

Potenciál fágové terapie v léčbě infekcí kůže a měkkých tkání

MUDr. Dominika Matysková¹, Mgr Lukáš Vacek³, prof. MUDr. Filip Růžička, Ph.D.³,
prof. MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D., MBA, LL.M.^{1,2}

¹Klinika popálenin a plastické chirurgie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

²CEITEC – Středoevropský technologický institut, Vysoké učení technické v Brně

³Mikrobiologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Léčba infekčních onemocnění kůže a měkkých tkání je každodenní praxí lékařů chirurgických oborů, a i přes široké terapeutické možnosti stále představuje značné riziko morbidit i mortality, zejména u těžkých stavů spojených s nekrotizujícími infekcemi. Výskyt patogenních kmenů s rezistencí k antibiotické terapii je i u těchto onemocnění stoupajícím problémem, který vede ke snaze hledat jiné terapeutické možnosti. Jednou ze slibných variant může být i fágová terapie, která právě díky výskytu antibiotických rezistencí zažívá renesanci na poli výzkumu a má potenciál zaujmout místo i v klinické praxi.

Klíčová slova: infekce kůže a měkkých tkání, fágová terapie, bakteriofágy.

The potential of phage therapy in the treatment of skin and soft tissue infections

Therapy of infectious diseases of skin and soft tissue is a daily part of clinical practice at surgical departments. Despite a wide spectrum of antimicrobial therapeutics, it still remains a significant morbidity and mortality, especially in the serious cases connected with necrotizing infection. Occurrence of the multiresistant variant of the pathogen is an increasing problem leading to the effort to find other effective therapeutic possibilities. A phage therapy appears to be one of the promising variants with a potential to become a part of common clinical practice.

Key words: skin and soft tissue infection, phage therapy, bacteriophage.

Úvod

Infekce kůže a měkkých tkání (skin and soft tissue infections, SSTIs) zahrnují velké množství patologických stavů od lehkých povrchových infekcí až po těžké nekrotizující infekce s nutností hospitalizace pacienta na oddělení intenzivní péče (1) a představujících značné riziko následné morbidit i mortality. SSTIs mohou postihovat kůži, podkoží, fascii a svalovou tkáň a jejich léčba se dotýká mnoha lékařských odborností, a to nejen chirurgických oborů. Incidence těžkých nekrotizujících infekcí je

udávána ročně asi 0,3–5 případů na 10 000 osob (2).

Infekce kůže a měkkých tkání vznikají na základě úrazu, hematogenního diseminace infekční komplikace jiného kompartmentu, po píchnutí hmyzu či po poranění jiným živým organismem, nejčastěji se však setkáváme i s iatrogenním původem SSTIs.

Klinický průběh onemocnění se odvíjí od unikátní interakce mezi hostitelem a patogenem tedy: rozsahu postižené oblasti, vyvolávajícího agens a jeho případných rezistencí k antibiotické terapii a v neposlední řadě na

celkovém stavu pacienta a jeho komorbiditách (1).

Původci SSTIs

Infekce kůže a podkoží je nejčastěji způsobena G-pozitivními kmeny, nejčastějšími původci jsou *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes*. V etiologii infekce postihující hlubší vrstvy podkoží, fascie a svalovou tkáň hrají roli i G-negativní kmeny, například *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* nebo bakterie z řádu Enterobacteriales. Stále častěji se setkáváme s kmeny s antibio-

tickou rezistencí, nejčastěji se jedná o *methicillin-rezistentní S. aureus* (MRSA) (3).

Léčba SSTIs

V závislosti na tíži postižení osciluje terapeutický přístup k pacientům s SSTIs od konzervativní, topické administrace látek s antimikrobiální účinností, přes limitovanou chirurgickou terapii (incize) až po nutnost systémové intenzivní terapie s radikální chirurgickou intervencí.

Hlavním pilířem léčby je antibiotická terapie, která by měla být vedena cíleně na základě výsledků mikrobiologického vyšetření. I přes to, že máme dnes k dispozici širokou škálu lokálních i celkových antibiotik a chemoterapeutik, stále se v klinické praxi setkáváme s infekčními onemocněními vyvolanými bakteriálními kmeny se závažnou antibiotickou rezistencí, jejichž léčba představuje postupně se rozvíjející globální problém, který bude bez pochyby terapeutickou výzvou příštích generací lékařů napříč všemi obory. Kromě důsledného dodržování principů racionálního užívání antibiotické terapie je ale dalším důležitým bodem boje s antibiotickou rezistencí hledání nových antimikrobiálních látek a výzkum jejich použití v klinické praxi. Jednou z potenciálních variant je i fágová terapie, která nyní na poli výzkumného použití představuje slibnou terapeutickou metodu léčby infekcí.

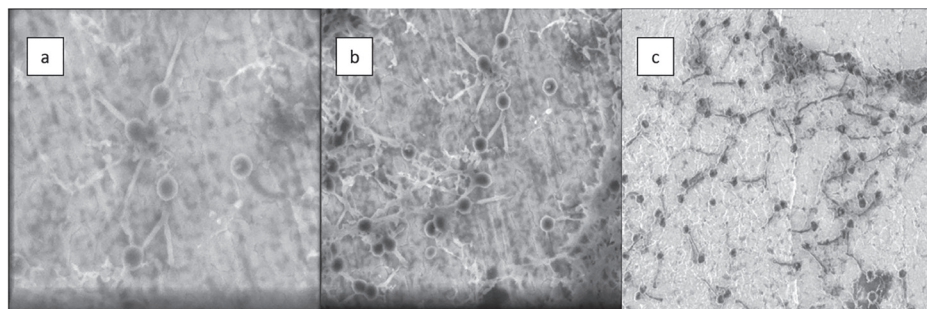
Fágová terapie

Historie

Bakteriofágy (zkráceně fágy) jsou viry infikující bakteriální buňky (Obr. 1.). Fágy představují nejrozšířenější organismy na planetě Zemi vůbec, jejich celkový počet se odhaduje na 10^{31} . Předpokládá se, že ve většině prostředí fágy převyšují počet svých bakteriálních hostitelů přibližně desetkrát (4).

Fágy objevili v 10. letech 20. století téměř současně a nezávisle na sobě Twort (1915) a d'Herelle (1917) (5, 6). První zprávy o použití v lékařství pocházejí z 20. let 20. století a později, ve 30. letech 20. století, bylo zaznamenáno širší použití. Vědecký zájem o fágy však opadl s rozmachem antibiotické terapie ve 40. letech 20. století. Rozvoj fágové terapie (FT) probíhal pouze v několika málo zemích, především

Obr. 1. Snímky bakteriofágů z rastrovacího elektronového mikroskopu (Magellan 400), zvětšení 100 000× (a), 65 000× (b) a 35 000× (c)



v Gruzii, Rusku, Polsku nebo Francii. FT však postupně znovu získává pozornost vědců a lékařů ruku v ruce s prudkým rozvojem antimikrobiální rezistence a naléhavou potřebou hledání nových alternativ k antibiotikům (7–11).

Principy a použití

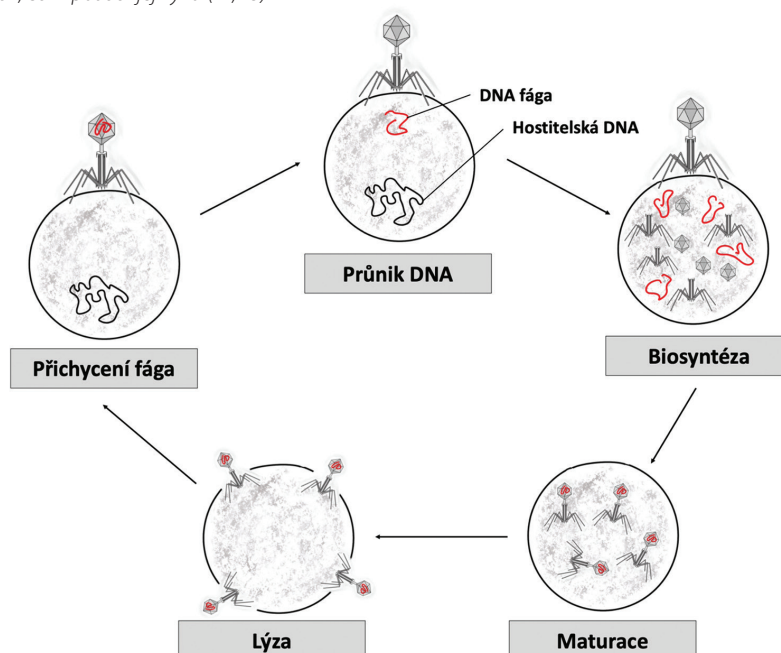
Hlavní výhody a nevýhody FT lze identifikovat, vezmeme-li v úvahu životní cyklus fágů. Tradičně se u fágů popisují dva hlavní životní cykly, lytický a lyzogenní. U lytické fágové infekce se rozeznává několik odlišných fází, které jsou schematicky znázorněny na Obr. 2.

Hlavní výhodou FT je proto baktericidní účinek (předpokladem je striktní použití lytických fágů), množení fágových částic v přítomnosti cíle (bakteriálních buněk),

minimální narušení normální mikroflóry díky specifickému rozpoznání hostitelské bakteriální buňky a nízká až neměřitelná toxicita vůči eukaryotickým buňkám. Lze nalézt i další výhody, jako je nízká indukce rezistence, univerzálnost použití nebo relativně nízké výrobní náklady (14).

Na druhou stranu existují i možné nevýhody. Ne všechny fágy jsou potenciálně použitelnými terapeutiky, a to kvůli jejich životnímu cyklu, konkrétně přechodu k lyzogennímu cyklu. Během lyzogenního cyklu je genom fága integrován buď přímo do bakteriálního genomu nebo je udržován jako plazmid. Genom fága se tak pasivně replikuje s jeho bakteriálním hostitelem. Takové fágy se označují jako profágy neboli temperované fágy (15, 16).

Obr. 2. Lytický cyklus fága (autor Lipový B.). Po navázání fága na hostitelskou buňku prostřednictvím specifického receptoru dochází k transportu fágových nukleových kyselin do nitra buňky. Následuje vyřazení bakteriálních obranných mechanismů, exprese fágových genů, replikace fágového genomu a jeho zabalení do proteinových částic. Na konci cyklu se maturované fágové částice uvolní z bakteriální buňky do okolí, což způsobí její lýzu (12, 13)



Obecně jsou terapeuticky nežádoucí fágy s obsahem genů, jako jsou toxiny nebo geny bakteriální rezistence. Potenciálním problémem se předchází celogenomovou sekvenací a hledáním takových nežádoucích genů.

Výše zmíněná značná hostitelská specifita může být i nevýhoda. Některé fágy jsou totiž specifické nejen pro určitý bakteriální rod nebo druh, ale také pro určité bakteriální kmeny v rámci bakteriálního druhu, což komplikuje možnosti terapie. Tuto konkrétní nevýhodu lze ale řešit např. podáváním tzv. fágových koktejlů, tedy přípravků s více než jedním druhem fága. Ideálním řešením je pak plné přizpůsobení podávaného fágového preparátu konkrétním potřebám daného pacienta (14).

Ačkoli jsou fágy obecně považovány za netoxické, mohou interagovat s imunitním systémem, a tedy potenciálně vést k nevhodným imunitním reakcím. Pro takové reakce ale svědčí jen málo důkazů a nepředstavují zásadní problém při použití FT. Stále probíhá diskuse o použití fágů, jejich bezpečnosti, možné cytotoxicitě a imunogenicitě. Hlubší poznatky z nedávných klinických studií ukazují, že FT, tak

jak se v současnosti praktikuje, má jen zřídka, pokud vůbec, vedlejší účinky (14, 17).

Příkladem mohou být dvě observační studie zaměřené na chronické rány s počtem 20 (18) resp. 48 pacientů (19), kdy se mírné vedlejší účinky projevily pouze u jednoho, výrazný léčebný efekt byl však zaznamenán u všech. Jako další příklad je možné uvést randomizovanou klinickou studii (fáze I) zaměřenou na bezpečnost použití fágové terapie u pacientů s chronickými bérčovými vředy, kde nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi léčenou (n = 20) a neléčenou (n = 22) skupinou pacientů, ani v jedné totiž nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky.

Recentní systematický review (20) věnující se bezpečnosti u účinnosti FT pracující konkrétně s 52 studiemi zaměřenými na bezpečnost a 59 studiemi zaměřenými na efektivitu FT dochází k závěru, že pouze u 7 % pacientů se vyvinuly mírné vedlejší účinky, které trvaly po dobu podávání FT, u ostatních pacientů nebyly vedlejší účinky pozorovány. Přitom bylo klinické zlepšení zaznamenáno u 79 % pacientů a eradikace bakterií u 87 % pacientů léčených FT. Nové klinické studie

na toto téma jsou registrovány a lze je nalézt na příslušných internetových stránkách (např. <https://globalclinicaltrialdata.com/> nebo <https://clinicaltrials.gov/> nebo <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>).

Stále bohužel platí, že farmaceutické a biotechnologické společnosti investují spíše do fágových produktů pro dekontaminaci a potravinářské nebo veterinární použití než pro použití v klinické praxi, a to především kvůli ochraně práv duševního vlastnictví a patentovým řízením. Narozdíl od antibiotik budoucí použití fágů v rutinní klinické praxi dále komplikují problémy s jejich standardizací, skladováním a hodnocením jejich komplexních (zvláště imunologických) účinků. Proto bude esenciální nejen vyřešení duševního vlastnictví, ale také otázka vhodného nosiče pro optimalizaci účinnosti tohoto druhu terapie tzv. „phage-delivery“ systémy.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-05-00166.

Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

LITERATURA

1. Stiefferman AE, Mazi P, Burnham JP. Severe skin and soft-tissue infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43(1):3-9.
2. Cunto ER, Colque AM, Herrera MP, et al. Severe skin and soft tissue infections. An update. *Medicina (B Aires).* 2020;80(5):531-540.
3. Gürlich R, Adámková V, Ulrych J, et al. Skin and soft tissue infections (SSTIs). *Rozhl Chir.* 2016;95(4):141-146.
4. Suttle CA. Viruses in the sea. *Nature.* 2005;437(7057):356-61.
5. Twort FW. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *The Lancet.* 1915;186(4814):1241-1243.
6. D'Herelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *Acad Sci Paris.* 1915;165:373-375.
7. Kaźmierczak Z, Górski A, Dąbrowska K. Facing antibiotic resistance: *Staphylococcus aureus* phages as a medical tool. *Viruses.* 2014;6(7):2551-2570.
8. Jasieński J. O bakteriofagi. *Chirurgia Kliniczna.* 1927(4):67-73.
9. Eaton MD, Bayne-Jones S. Bacteriophage therapy: Review of the principles and results of the use of bacteriophage in

- the treatment of infections. *Journal of the American Medical Association.* 1934;103(23):1769-1776.
10. Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, et al. Phage treatment of human infections. *Bacteriophage.* 2011;1(2):66-85.
11. Summers WC. The strange history of phage therapy. *Bacteriophage.* 2012;2(2):130-133.
12. Lawrence D, Baldridge MT, Handley SA. Phages and human health: More than idle hitchhikers. *Viruses.* 2019;11(7):587.
13. Ofir G, Sorek R. Contemporary phage biology: From classic models to new insights. *Cell.* 2018;172(6):1260-1270.
14. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage.* 2011;1(2):111-114.
15. Goerke C, Köller J, Wolz C. Ciprofloxacin and trimethoprim cause phage induction and virulence modulation in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2006;50(1):171-177.
16. Gogokhia L, Buhrke K, Bell R, et al. Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and

- colitis. *Cell Host & Microbe.* 2019;25(2):285-299.e8.
17. Górski A, Międzybrodzki R, Weber-Dąbrowska B, et al. Phage therapy: Combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2016 [cited 2023 Aug 10];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01515>.
18. Gupta P, Singh HS, Shukla VK, et al. Bacteriophage therapy of chronic nonhealing wound: Clinical study. *The International Journal of Lower Extremity Wounds.* 2019;18(2):171-175.
19. Patel DR, Bhartiya SK, Kumar R, et al. Use of customized bacteriophages in the treatment of chronic nonhealing wounds: A prospective study. *The International Journal of Lower Extremity Wounds.* 2021;20(1):37-46.
20. Uytendaele S, Chen B, Onsea J, et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases.* 2022;22(8):e208-220.