

Fágok ihlette mikrobiom modulálás az atópiás dermatitis kezelésében*

Microbiome modulation inspired by phages – a therapeutic possibility in atopic dermatitis

PÓNYAI GYÖRGYI DR.

Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A fágok vírusok, melyek host-specifikusan fertőznek baktériumokat és fenntartják a normál, kommenzális mikrobiom dinamikus egyensúlyát. A lítikus fágok megelőzik az ártalmas baktériumok túlszaporodását endolizinjek kiváltotta direkt lízis révén. Az exogén módon, célzottan alkalmazott endolizinek már percekben belül a célsejt pusztulását okozzák, és ez a felgyorsult bactericid hatás jelentősen korlátozza az esetleges adaptálódást, illetve a rezisztencia kialakulását. A fág-terápiák kombinálhatók szimbióta baktériumokkal, antibiotikumokkal vagy probiotikumokkal. Atópiás dermatitisben reális kezelési lehetőség a *Staphylococcus aureus* kolonizációjának csökkentése és klinikailag releváns redukciója célzott fág-terápia segítségével.

Kulcsszavak:

mikrobiom – *Staphylococcus aureus* – atópiás dermatitis – fág-terápia

SUMMARY

Phages are viruses that can infect bacteria host-specifically and support the balance of the normal, commensal microbiome. Lytic phages prevent the overgrowth of harmful bacteria by direct lysis. The activity of exogenous endolysins used in targeted therapies can lead to the lysis of the bacterial cell within minutes, limiting the possible adaptation and the development of resistance. Phage therapies can be combined with symbiotic bacteria, with antibiotics and probiotics. In atopic dermatitis phage treatments can be a realistic therapeutic goal to reduce the colonisation of *Staphylococcus aureus*.

Key words:

microbiome – *Staphylococcus aureus* – atopic dermatitis – phage therapy

A fág-terápiák során bakteriális, fertőző betegségeket kezelhetünk a bakteriofágok lítikus aktivitását kihasználva. A fágok vírusok, melyek képesek baktériumokkal teli környezetben szaporodni, és miközben baktériumokat fertőznek, a humán sejteket nem támadják. A *phageoma* egy adott környezetben létező fágok közössége, melynek – állandó kontroll révén – jelentős hatása van az ott kialakuló lokális mikrobiom összetételére. A lítikus fágok megelőzik az ártalmas baktériumok túlszaporodását direkt lízis segítségével, más csoportok a szimbiotikus baktériumok túlélését segítik elő – a dinamikus egyensúly biztosítja a mikrobiom optimális működését és funkcióját.

A fág-terápia nagy távlatokat nyújtó lehetőség a bőr mikrobiom modulálására, bizonyos betegségek megelőzésére, illetve antimikrobiális terápiájára. A bőr *phageoma* jelenléte és összetétele szoros kapcsolatban áll a mikrobiom aktuális állapotával, a bőr egészségével. Az egyes fágok host-specificitást mutatnak, és így meghatározott típusú baktériumokat fertőznek, ami célzott prevenciót, illetve kezelést tesz lehetővé. A baktériumok és a fágok több millió évre vissza-

tekintő, párhuzamos evolúciója révén a fágok endolizinjek képesek a baktériumfal esszenciális kötési pontjainak bonthatására, úgy, hogy ehhez a hatáshoz a host tartósan nem tud adaptálódni. A természetes előforduló fágok valamely okból létrejövő, csökkent koncentrációja az adott lokalizációban bizonyos baktériumok túlszaporodásával jár. A fág szupplementáció (orálisan vagy lokálisan) ezt a folyamatot visszafordíthatja és normalizálhatja (1,2).

Célzott terápiában, exogén módon alkalmazott endolizinek aktivitása már percekben belül a célsejt líziséhez vezethet. Az így felgyorsult bactericid hatás jelentősen korlátozza az esetleges adaptálódást, illetve a rezisztencia kialakulását. A baktériumfal több pontján egyidejűleg támadva, még tovább csökkenthető ezek esélye. Egy ilyen kezelés egy más (adott esetben hasznos) baktériumokkal, illetve egyéb mikrobákkal teli, komplex környezetben a patogén baktériumok szelektív gátlását, eltávolítását teszi lehetővé, a „normál” mikrobiom károsítása nélkül.

A fág-terápiák kombinálhatók szimbióta baktériumokkal (bőr esetében jellemzően *Staphylococcus epidermidis*-

el), antibiotikumokkal, vagy probiotikumokkal. Adhatók komplex terápiás koktélokban is, különös tekintettel arra, hogy az esetleges – akár methicillinre kialakuló – rezisztenciát kiküszöböljék. Az adagolás módja – a kérdéses lokalizációtól függően – lehet orális, lokális, intraperitoneális, intravénás vagy intranasális. A természetes antimikrobiális hatással is rendelkező kommenzális flóra megőrzése kiemelten fontos a gyógyszeres terápiák mellékhatásai, az ezek következtében megjelenő új tünetek, akár konkrét betegségek, illetve a multirezisztencia megelőzése céljából is. A fág-terápiák hatékonyságáról a bél-mikrobiom eltéréseinél, otitis mediában, bőrbetegségek közül pedig égések, lábfekélyek, acne, psoriasis, impetigo, folliculitis, atópiás dermatitis vonatkozásában rendelkezünk adatokkal (1-11).

Az atópiás dermatitis (AD) etiológiája multifaktoriális, a gyulladáshoz vezető tünetek megjelenésében jelentős szerepe van a barrier-diszfunkciónak, ehhez kapcsolódva a bőr mikrobiom dysbiosisnak. Ennek központi eleme a *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) fokozott kolonizációja, gyulladáskeltő, – fenntartó hatása, valamint a kommenzális flóra mennyiségi és diverzitás-csökkenése, a szimbiota mikrobák relatív hiánya. Az AD terápiájában ezért kiváló stratégia lehet a mikrobiom egyensúly célzott fenntartása, illetve a már dysbiotikus mikrokörnyezet restaurálása, a *S. aureus* visszaszorításával, illetve eliminációjával. A *S. aureus* fokozott kolonizációja – többek között a pro-inflammatorikus citokinek felszabadulását stimuláló staphylococcalis enterotoxinok produkciója révén – AD-ben jelentős mértékben felelős a gyulladás kialakulásáért és fenntartásáért, valamint a barrier-funkció további romlásáért. A *S. aureus* szuperantigénjeinek, illetve toxinjainak hatására jellemző az IL-4 és IL-13 overexpressziója és a patogének ellen védelmet nyújtó antimikrobiális peptidok (cathelicidin, human beta-defensin) down-regulációja. Gátlódik a bőr barrier felépítésében szerepet játszó proteinek és ceramidok, valamint a természetes nedvesítő faktorok expressziója, és a keratinocita differenciálódás. A *S. aureus* biofilmet képez, mely támogatja az anyagcseréjét és védelmet biztosít számára. A baktérium képes szteroid-rezisztencia kiváltására is, mely a terápia ineffektivitásában nyilvánul meg, és más hatóanyagok (lokális calcineurin inhibitorok, illetve szisztémás szerek) bevezetését teszi szükségessé.

A különféle (lokális és szisztémás) antibiotikumokra kialakuló, világszerte egyre gyakoribbá váló rezisztencia, és egyéb, nem kívánatos mellékhatások miatt az elmúlt évtizedekben jelentősen megnőtt az igény alternatív terápiák kifejlesztésére és használatára. Ide tartoznak a probiotikus, prebiotikus kezelések, a bőr mikrobiom transzplantáció révén történő modulálása, a kommenzális flóra regenerálása és szintetikus antimikrobiális peptidok alkalmazása is. Az AD bázisterápia részeként ismert emolliens-használat már önmagában is fokozza a natív bőr flóra tagjai közül a *Streptococcusok*, *Corynebacteriumok*, *Propionibacteriumok* kolonizációját, ami a mikrobiom diverzitásának fenntartásával, sőt fokozásával csökkenti a gyulladáshoz vezető tünetek kialakulásának esélyét. Az egészséges bőr tipikus szimbiótájaként ismert *Staphylococcus epidermidis* transzplantációja is hatékony stratégia lehet a bőr mikroflóra össze-

tételének javítására, illetve a normál, egyensúlyi állapot visszaállítására (1, 6,7,11,12).

A fág eredetű, endolizin alapú terápia a *S. aureus* szelektív eradikációjának ígéretes módszere. Az endolizinek a fágokból származó hidrolázok, melyek a bakteriális hostban képződnek a fág lítikus ciklusa során. Hidrolizist és peptidoglikán sejtfal-degradációt okoznak a bakteriális host lízisét kiváltva. Tisztított endolizin kivonatok exogen, in vitro alkalmazása is antimikrobiális hatású, feltehetőleg szintén fág-indukált sejtlyzisz révén. A Gram-pozitív baktériumokat célzó fágok endolizinjei gyakran modulárisok: tartalmaznak egy (vagy több), host-specifikus felismerést lehetővé tevő C-terminalis, sejtfal-kötő domént, valamint N-terminalis enzimatikusan aktív domén(ek)e(t), melyek a cukor-cukor, cukor-peptid vagy peptid-peptid kötéseket hasítják a bakteriális sejtfal peptidoglikán rétegeiben. A több endolizin doménjeit is tartalmazó rekombináns endolizinek szélesebb körű antimikrobiális aktivitást biztosítanak. Az ezekkel zajló fejlesztések specifikus támadáspontokon bevethető, „dizájner”-endolizinek megalkotását teszik lehetővé. A jövőben tehát valószínűleg a kombinációs terápiák terjednek majd el, fokozottabb hatékonyságuk és biztonságosságuk miatt.

Atópiás dermatitisben a (kombinált) fág-terápiával inkább a *S. aureus* kolonizációjának csökkentése és klinikailag releváns redukciója (valamint ennek fenntartása) lehet reális terápiás cél és kevésbé a teljes eradikáció. A kezelés során figyelemmel kell lenni ugyanis arra is, hogy az atópiás predispozícióra jellemző barrier-zavar és a kapcsolódó nazális *S. aureus* hordozás, valamint a konstans környezeti expozíció fontos hajlamosító tényezők a patogén mikroba gyors rekolonizációjára szempontjából. A gyulladáshoz vezető tünetek így hamar recidiválhatnak. Az adag többszöri ismétlése tehát hatékonyabb, mint egy egyszeri fág-dózis. További kihívás az adott készítmény hatékonyságának becslése a bakteriális metabolizmus függvényében a típusos mikrokörnyezetben (lényeges például a pH szerepe), a megfelelő vivőanyag (pl. krém, gél, kapszula) kiválasztása, valamint a párhuzamosan alkalmazott kezelések (pl. lokál szteroid) használatának és adagolásának optimalizálása. A fág-rezisztencia előfordul, bár nem jellemző, az antibiotikum-rezisztenciánál 10-szer ritkábban alakul ki, és ehhez alkalmazkodó fág-koktélok szupplementációjával megelőzhető, illetve megszüntethető (1,2,6,11).

A fág-alapú terápiák (különösen kombinációban) ígéretesek, hatékonyságuk az eddigi vizsgálatok alapján bizonyított. Eredményesen gátolhatják a bakteriális biofilm kialakulását, és a patogének kolonizációját úgy, hogy nem ronszolják a normál, kommenzális mikrobiomot, valamint antibiotikum -rezisztens baktériumok esetén is alkalmazhatók (2,6,7,10,11).

IRODALOM

1. Shimamori Y., Mitsunaka S., Yamashita H. és mtsai: Staphylococcal phage in combination with Staphylococcus epidermidis as a potential treatment for Staphylococcus aureus – associated atopic dermatitis and suppressor of phage-resistant mutants. *Virus* (2021) 13, 7. DOI: 10.3390/v13010007

2. *Natarelli N., Gahoonia N., Sivamani R.K.*: Bacteriophages and the microbiome in dermatology: the role of the phageome and potential therapeutic strategy. *Int J Mol Sci* (2023) *24*, 2695. DOI:10.3390/ikms24032695
3. *Fish R., Kutter E., Wheat G. és mtsai*: Compassionate use of bacteriophage therapy for foot ulcer treatment as an effective step for moving toward clinical trials. *Methods Mol Biol* (2018) *1693*, 159-170. DOI: 10.1007/978-1-4939-7395-8_14
4. *Chadha P., Katare O.P., Chhibber S.*: In vivo efficacy of single phage versus phage cocktail in resolving burn wound infections in BALB/c mice. *Microb Pathog* (2016) *99*, 68-77. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.08.001
5. *D'Accolti M., Sofritti I., Lanzoni L. és mtsai*: Effective elimination of Staphylococcal contamination from hospital surfaces by a bacteriophage-probiotic sanitation strategy: a monocentric study. *Microb Biotechnol* (2019) *12*, 742-751. DOI:10.1111/1751-7915.13415
6. *Totté J.E.E., van Dorn M.B., Pasmans S.G.M.A.*: Successful treatment of chronic Staphylococcus aureus- related dermatoses with the topical endolysin Staphfect SA.100: a report of 3 cases. *Case Rep Dermatol* (2017) *9*, 19-25. DOI: 10.1159/000473872
7. *Totté J., de Witt J., Pardo L. és mtsai*: Targeted anti-staphylococcal therapy with endolysins in atopic dermatitis and the effect on steroid use, disease severity and the microbiome: study protocol for a randomized controlled trial (MAAS trial). *Trials* (2017) *18*, 404. DOI: 10.1186/s13063-017-2118-x
8. *Odell I.D., Flavell R.A.*: Microbiom ecology of eczema. *Nat Microbiol* (2016) *1*, 16135. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.135
9. *Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S. és mtsai*: Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* (2017) *9*, 1-22. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680
10. *Ly-Chatain M.H.*: The factors affecting effectiveness of treatment in phages therapy. *Front Microbiol* (2014) *5*, 51. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00051
11. *Tham E.H., Koh E., Common J.E.A. és mtsai*: Biotherapeutic approaches in atopic dermatitis. *Biotechnol J* (2020) *15*, 1900322 DOI:10.1002/biot.201900322
12. *Geoghegan J.A., Irvine AD., Foster T.J.*: Staphylococcus aureus and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship. *Trends in Microbiology* (2018) *26*, 484-497. DOI:10.1016/j.tim.2017.11.008

A publikáció a L'Oreal Magyarország Kft./LA ROCHE POSAY támogatásával jelent meg. A cikk teljes tartalma, a közölt információk a szerző személyes nézeteit tükrözi.

Érkezett: 2023.12.29.

Közlésre elfogadva: 2024.01.09.