *Lancet Infect Dis* 2002;2:86–92.
- Brandt L, Skeiky YA, Alderson MR, ym. The protective effect of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine is increased by coadministration with the *Mycobacterium tuberculosis* 72-kilodalton fusion polyprotein Mtb72F in *M. tuberculosis*-infected guinea pigs. *Infect Immun* 2004;72:6622–32.
- Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, ym. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995;96(1 Pt 1):29–35.
- Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, ym. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271:698–702.
- Corbett EL, Watt CJ, Walker N, ym. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163:1009–21.
- Dietrich J, Aagaard C, Leah R, ym. Exchanging ESAT6 with TB10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy. *J Immunol* 2005;174:6332–9.
- Doherty TM, Andersen P. Tuberculosis vaccine development. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:183–7.
- Doherty TM, Olsen AW, Weischenfeldt J, ym. Comparative analysis of different vaccine constructs expressing defined antigens from *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 2004;190:2146–53.
- Fine PE. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995;346:1339–45.
- Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 2003;362:887–99.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, ym. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575–80.
- Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, Kremer K, van Soolingen D. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *Emerg Infect Dis* 2002;8:843–9.
- Goonetilleke NP, McShane H, Hannan CM, ym. Enhanced immunogenicity and protective efficacy against *Mycobacterium tuberculosis* of bacille Calmette-Guerin vaccine using mucosal administration and boosting with a recombinant modified vaccinia virus Ankara. *J Immunol* 2003;171:1602–9.
- Grode L, Seiler P, Baumann S, ym. Increased vaccine efficacy against tuberculosis of recombinant *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin mutants that secrete listeriolysin. *J Clin Invest* 2005;115:2472–9.
- Hammasur B, Haile M, Pawlowski A, ym. *Mycobacterium tuberculosis* arabinomannan-protein conjugates protect against tuberculosis. *Vaccine* 2003;21:4081–93.
- Hingley-Wilson SM, Sambandamurthy VK, Jacobs WR, Jr. Survival perspectives from the world's most successful pathogen, *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Immunol* 2003;4:949–55.
- Horwitz MA, Harth G. A new vaccine against tuberculosis affords greater survival after challenge than the current vaccine in the guinea pig model of pulmonary tuberculosis. *Infect Immun* 2003;71:1672–9.
- Kamath AT, Fruth U, Brennan MJ, ym. New live mycobacterial vaccines: the Geneva consensus on essential steps towards clinical development. *Vaccine* 2005;23:3753–61.
- Kaufmann SH. Recent findings in immunology give tuberculosis vaccines a new boost. *Trends Immunol* 2005;26:660–7.
- Kaufmann SH, McMichael AJ. Annuling a dangerous liaison: vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. *Nat Med* 2005;11(4 Suppl):S33–44.
- Langermans JA, Doherty TM, Vervenne RA, ym. Protection of macaques against *Mycobacterium tuberculosis* infection by a subunit vaccine based on a fusion protein of antigen 85B and ESAT-6. *Vaccine* 2005;23:2740–50.
- Martin C, Williams A, Hernandez-Pando R, ym. The live *Mycobacterium tuberculosis* proHP mutant strain is more attenuated than BCG and confers protective immunity against tuberculosis in mice and guinea pigs. *Vaccine* 2006;24:3408–19.
- McShane H, Hill A. Prime-boost immunisation strategies for tuberculosis. *Microbes Infect* 2005;7:962–7.
- McShane H, Pathan AA, Sander CR, ym. Boosting BCG with MVA85A: the first candidate subunit vaccine for tuberculosis in clinical trials. *Tuberculosis (Edinb)* 2005;85:47–52.
- McShane H, Pathan AA, Sander CR, ym. Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing antigen 85A boosts BCG-primed and naturally acquired antimycobacterial immunity in humans. *Nat Med* 2004;10:1240–4.
- Mollenkopf HJ, Dietrich G, Fensterle J, ym. Enhanced protective efficacy of a tuberculosis DNA vaccine by adsorption onto cationic PLG microparticles. *Vaccine* 2004(a);22:2690–5.
- Mollenkopf HJ, Grode L, Mattow J, ym. Application of mycobacterial proteomics to vaccine design: improved protection by *Mycobacterium bovis* BCG prime-Rv3407 DNA boost vaccination against tuberculosis. *Infect Immun* 2004(b);72:6471–9.
- Mollenkopf HJ, Hahnke K, Kaufmann SH. Transcriptional responses in mouse lungs induced by vaccination with *Mycobacterium bovis* BCG and infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infect* 2006;8:136–44.
- Olsen AW, Williams A, Okkels LM, Hatch G, Andersen P. Protective effect of a tuberculosis subunit vaccine based on a fusion of antigen 85B and ESAT-6 in the aerosol guinea pig model. *Infect Immun* 2004;72:6148–50.
- Orme IM. Preclinical testing of new vaccines for tuberculosis: a comprehensive review. *Vaccine* 2006;24:2–19.
- Pym AS, Brodin P, Majlessi L, ym. Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis. *Nat Med* 2003;9:533–9.
- Rachman H, Strong M, Ulrichs T, ym. Unique transcriptome signature of *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary tuberculosis. *Infect Immun* 2006;74:1233–42.
- Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet* 2006;367:952–5.
- Skeiky YA, Alderson MR, Owendale PJ, ym. Differential immune responses and protective efficacy induced by components of a tuberculosis polyprotein vaccine, Mtb72F, delivered as naked DNA or recombinant protein. *J Immunol* 2004;172:7618–28.
- Skeiky YA, Alderson MR, Owendale PJ, ym. Protection of mice and guinea pigs against tuberculosis induced by immunization with a single *Mycobacterium tuberculosis* recombinant antigen, MTB41. *Vaccine* 2005;23:3937–45.
- Skeiky YA, Sadoff JC. Advances in tuberculosis vaccine strategies. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:469–76.
- Waddell RD, Chintu C, Lein AD, ym. Safety and immunogenicity of a five-dose series of inactivated *Mycobacterium vaccae* vaccination for the prevention of HIV-associated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000;30 Suppl 3:S309–15.
- Valtakunnallinen tuberkuloosihjelma 2006. Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö, 2006.
- WHO. Actions for life – towards a world free of tuberculosis. The Global Plan to Stop TB 2006–2015. Geneva: World Health Organization, 2006.
- Viljanen M. Mitä tuberkuloosibakteerin perimä kertoo? *Duodecim* 2004;120:2230–1.
- Williams A, Hatch GJ, Clark SO, ym. Evaluation of vaccines in the EU TB Vaccine Cluster using a guinea pig aerosol infection model of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2005;85:29–38.
- von Reyn CF, Vuola JM. New vaccines for the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002;35:465–74.
- Vuola JM, Ristola MA, Cole B, ym. Immunogenicity of an inactivated mycobacterial vaccine for the prevention of HIV-associated tuberculosis: a randomized, controlled trial. *AIDS* 2003;17:2351–5.
- Young D, Dye C. The development and impact of tuberculosis vaccines. *Cell* 2006;124:683–7.

JUHANI ESKOLA, LKT, ylijohtaja
juhani.eskola@ktl.fi
Kansanterveyslaitos
00300 Helsinki

PAUL-HENRI LAMBERT, M.D., professori
Centre of Vaccinology
CMU, 1 rue Michel-Servet
1211 Geneva 4, Switzerland

