

Tommi Vatanen, Antti Karkman, Sakari Jokiranta, Anu Kantele ja Marko Virta

Tekoäly ja mikrobilääkeresistenssi

Yli miljoona kuolemaa vuosittain aiheuttava mikrobilääkeresistenssi on vakava globaali ongelma. Sitä voidaan torjua muun muassa kehittämällä diagnostiikkaa ja kliinistä päätöksentekoa, kartuttamalla tietämystä sen synnyn ja leviämisen mekanismeista sekä valmistamalla uusia mikrobilääkkeitä. Kaikkia näitä keinoja voidaan tehostaa tekoälyn (artificial intelligence, AI) avulla. Tekoälyn sovelluksista erityisesti koneoppimisen voidaan odottaa löytävän tiensä tutkimuksen kautta myös kliiniseen käyttöön. Jotta koneoppimisella päästäisiin hyviin tuloksiin, oikeaa tietoa tarvitaan riittävän laajasti. Tekoälysovellus vaatii kliinisessä diagnostiikassa viranomaisluvan sekä tartuntojen leviämisen seurannassa myös tartunnantorjunnasta vastaavan yksikön ja mahdollisesti hoitohenkilökunnan hyväksynnän. Tekoällylle on nopeasti löydetty käyttöä resistenssiin liittyvässä tutkimuksessa ja uusien mikrobilääkkeiden kehittälyssä.

Mikrobilääkeresistenssillä tarkoitetaan bakteerien vastustuskykyä mikrobilääkkeille. Eri mikrobien resistenssissä on yhteisiä piirteitä, mutta suomalaisten lääkäreiden tulee huomioida eritoten bakteerien resistenssi, joka on kliinisesti merkittävämpi kuin muilla mikrobiryhmillä (virukset, sienet, alkueläimet).

Bakteerien mikrobilääkeresistenssi lisääntyy koko ajan: vuonna 2019 se aiheutti jo yli 1,27 miljoonaa kuolemaa maailmassa, ja vuonna 2050 määräksi on ennustettu peräti kymmenen miljoonaa (1,2). Pohjoismaissa ongelmaan on suhtauduttu vakavasti ainakin kolmekymmentä vuotta. Terveystieteiden tutkimuksessa resistenssiä torjutaan huolellisten hygieniakäytäntöjen ja eristystoimenpiteiden avulla sekä välttämällä turhia mikrobilääkekuureja. Muun mikrobiston varjeluksi pyritään kohdistamaan hoito vain todettuihin taudinaiheuttajiin ja käyttämään mahdollisimman kapeakirjoisia valmisteita. Mikrobilääkkeiden teho onkin säilynyt meillä edelleen varsin hyvänä.

Resistenssin kehittyminen on osa bakteerien evoluutiota ja ekologiaa. Monet ympäristön mikrobit tuottavat antimikrobisia yhdisteitä (osasta on tehty mikrobilääkkeitä), joten resistenssi on näitä tuottaville bakteereille hyödyllinen ominaisuus. Jotkin bakteerit voivat

olla luontaisesti resistenttejä tietyille mikrobilääkkeille esimerkiksi pintarakenteensa ansios- ta, mutta kliinisesti eniten ongelmia aiheuttaa hankinnainen resistenssi. Se perustuu tiettyyn geeniin tai geeneihin, jotka voivat sisältyä liikkuviin DNA-elementteihin. Liikkuvat elementit kykenevät aktiivisesti siirtymään bakteerisoluista ja myös eri bakteerilajeista toisiin.

Mikrobilääkeresistenssin tehokas torjunta vaatii useita samanaikaisia toimia (3). Lääkärikuntaa (ja potilaita) ohjataan välttämään mikrobilääkkeiden käyttöä tilanteissa, joissa niistä ei ole odotettavissa merkittävää hyötyä tai niistä on peräti haittaa: yleiset flunssat, poskiontelotulehdukset, keuhkoputkitulehdukset, matkariipuli ja oireeton bakteriuria eivät yleensä vaadi mikrobilääkehoitoa. Lääkehoitoa vaativien infektioiden yhteydessä ohjataan turvautumaan mahdollisimman kapeakirjoisiin valmisteisiin ja varaamaan laajakirjoiset vain vaikeahoitoisiin infektioihin. Ohjaustoimilla pyritään rajamaan tai estämään resistenttien bakteerikantojen leviämistä sairaaloissa tai koko väestössä. Historia osoittaa, että kaikkia bakteerilääkkeitä vastaan syntyy jossain vaiheessa resistenssiä, mutta sen kehittymisen riski vaihtelee niin mikrobilääkkeen, bakteerilajin, olosuhteiden kuin hoitotapojenkin mukaan.

Mikrobilääkeresistenssiä torjuttaessa teko-

äly ja koneoppiminen (machine learning, ML) taipuvat moniin eri tehtäviin. Lääkärin työssä niillä voidaan ainakin parantaa diagnostiikkaa ja tartuntojen leviämisen seuranta sekä mahdollisesti jossain vaiheessa myös kliinistä päätöksentekoa. Lisäksi tekoäly tukee uusien diagnostisten menetelmien ja mikrobilääkkeiden kehitystyötä ja auttaa tunnistamaan mikrobien resistenssigeenejä.

Diagnostiikan tehostaminen

Kliinisissä laboratorioissa mikrobilääkeresistenssi on tavattu määrittää viljelymenetelmällä, jossa mikrobilääkekiekosta tai -liuskasta ympäröivään kasvualustaan diffuusiolla leviävä lääke estää bakteerin kasvun kiekon lähiympäristössä. Kiekkomenetelmässä estorenkään halkaisija kertoo mikrobilääkkeen tehosta kyseistä bakteerikantaa vastaan. Uudemmat mikrobilääkeresistenssin toteamismenetelmät perustuvat liuoskasvatukseen (esimerkiksi Vitek) tai PCR-mittaukseen, joista saadaan tulos 1–8 tunnissa.

Toistaiseksi käytössä olevat mikrobilääkeresistenssin määritysmenetelmät eivät perustu tekoälyyn, mutta tekoälyä voitaneen hyödyntää uusien määritysmenetelmien kehittämisessä. Koneoppiminen on yksi tekoälyn sovelluksista. Sillä etsitään monimutkaisia malleja olemassa olevasta aineistosta. Koneoppimisella voisi tehostaa ainakin kiekkodiffuusiomenetelmällä tehtävää määrittämistä. Tekoälyyn perustuva mobiilisovellus voisi parantaa estorenkään mittauksen luotettavuutta erityisesti maissa, joissa terveydenhuollon resurssit eivät riitä pätevien laboratoriomenetelmien ylläpitoon (4). Edistystä hidastavat osaltaan EU:n säädökset (niin sanottu IVD-asetus), jotka eivät ilman uutta validointia salli tehtävän parannuksia diagnostisiin menetelmiin. Tekoälyä tai koneoppimista voidaan siis käyttää vain menetelmien kehittämiseen versios- ta toiseen, ei jatkuvan oppimisen pohjalta.

Virtausytometrisessä analyysissä, joka perustuu solukalvojen läpäisykyvyn muutoksiin mikrobilääkekäsittelyn jälkeen, tekoälyn on osoitettu nopeuttavan lääkeherkkyyden määrittämistä (5). Edellisten lisäksi on kehitetty myös koneoppimiseen perustuvia nopeampia menetelmiä, jotka pystyvät tunnissa analysoimaan

kolibakteerin lääkeherkkyyden kahdelle antibiootille (6). Nämä menetelmät voisivat auttaa ja nopeuttaa oikean antibiootin löytymistä erityisesti akuuteissa tilanteissa (7). Pilottiko- keissa ne ovat soveltuneet myös laajempaan käyttöön (8).

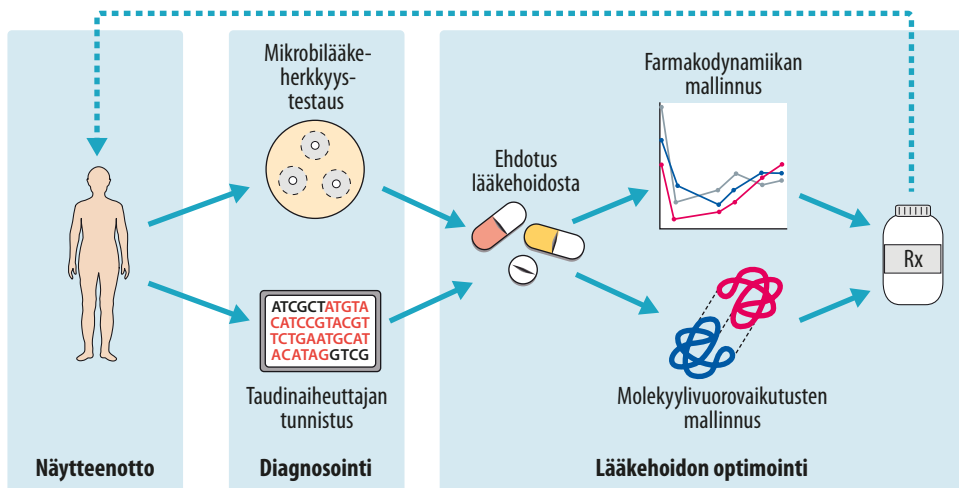
Tartuntojen leviämisen seuranta

Keskeinen ongelma mikrobilääkeresistenssin osalta on resistenttien mikrobien leviäminen ihmisestä toiseen. Koneoppimista voitaisiin hyödyntää resistenssigeenien jäljittämiseen esimerkiksi sairaalaoiloissa (9). Koneoppimisen menetelmiä on jo otettu käyttöön maataloudessa tunnistamaan resistenssigeenien leviämis- reittejä eläinten, ihmisten ja ympäristön välillä (10). Myös sairaalaympäristössä ja terveyden- huollossa koneoppimista voitaisiin hyödyntää tartuntaketjujen selvittämiseen ja antibiootille vastustuskykyisten bakteerien leviämisreittien jäljittämiseen ja ennustamiseen (11). Esimerkiksi metisilliiniresistenttien *Staphylococcus aureus* -bakteerien (MRSA) leviämisen ennustamiseen on hiljattain ehdotettu koneoppimiseen perustuvia malleja (12).

Tartuntaketjujen ennustamisen lisäksi olisi mahdollista mallintaa resistenssigeenien horisontaalista liikkumista, mikä puolestaan voinee auttaa taistelussa vastustuskykyisiä bakteereja vastaan (13). Kun metagenomiikka (kaiken näytteessä olevan DNA:n sekvensointi) ja koneoppiminen yhdistetään uusimpiin reaaliaikaisiin sekvensointitekniikoihin, voidaan tartuntaketjuja torjua tulevaisuudessa entistä tehokkaammin (14). Koneoppiminen ja tekoäly voinevat tulevaisuudessa siis tehostaa resistenssigeenien metagenomimonitorointia ennustamalla niiden esiintymistä ja leviämistä mikrobipopulaatioiden sisällä ja välillä. Näiden menetelmien hyödyntämisessä piilee toki epävarmuuksia, erityisesti menetelmien herkkyydessä ja kustannuksissa (15).

Kliinisen päätöksenteon tehostaminen

Mikrobilääkkeiden globaalisti lisääntynyt käyttö on yksi tärkeimmistä resistenssin yleis-



KUVA. Hypoteettinen metagenomiikkaa ja tekoälyä hyödyntävä infektioiden hoitoprosessi. Potilaalta kerätystä näytteestä tehdään mikrobilääkeherkkyystesti, joka automatisoidaan tekoälyn avulla. Taudinaiheuttajan tunnistus tukeutuu metagenomiseen analyysiin. Tältä pohjalta syntyy ehdotus lääkeyhdistelmästä ja annosten optimoinnista farmakodynaamisen mallinnuksen kautta. Lääkkeen ja taudinaiheuttajan proteiinien väliset vuorovaikutukset varmennetaan kolmiulotteisella mallinnuksella.

tymiseen johtaneista syistä (16). Resistenssin lisääntyminen lisää laajakirjoisten mikrobilääkkeiden käyttöä, mikä pahentaa tilannetta entisestään (17). Tämä noidankehä on kääntänyt katseet kohti tekoälysovelluksia taistelussa globaalia ongelmaa vastaan (18).

Tekoälyä voitaisiin hyödyntää myös oikean mikrobilääkkeen valinnassa kullekin potilaalle. Resistentsien bakteerien yleistymisen on esimerkiksi vaikeuttanut virtsatietulehdusten empiiristä hoitoa, joka toteutetaan ilman mikrobin tunnistamista ja herkkyysmäärittystä. Yleistynyt mikrobilääkeresistenssi on lisännyt laajakirjoisten mikrobilääkkeiden käyttöä virtsatietulehdusten hoidossa (19). Myös tähän on kehitetty tutkimustyöhön tarkoitettu tekoälysovellus, joka käyttää sähköisiä terveystietoja ennustaa-seen lääkeherkkyksiä ja ohjaa oikeanlaisen mikrobilääkkeen empiiriseen valintaan (19).

Näistä kehitysvaiheista on vielä matkaa kliiniseen käyttöön. Toivottavasti saamme jo lähivuosina kliiniseen käyttöön ohjelmistoja, jotka järjeistävät mikrobilääkkeiden valintaa potilaiden hoidossa (KUVA) (20). Tekoälyn avulla kehitettyjen ohjelmistojen käytön tulisi olla kliinisessä päätöksenteossa teknisesti ja käytännössä yksinkertaista. Ne tulisi mahdollisimman nopeasti integroida osaksi terveydenhuollon tietojärjestelmiä.

Mikrobilääkeresistenssin tutkimus, esimerkkinä metagenomiikka

Metagenomiikalla voidaan tunnistaa esimerkiksi näytteen sisältämät mikrobilajit ja resistenssigeenit ilman bakteerien viljelyä ja mikrobilääkeherkkyden testausta, mutta tulos ei tavallisesti liitä resistenssitietoa tiettyyn bakteerilajiin (21). Menetelmän herkkyys ei myöskään aina riitä tunnistamaan hyvin vähäisinä määrinä esiintyviä bakteereita, jotka viljelymenetelmin voidaan rikastaa. Toisaalta metagenomiikan menetelmillä voidaan tutkia resistenssigeenejä myös sellaisista mikrobilajeista, joiden kasvataminen laboratorioissa on hankalaa tai aikaa vievää tai jotka aiheuttavat laboratoriohenkilökunnalle tartunnanvaaran.

Kuten muissakin molekyylibiologian menetelmissä, metagenomiikassa elävien ja kuolleiden bakteerien erottaminen toisistaan vaatii erikoismenetelmiä, eikä toiminnallisten geenien osalta voida varmuudella sanoa, ilmentääkö näitä geenejä aktiivisesti (22). Metagenomiikan vahvuuksia ovat koko yhteisön kattava kuvaus ja kokonaisten mikrobigenomin kokoaminen, jolloin on mahdollista yhdistää esimerkiksi resistenssigeenit niitä kantaviin isäntäorganismeihin sellaisissa näytteissä, joissa on useita mikrobilajeja (23). Erityisesti uu-

Ydinasiat

- ▶ Mikrobilääkkeiden liiallinen käyttö ja bakteerien evoluutio vauhdittavat resistenssin syntyä.
- ▶ Mikrobilääkeresistenssin leviämisen keskeisiä mekanismeja ovat tehokas klonaalinen leviäminen ja resistenssigeenien siirtyminen bakteerista toiseen.
- ▶ Metagenomiikka mahdollistaa resistenssigeenien tunnistamisen ilman bakteerien viljelyä.
- ▶ Metagenomiikka soveltuu erityisen hyvin tutkimustyön ja seulonnan välineeksi mutta ei vielä vuosiin kliinisen diagnostiikan välineeksi.
- ▶ Tekoäly, kuten koneoppiminen, voi auttaa tunnistamaan resistenssigeenejä ja kehittämään uusia mikrobilääkkeitä.
- ▶ Tekoälyn integrointi terveydenhuoltoon vaatii tutkimusta, läpinäkyvyyttä ja koulutusta.

demmat pitkän lukupituuden sekvensointimenetelmät, kuten Pacific Biosciences ja Oxford Nanopore -yhtiöiden kehittämät menetelmät, mahdollistavat geenien ulkopuolisten alueiden tutkimisen sekä helpottavat mikrobien kokogenomin selvittämistä.

Mikrobin koko genomin selvittämisessä valtavirtaa ovat toistaiseksi lyhyen lukupituuden sekvensointimenetelmät, joista tärkeimpiä ovat Illumina-yrityksen kehittämät menetelmät (24). Näihin verrattuna pitkien DNA-jaksojen sekvensointiin perustuvat uudemmat menetelmät ovat resistenssigeenien havaitsemiseen tähtäävässä metagenomiikassa kuitenkin paljon luotettavampia resistenssiominaisuuden ja mikrobilajitiedon yhdistämisen näkökulmasta.

Metagenomiikka soveltuu nykyisin erityisen hyvin tutkimustyön ja erilaisten kehitystyössä tehtävien seulontojen välineeksi. Sen sijaan nykyisellään se ei sovellu kliinisten mikrobiologisten näytteiden analysointiin. Kliinisessä diagnostiikassa tarvitaan nopea lajintunnistus ja lajikohtainen herkkyystieto kliinisesti merkittävistä lajeista – myös niistä, joiden osuus on

näytteessä hyvin pieni. Löydösten osalta vaatvimmat kysymykset liittyvät siihen, mitkä bakteerilajit kantavat havaittuja resistenssigeenejä ja ovatko geenit aktiivisia eli ovatko niitä kantavat bakteerikannat todellisuudessa resistenttejä mikrobilääkkeille.

Horisontaalinen geeninsiirto eli geenien liikkuminen bakteerien välillä (vrt. vertikaalinen, siirtyminen tytärsoluihin), helpottaa resistenssin leviämistä bakteerien välillä (15). Resistenssigeenit sijaitsevat usein liikkuvissa DNA-elementeissä, kuten plasmideissa ja transposoneissa, ja lisäksi joissain tapauksissa antibiootit aktivoivat suoraan tai välillisesti liikkuvia elementtejä siirtymään, resistenssigeenit mukanaan, uusiin isäntäsoluihin horisontaalisen geeninsiirron kautta (25). Metagenomin sekvensoinnilla, erityisesti käytettäessä pitkän lukupituuden sekvensointitekniikoita, voidaan havaita yhteisön sisällä tapahtuneita horisontaalisia geeninsiirtotapahtumia ja tunnistaa liikkuvia elementtejä siirtymisen taustalla (26,27).

Metagenomiikan ansiosta ymmärrämme paremmin erilaisten resistenssigeenien esiintymistä niin ihmisten ja eläinten suoliston mikrobistossa kuin ympäristössä ja sairaaloiden jätevesissäkin (28–30). Metagenomiikkaa on myös käytetty arvioimaan globaalisti väestötason resistenssigeenikuormaa hyödyntämällä yhdyskuntajätevesiä (31). Samaa aineistoa on käytetty yhdessä saatavilla olevien bakteerien resistenssiprofiilien kanssa ennustamaan bakteerien resistenssiprofiileja maissa, joista kliinistä tietoa ei ole saatavilla (32). Koneoppimista hyödyntämällä on jo luotu malleja tunnistamaan resistenssigeenejä metagenomiaineistoista ja ennustamaan resistenssiprofiileja ihmisen suoliston mikrobistossa (33,34).

Potilasnäytteiden metagenomin sekvensointi voi auttaa taistelussa mikrobilääkkeille vastustuskykyisiä bakteereja vastaan. Erityisesti potilasnäytteiden reaaliaikainen sekvensointi, esimerkiksi Oxford Nanopore -menetelmällä, voi tarjota selviä etuja verrattuna tavanomaisiin kasvatukseen perustuviin menetelmiin sekä nopeuden että kattavuuden osalta. Sekvensoinnilla pystytään havaitsemaan resistenssigeenejä ja näin ollen vähentämään tehottomien antibiootien käyttöä myös hoidossa.

Viimeaikaisissa tutkimuksissa on saatu lupaavia tuloksia esimerkiksi alahengitystieinfektioiden mikrobilääkeresistenssin tunnistamisessa hyödyntämällä reaaliaikaista metagenomin sekvensointia ja edistyneitä bioinformatiikan menetelmiä (35). Koska metagenomin sekvensoinnilla voidaan saada tietoa näytteen kaikista mikrobeista, menetelmä ei kärsi samoista rajoituksista kuin viljelyyn perustuvat menetelmät (36). Metagenomiikan, bioinformatiikan ja tekoälyn yhdistävät sovellukset voivat siis tulevaisuudessa toimia päätöksenteon apuna lääketieteessä.

Uusien resistenssigeenien tunnistusapu

Mikrobilääkeresistenssiä koodaavia geenejä tunnistetaan metagenomeista käyttämällä apuna homologiaan perustuvia tietokantoja, kuten CARD:tä tai ResFinderia (37,38). Haku tuottaa hyviä tuloksia, jos aineisto sisältää ainoastaan ennalta tunnettuja resistenssigeenejä. Uudemmat tekoälyn perustuvat menetelmät, kuten syviä hermoverkkoja hyödyntävä DeepARG, voivat tunnistaa myös uudenlaisia resistenssigeenejä (33). Tekoöllylle voidaan myös syöttää metagenomiikka-aineistoja raakamuodossa ilman että tarvitaan muita työläitä käsittelyvaiheita, kuten genomien koontia ja geenien tunnistamista.

AlphaFold-ohjelmisto on mullistanut proteiinien kolmiulotteisen rakenteen ennustamisen: se voi ennustaa proteiinin rakenteen jopa atomitasen tarkkuudella suoraan aminohapposekvenssistä (39). Menetelmää on jo hyödynnetty myös resistenssigeenien tutkimukseen ja mallinnukseen. Sen avulla on esimerkiksi suunniteltu uusia mikrobilääkkeitä muistuttavia peptidiketjuja ja ennustettu kokonaan uusia resistenssigeenien koodaamia proteiinirakenteita (40,41). Resistenssigeenien ja niiden koodaamien proteiinien toiminnan ymmärtäminen vaatii kuitenkin useiden molekyylien välisten vuorovaikutusten ymmärrystä (esimerkiksi miten resistenssin välittävä mikrobiproteiini sitoutuu lääkemolekyyliin ja estää sen toiminnan) (42).

Vaikka tekoälyn laajempi soveltaminen näi-

den vuorovaikutusten mallinnukseen odottaa vielä läpimurtoa, molekyylitason vuorovaikutuksia mallintavaa tekoälyä on sovellettu esimerkiksi mikrobilääkkeiden yhdistelmähoitojen suunnittelussa (43). Lääkemolekyylien vuorovaikutusten laajempi mallintaminen onkin alue, jossa tekoälyltä odotetaan suuria kehityssaskelia niin lääkkeille resistenttien bakteerien hoidossa kuin lääkehoitojen suunnittelussa laajemminkin.

Mikrobilääkkeiden kehittäminen

Lääkeyhtiöiden into kehittää uusia mikrobilääkkeitä vaikuttaa hiipuneen 2000-luvulle tultaessa, sillä kehitysprosessi on kallis ja lyhyiden hoitojen vuoksi uusien lääkkeiden tuotot jäävät pieniksi (44). Koska uusia kapeakirjoisia lääkkeitä ei ole ollut tarjolla, on jouduttu turvautumaan laajakirjoiisiin mikrobilääkkeisiin, mikä puolestaan on edistänyt resistenssigeenien rikastumista normaalifloorassa ja leviämistä ihmisestä toiseen (45).

Tekoälyavusteinen lääkemolekyylien seulominen uusiin käyttötarkoituksiin on verrattain uusi ja edullinen tapa uusien mikrobilääkkeiden löytämiseksi (46). Esimerkki tästä on tiadatsoliiniin kuuluva kokeellinen lääke halisiini (halicin), jota kehitettiin alun perin diabetislääkkeeksi, mutta tekoälyllä tehty seulonta ennusti molekyyliä myös mikrobilääkkeen ominaisuuksia (47). Nämä ominaisuudet varmistettiin sekä laboratoriokokeissa että koeläintutkimuksissa (47). On toivottavaa, ettei halisiini jäisi yksittäiseksi esimerkiksi ja että tekoälyn edistysaskeleet onnistuttaisiin hyödyntämään mikrobilääkkeiden ja niiden kaltaisten polypeptidien seulonnassa ja osa uusista molekyyleistä nähtäisiin tulevaisuudessa kliinisessä käytössä mikrobilääkkeinä (18,48).

Hidasteita

Tekoälyn laajaan käyttöön liittyy haastavia ja ehkä pelottaviaakin elementtejä, ja sen hyödyntämisen tiellä on monenlaisia hidasteita. Potilaiden hoidon päätöksenteossa käytettävien menetelmien ja ohjelmistojen tulee täyttää EU:n viranomaisvaatimukset joko lääkinnäl-

listen laitteiden tai in vitro -diagnostiikkaan tarkoitettujen laitteiden kategoriassa. Rajoituksena on, että tekoälyä voidaan soveltaa vain menetelmän tai version kehittämiseen, sillä menetelmä tulee lukita ennen validointia: jatkuvasti tekoälyn perusteella päivittyviä menetelmiä ei sallita. Toistuvasti uuden version tuominen markkinoille on työlästä ja kallista.

Koneoppimisessa käytetty opetusaineisto määrää pitkälti algoritmin tuottaman ratkaisun laadun. Jos opetusaineiston kerääminen paikallisesti olisi jatkuvaa ilman säätelyä, voisi ohjelmiston algoritmi tuottaa eri tuloksen esimerkiksi eri sairaaloissa tai eri maissa. Jos taas opetusaineiston kerääminen olisi keskitettyä, mutta jatkuvaa ja kontrolloimatonta, ei valmistaja voisi jatkuvasti osoittaa ohjelman toimivan riittävän hyvin. Tämän vuoksi EU:n linjan mukainen edellytys validoinnista ennen laitteen tai ohjelman tai sen päivityksen markkinoille pääsyä on perusteltavissa. On helppoa ymmärtää, että jos diagnostinen menetelmä tai potilashoitoa ohjaava ohjelmisto tekee systemaattisesti virheitä, nämä virheet leviävät laajasti – toisin kuin yksittäisen lääkärin virheet. Tiukka viranomais säätely on siis perusteltua.

Monet mikrobilääkeresistenssiin liittyvät tekoälysovellukset ovat toisaalta melko kaukana

potilaan hoidosta eivätkä kuulu viranomaissääntelyn piiriin. Tällaisia ovat esimerkiksi uusien mikrobilääkkeiden ja diagnostisten menetelmien kehittäminen tai uusien resistenssigeenien tunnistamiseen tähtäävä tutkimus. Vaikka ne eivät ole potilaalle näkyviä elementtejä, niillä voi olla tärkeä asema varauduttaessa mikrobilääkeresistenssin leviämiseen tulevaisuudessa.

Lopuksi

Taistelu mikrobilääkeresistenssiä vastaan vaatii kaikkien keinojen tehokasta käyttöä, joten tulevaisuudessa tekoälyä ja koneoppimista hyödynnettäen lukuisissa sovelluksissa. Koska terveydenhuollossa uutta älyteknologiaa on vasta viime vuosina saatu ammattilaisten ulottuville, lähiaikojen kehitystä ei juurikaan voida ennustaa. Tutkimustyön välineenä tekoäly todennäköisesti valtaa alaa nopeastikin, mutta potilaiden hoidossa, jossa hyödynnetään viranomaisten säätlemiä menetelmiä, laitteita ja ohjelmistoja, uutta älyteknologiaa ei sen sijaan saada käyttöön vuodessa eikä kahdessakaan. Monet kaupalliset toimijat lienevät jo aloittaneen tekoälyä hyödyntävien sovellusten kehitystyön. ■

TOMMI VATANEN, Tkt, apulaisprofessori

Mikrobiologian osasto, maatalous-metsätieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Bioteknikan Instituutti, Helsinki Institute of Life Science (HiLIFE), Helsingin yliopisto
Research program for clinical and molecular metabolism, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Broad-Instituutti, Cambridge, Yhdysvallat
Liggins-instituutti, Aucklandin yliopisto, Uusi-Seelanti

ANTTI KARKMAN, MMT, dosentti

Mikrobiologian osasto, maatalous-metsätieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Bioteknikan instituutti, Helsinki Institute of Life Science (HiLIFE), Helsingin yliopisto
Biologian laitos, Turun yliopisto
Mikrobilääkeresistenssin tutkimuksen monitieteinen huippuyksikkö FIMAR, Helsingin yliopisto ja Turun yliopisto

SAKARI JOKIRANTA, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri

Medicum, Helsingin yliopisto
Vita Laboratoriot Oy

ANU KANTELE, LT, infektiosairauksien professori, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri

Mikrobilääkeresistenssin tutkimuksen monitieteinen huippuyksikkö FIMAR, Helsingin yliopisto ja Turun yliopisto

Clinicum, Helsingin yliopisto

Meilahden Rokotetutkimuskeskus MeVac, Helsingin yliopistollinen sairaala ja Helsingin yliopisto

MARKO VIRTÄ, FT, mikrobiologian professori

Mikrobiologian osasto, maatalous-metsätieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Mikrobilääkeresistenssin tutkimuksen monitieteinen huippuyksikkö FIMAR, Helsingin yliopisto ja Turun yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Tommi Vatanen: Ei sidonnaisuuksia

Antti Karkman: Ei sidonnaisuuksia

Sakari Jokiranta: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Alexion, BMS, GSK, Janssen-Cilag, Labquality, Lilly, Medac, Medscape, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Scopeful, Takeda, UCB), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Vita Laboratoriot Oy), luottamustoimet (Juhani Ahon Lääketieteen Tutkimussäätiö sr), muut sidonnaisuudet (Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy, Synlab Finland Oy, Vita Laboratoriot Oy)

Anu Kantele: Hankeapuraha (Valneva, tutkijalähtöinen rokote-tutkimus), luento-/asiantuntijapalkkio (Aava, Matkailuklinikka), luottamustoimet (Tartuntatautien torjunnan neuvottelukunta, STM)

Marko Virtä: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Antimicrobial Resistance Collaborators. *Lancet* 2022;399:629–55.
- Review on antimicrobial resistance. Tackling drug-resistant infections globally. Lontoo: AMR Review 2016.
- Hakanen A, Jalava J, Kaartinen L. Mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallinen toimintaohjelma 2017–2021. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö 2017.
- Pascucci M, Royer G, Adamek J, ym. AI-based mobile application to fight antibiotic resistance. *Nat Commun* 2021;12:1173.
- Inglis TJ, Paton TF, Kopczyk MK, ym. Same-day antimicrobial susceptibility test using acoustic-enhanced flow cytometry visualized with supervised machine learning. *J Med Microbiol* 2020;69:657–69.
- Zhou K, Zhou C, Sapre A, ym. Dynamic laser speckle imaging meets machine learning to enable rapid antibacterial susceptibility testing (DyRAST). *ACS Sens* 2020;5:3140–9.
- Kollef MH, Shorr AF, Bassetti M, ym. Timing of antibiotic therapy in the ICU. *Crit Care* 2021;25:360.
- Feretakis G, Sakagianni A, Loupelis E, ym. Machine learning for antibiotic resistance prediction: a prototype using off-the-shelf techniques and entry-level data to guide empiric antimicrobial therapy. *Healthc Inform Res* 2021;27:214–21.
- Li L-G, Huang Q, Yin X, ym. Source tracking of antibiotic resistance genes in the environment - challenges, progress, and prospects. *Water Res* 2020;185:116127.
- Peng Z, Maciel-Guerra A, Baker M, ym. Whole-genome sequencing and gene sharing network analysis powered by machine learning identifies antibiotic resistance sharing between animals, humans and environment in livestock farming. *PLoS Comput Biol*, julkaistu verkossa 25.3.2022. DOI:10.1371/journal.pcbi.1010018.
- Wani AK, Roy P, Kumar V, ym. Metagenomics and artificial intelligence in the context of human health. *Infect Genet Evol* 2022;100:105267.
- Jiménez F, Palma J, Sánchez G, ym. Feature selection based multivariate time series forecasting: an application to antibiotic resistance outbreaks prediction. *Artif Intell Med* 2020;104:101818.
- Zhou H, Beltrán JF, Brito IL. Functions predict horizontal gene transfer and the emergence of antibiotic resistance. *Sci Adv*, julkaistu verkossa 22.10.2021. DOI:10.1126/sciadv.abj5056.
- Casto AM, Adler AL, Makhssous N, ym. Prospective, real-time metagenomic sequencing during norovirus outbreak reveals discrete transmission clusters. *Clin Infect Dis* 2019;6:941–8.
- de Abreu VAC, Perdigão J, Almeida S. metagenomic approaches to analyze antimicrobial resistance: an overview. *Front Genet* 2020;11:57592.
- Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D, ym. Global contributors to antibiotic resistance. *J Glob Infect Dis* 2019;11:36–42.
- Paharik AE, Schreiber HL 4th, Spaulding CN, ym. Narrowing the spectrum: the new frontier of precision antimicrobials. *Genome Med* 2017;9:110.
- Ma Y, Guo Z, Xia B, ym. Identification of antimicrobial peptides from the human gut microbiome using deep learning. *Nat Biotechnol* 2022;40:921–31.
- Kanjilal S, Oberst M, Boominathan S, ym. A decision algorithm to promote outpatient antimicrobial stewardship for uncomplicated urinary tract infection. *Sci Transl Med*, julkaistu verkossa 4.11.2020. DOI:10.1126/scitranslmed.aay5067.
- Chang A, Chen JH. BSAC Vanguard series: artificial intelligence and antibiotic stewardship. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77:1216–7.
- Boolchandani M, D'Souza AW, Dantas G. Sequencing-based methods and resources to study antimicrobial resistance. *Nat Rev Genet* 2019;20:356–70.
- Emerson JB, Adams RI, Román CMB, ym. Schrödinger's microbes: tools for distinguishing the living from the dead in microbial ecosystems. *Microbiome* 2017;5:86.
- Quince C, Walker AW, Simpson JT, ym. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nat Biotechnol* 2017;35:833–44.
- Zhou Y, Liu M, Yang J. Recovering metagenome-assembled genomes from shotgun metagenomic sequencing data: methods, applications, challenges, and opportunities. *Microbiol Res* 2022;260:127023.
- Lopatkin AJ, Sysoeva TA, You L. Dissecting the effects of antibiotics on horizontal gene transfer: analysis suggests a critical role of selection dynamics. *Bioessays* 2016;38:1283–92.
- Anthony WE, Burnham C-AD, Dantas G, ym. The gut microbiome as a reservoir for antimicrobial resistance. *J Infect Dis* 2021;223:209–13.
- Groussin M, Poyet M, Sistiaga A, ym. Elevated rates of horizontal gene transfer in the industrialized human microbiome. *Cell*, julkaistu verkossa 31.3.2021. DOI:10.1016/j.cell.2021.02.052.
- Liu J, Taft DH, Maldonado-Gomez MX, ym. The fecal resistome of dairy cattle is associated with diet during nursing. *Nat Commun* 2019;10:4406.
- Ruppé E, Ghazlane A, Tap J, ym. Prediction of the intestinal resistome by a three-dimensional structure-based method. *Nat Microbiol* 2019;4:112–23.
- Markkanen MA, Haukka K, Pärnänen KMM, ym. Metagenomic analysis of the abundance and composition of antibiotic resistance genes in hospital wastewater in Benin, Burkina Faso, and Finland. *mSphere*, julkaistu verkossa 2.2.2023. DOI:10.1128/msphere.00538-22.
- Hendriksen RS, Munk P, Njage P, ym. Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage. *Nat Commun* 2019;10:1124.
- Karkman A, Berglund F, Flach C-F, ym. Predicting clinical resistance prevalence using sewage metagenomic data. *Commun Biol* 2020;3:711.
- Arango-Arjoto G, Garner E, Pruden A, ym. DeepARG: a deep learning approach for predicting antibiotic resistance genes from metagenomic data. *Microbiome* 2018;6:23.
- Rahman SF, Olm MR, Morowitz MJ, ym. Machine learning leveraging genomes from metagenomes identifies influential antibiotic resistance genes in the infant gut microbiome. *mSystems*, julkaistu verkossa 9.1.2018. DOI:10.1128/msystems.00123-17.
- Charalampous T, Kay GL, Richardson H, ym. Nanopore metagenomics enables rapid clinical diagnosis of bacterial lower respiratory infection. *Nat Biotechnol* 2019;37:783–92.
- Forbes JD, Knox NC, Peterson C-L, ym. Highlighting clinical metagenomics for enhanced diagnostic decision-making: a step towards wider implementation. *Comput Struct Biotechnol J* 2018;16:108–20.
- Alcock BP, Raphenya AR, Lau TTY, ym. CARD 2020: antibiotic resistance surveillance with the comprehensive antibiotic resistance database. *Nucleic Acids Res* 2020;48:D517–25.
- Zankari E, Hasman H, Cosentino S, ym. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2640–4.
- Jumper J, Evans R, Pritzel A, ym. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature* 2021;596:583–9.
- Bolatchiev A, Baturin V, Shchetinin E, ym. Novel antimicrobial peptides designed using a recurrent neural network reduce mortality in experimental sepsis. *Antibiotics (Basel)* 2022;11:411.
- Malekian N, Agrawal AA, Berendonk TU, ym. A genome-wide scan of wastewater E. coli for genes under positive selection: focusing on mechanisms of antibiotic resistance. *Sci Rep* 2022;12:8037.
- Wong F, Krishnan A, Zheng EJ, ym. Benchmarking AlphaFold-enabled molecular docking predictions for antibiotic discovery. *Mol Syst Biol* 2022. DOI:10.15252/msb.202211081.
- Smith NM, Lenhard JR, Boissonneault KR, ym. Using machine learning to optimize antibiotic combinations: dosing strategies for meropenem and polymyxin B against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1207–13.
- Brown ED, Wright GD. Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature* 2016;529:336–43.
- Cizman M, Plankar Srovin T. Antibiotic consumption and resistance of gram-negative pathogens (collateral damage). *GMS Infect Dis*, julkaistu verkossa 9.8.2018. DOI:10.3205/id000040.
- Zheng W, Thorne N, McKew JC. Phenotypic screens as a renewed approach for drug discovery. *Drug Discov Today* 2013; 18:1067–73.
- Stokes JM, Yang K, Swanson K, ym. A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell*. 2020;181:475–83.
- Wang Y, Li F, Bharathwaj M, ym. DeepBL: a deep learning-based approach for in silico discovery of beta-lactamases. *Brief Bioinform* 2021;22:bbaa301.