

FANTASTYCZNY FACH FAGÓW

O tym, co się stało z antybiotykami i w jaki sposób mogą je zastąpić bakteriofagi, mówi **prof. dr hab. med. Andrzej Górski** z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN.



JAKUB OSTALOWSKI

ACADEMIA: Zajmuje się pan terapią fagową. Czy na dynamikę jej rozwoju wpływa fakt, że możliwości stosowania antybiotyków powoli się kończą?

ANDRZEJ GÓRSKI: O skali zagrożenia świadczy fakt, że dramatycznie rosnącym problemem lekooporności drobnoustrojów zajęło się ostatnio (wrzesień 2016) Zgromadzenie Ogólne ONZ. Sekretarz generalny ONZ porównał je do wyzwania, jakim jest globalne ocieplenie klimatu, zaś dyrektor generalny WHO dodał, że bliski jest czas, gdy lekarz będzie zmuszony powiedzieć choremu: „Przykro mi, ale nic nie mogę zrobić”. W istocie eksperci uważają, że *de facto* znaleźliśmy się już w erze przedantybiotykowej. Ostatnio bowiem opisano przypadek chorej z zakażeniem układu moczowego wywołanym bakterią *E.coli* zawierającą gen oporności na kolistynę, antybiotyk ostatniej szansy – używany wyłącznie wtedy, gdy zawiodły już inne antybiotyki (w szczególności karbapenemy). A przecież z antybiotykami wiązano tak wielkie nadzieje, że w latach 50. w Stanach Zjednoczonych Surgeon General, najbardziej reprezentatywny przedstawiciel amerykańskiej agencji zdrowia publicznego, stwierdził, że podręczniki chorób zakaźnych nie będą już potrzebne. Niedługo potem okazało się, że bakterie są sprytniejsze i potrafią uodpornić się na antybiotyki.

Terapia fagowa to nie nowość. Była prowadzona na początku XX w.

Tak, fagi zostały odkryte 100 lat temu. W 1915 r. brytyjski bakteriolog Frederick Twort zwrócił uwagę, że wirus może być czynnikiem bakteriobójczym. Potwierdził to kanadyjski mikrobiolog Félix d’Hérelle, który wkrótce potem wyizolował pierwsze fagi i podjął pierwsze próby terapii fagowej. Była ona potem dość szeroko stosowana, również w USA (gdzie preparaty fagowe produkowała znana firma Eli Lilly) przed II wojną światową.

Terapia została jednak na Zachodzie zarzucona po odkryciu antybiotyków w latach 40. Rozwijała się natomiast w byłym Związku Radzieckim, który miał ograniczony dostęp do zachodnich zdobyczy nauki. Czy fakt, że w Polsce mamy ośrodki terapii fagowej, można tłumaczyć zasłobnością historyczną?

Rzeczywiście, ośrodkiem o największych zasługach i tradycji w terapii fagowej jest Instytut im. George Eliawy w Tbilisi w Gruzji, kiedyś w Związku Radzieckim. Terapię tę rozpoczęto tam tuż po I wojnie światowej. W Polsce mamy podobną tradycję – pierwsze doniesienia o terapii fagowej pochodzą z lat 20. XX w., istotne zasługi dla jej rozwoju położył zaś prof. Ludwik Hirszfild, który zajmował się badaniami nad fagami jeszcze w Państwowym Instytucie Higieny w Warszawie, a następnie przeniósł je do założonego przez siebie instytutu we Wrocławiu. Kontynuatorem tych badań i terapii był w latach 70. i 80. prof. Stefan Ślopek.

Czy antybiotykooporność to duży problem?

Jak wspomniałem uprzednio, zagrożenie antybiotykoopornością rośnie lawinowo. Ekspercki raport sporządzony na zamówienie premiera Wielkiej Brytanii Camerona przewiduje, że – o ile nic się nie zmieni – do 2050 r. będzie to główna przyczyna zgonów, wyprzedzająca nowotwory. Szacuje się, że z jej powodu może umrzeć nawet 10 mln osób. Mowa tu o zakażeniach dobrze znanymi, pospolitymi patogenami, takimi jak gronkowce, Klebsiella czy Pseudomonas.

Czy za ten stan możemy winić nadużywanie antybiotyków?

Na świecie stosuje się zbyt wiele i nie zawsze jest to uzasadnione. W ogromnych ilościach są podawane także zwierzętom hodowlanym. Za obecny kryzys, poza nadmiernym użyciem, odpowiadają zbyt wolne postępy we wprowadzaniu nowych preparatów antybiotykowych. Branża farmaceutyczna wycofuje się z poszukiwania nowych antybiotyków, bo spodziewany zysk z takiego leku jest niski w porównaniu z nakładami koniecznymi do jego wytworzenia, ponieważ bakterie szybko uodporniają się na nowe preparaty.

Bakteriofagi mogą zastąpić antybiotyki.

Czym one są?

Wirusami.

Wirusy kojarzą się z patogenami chorobotwórczymi.

Tak, ale fagi będące wirusami bakteryjnymi nie wykazują predylekcji do komórek ssaków, w każdym razie na tyle istotnej, że mogłyby to powodować znaczące uszkodzenie funkcji tych komórek. Infekują tylko bakterie i są na ogół wysoko wyspecjalizowane – w przeciwieństwie do antybiotyków. Niektóre fagi są tak wysoce specyficzne, że rozpoznają nie tylko określony gatunek, ale konkretny szczep bakterii (do niedawna wykorzystywano je właśnie do typowania szczepów bakterii, zresztą nadal to badanie może mieć pewne znaczenie epidemiologiczne). Tzw. biblioteki fagowe stanowią ważne narzędzie badawcze w biomedycynie.

Skąd się bierze fagi?

Fagi występują wszędzie tam, gdzie są obecne bakterie, na których one żerują. Stanowią integralny element naszego środowiska. Gdybyśmy zbadali herbatę, którą właśnie pijemy, pewnie by się okazało, że w każdym jej mililitrze znaleźlibyśmy miliardy fagów. Podobnie w pokarmach, glebie, a także w odchodach. Najczęściej pozyskuje się fagi terapeutyczne po prostu ze ścieków, często szpitalnych.

W jaki sposób się to robi?

Materiał, w którym spodziewamy się znaleźć fagi, wysiewa się na płytkę z bakteriami. Po inkubacji powstają na niej łyśinki. Są to miejsca, gdzie fagi spowodowały

Prof. dr hab. med. Andrzej Górski

jest immunologiem, członkiem rzeczywistym PAN, kierownikiem Laboratorium Bakteriofagowego i Ośrodka Terapii Fagowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda PAN we Wrocławiu.
 agorski@ikp.pl

lizę bakterii. Zawartość lysinek namnaża się następnie na konkretnych szczepach bakteryjnych, otrzymując preparat fagowy, który po odpowiednim przygotowaniu można stosować jako środek przeciwbakteryjny.

Tym zajmuje się Ośrodek Terapii Fagowej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN – jedyny tego typu w Europie?

Tak, a nawet w skali światowej – jesteśmy jedynym ośrodkiem eksperymentalnej terapii fagowej działającym w zgodzie z aktualnymi wymogami etycznymi, legislacyjnymi i administracyjnymi obowiązującymi w krajach UE oraz USA.

Jak doszło do powstania ośrodka?

Badania nad fagami zainicjował twórca naszego Instytutu, prof. Ludwik Hirszfelf, a terapię fagową rozwijał prof. Stefan Ślopek, jego następcą. W tym okresie Instytut przygotowywał preparaty fagowe, które przekazywano do szpitali, głównie na terenie Dol-

fagowe mogą zostać zarejestrowane jako lek dostępny w aptekach ok. 2025 r.

Czy z fagów można zrobić preparaty i sprzedawać je w aptece jak antybiotyki?

Otrzymać je nie jest aż tak trudno, to nie jest żadne wielkie wyzwanie technologiczne. W aptekach można sprzedawać tylko takie preparaty, które uzyskały odpowiednie akceptacje. Konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych, a takich nie udało nam się dotychczas wykonać z powodu braku środków. Dotychczasowe wyniki opublikowaliśmy w prasie branżowej, np. w uznanym czasopiśmie „Frontiers in Microbiology”. Te wyniki stanowią mocny argument za bezpieczeństwem terapii fagowej, chociaż wymogiem formalnym jej rejestracji są badania kliniczne.

Prezes amerykańskiej agencji ds. badania leków i żywności (FDA), dr RM Califf sugeruje zresztą, że takie badania obserwacyjne mogą w pewnych przypadkach zastąpić badania kliniczne. Jestem przekonany, że prędzej czy później fagi zostaną wprowadzone do standardowej terapii, ponieważ wyścig między bakteriami a naszą cywilizacją zdecydowanie wygrywają bakterie. Może będą to fagi, może produkowane przez nie enzymy niszczące bakterie. Sceptykom zaś odpowiadam: czy jako lekarz z prawie 50-letnim stażem mam pozwolić umrzeć pacjentowi cierpiącemu na nieuleczalną infekcję tylko dlatego, że fagi jeszcze nie są oficjalnie zarejestrowanym lekiem? Mamy przecież wszelkie przesłanki, żeby sądzić, że leczenie to może być skuteczne, a przed wszystkim nie wywiera istotnych skutków ubocznych – a przecież pierwszą zasadą działalności lekarskiej jest właśnie „primum non nocere”.

Dlaczego w Instytucie nie prowadzi się badań klinicznych?

Z prozaicznego powodu: nie mamy na to środków. Takie badania są zwykle finansowane przez przemysł farmaceutyczny, a ten – jak na razie – nie jest fagami poważnie zainteresowany. Jeśli chodzi o środki unijne, to KE ogłosiła dotychczas tylko jeden konkurs i jedynym jego beneficjentem była zagraniczna firma biotechnologiczna. W obecnej strukturze grantów NCBR także bardzo trudno zidentyfikować takie środki, wymagają one współpracy z firmami komercyjnym, a rola instytutów naukowych jest w tych projektach często sprowadzona do podwykonawcy. Mam wątpliwości, czy kryterium zysku powinno być istotnym kryterium przyznawania grantów ze środków publicznych. Tak więc na razie prowadzimy leczenie fagami w ramach terapii eksperymentalnej.

Co to znaczy?

Jeżeli u chorego zawiodły dotychczasowe formy leczenia, to – zgodnie z ustawą o zawodzie lekarza i deklaracją helsińską – lekarz ma prawo zastosować terapię eks-

Fagi mają tę przewagę nad antybiotykami, że są na ogół wysoko wyspecjalizowane. Niektóre do tego stopnia, że atakują jeden szczep bakterii

nego Śląska. Wraz z wejściem naszego kraju do UE należało się dostosować do nowych wymogów, które wymagały m.in. bezpośredniego kontaktu lekarza z pacjentem oraz bieżącej obserwacji i monitorowania chorych. Gdy w 1999 r. objąłem funkcję dyrektora Instytutu, uświadomiłem sobie, że jedyną opcją jest utworzenie ośrodka terapii fagowej. Formalnie znacznie prostsze byłoby stworzenie prywatnego ośrodka, ponieważ prowadzenie terapii nie mieści się w działalności statutowej instytutów PAN. Kontynuując misję prof. Hirszfelda i jego następców, postanowiliśmy jednak taki ośrodek powołać. Najbardziej skomplikowane okazało się uzyskanie odpowiedniego ubezpieczenia. Żaden ubezpieczyciel nie wiedział, czym są fagi, a hasło „wirusy” budziło obawy... Ostatecznie w 2005 r. udało się stworzyć ośrodek działający zgodnie z wszelkimi wymogami krajowymi oraz UE.

Przyjmujemy pacjentów praktycznie z całego świata i stale napływają nowe prośby o pomoc. Idea fagoterapii zyskuje popularność, wśród fachowców słychać nawoływania do stworzenia podobnych ośrodków w innych krajach. Przepisy tego nie zabraniają i eksperci przewidują, że pierwsze preparaty

TERAPIA FAGOWA

perymentalną, tj. taką, której wartość nie została jeszcze ostatecznie potwierdzona zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine, zatem przez badania kliniczne. Powinien przy tym dysponować danymi sugerującymi, że jest ona bezpieczna i może być skuteczna. Wyniki uzyskane w naszym Instytucie i opublikowane w międzynarodowym piśmiennictwie, niewątpliwie stanowią taką podstawę, były prezentowane na licznych konferencjach międzynarodowych, prowadzimy też ożywioną wymianę naukową z zagranicznymi ośrodkami.

Jak terapia w Instytucie wygląda od strony pacjenta?

Rozważamy możliwość leczenia wyłącznie u tych chorych, u których dotychczasowe metody (w szczególności antybiotykoterapia) zawiodły. Po izolacji bakterii z materiału pobranego od chorego sprawdzamy, czy w naszym banku jest fag mogący zwalczyć tę bakterię. Bank ten liczy ponad 700 fagów, zatem istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że się znajdzie. Oczywiście patogeny się zmieniają, zatem i my staramy się stale pozyskiwać nowe fagi, aby nie zostać z tyłu w tym wyścigu.

W trybie ambulatoryjnym?

Tak, nie mamy jeszcze oddziału i na razie funkcjonujemy jako przychodnia.

A ile to kosztuje?

Terapia eksperymentalna nie jest refundowana przez NFZ, zatem trzeba pokryć koszt produkcji bakteriofagów, typowania fagowego i konsultacji lekarskich. Struktura tych kosztów jest podana na stronie naszego Instytutu, na którego konto trafiają należne wpłaty. Ja z tego tytułu nie otrzymuję wynagrodzenia, moi młodsi koledzy lekarze zaś kwoty symboliczne. Mam prawo stwierdzić, że pracujemy *pro publico bono*.

Z jakimi rodzajami zakażeń macie do czynienia?

Właściwie ze wszystkimi, w stosunku do których dysponujemy fagami. Do najczęstszych należą powikłania po operacjach ortopedycznych i złamaniach kończyn, gronkowcowe zapalenie kości, powikłania po wymianie stawu biodrowego i kolanowego. Często mamy do czynienia z zakażeniami dróg moczowo-płciowych, a stosunkowo zachęcające wyniki uzyskujemy u pacjentów z przewlekłym zapaleniem prostaty.

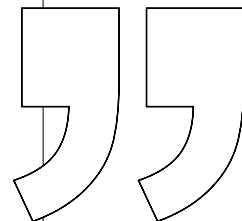
Jak wygląda bank fagów?

Fagi trzymamy zamrożone w fiolkach, w razie potrzeby są odmrażane i namrażane, jak opisano wcześniej. Część preparatów przygotowujemy sami, inne – zwłaszcza wysokooczyszczone, przygotowane w standardzie GMP – możemy zamówić w Biomed Kraków. Są jednak droższe, co nie jest bez znaczenia, ponieważ koszty te spadają na pacjentów. Nie ma przy tym dowodów, że są one skuteczniejsze od preparatów przygotowanych tradycyjnie.

Mówił pan o oddziaływaniach fagów z układem odpornościowym.

To jest zupełnie nowa, fascynująca dziedzina. Zapoczątkowaliśmy ją około 15 lat temu, kiedy zauważyliśmy, że fagi mogą wykazywać interakcje z płytkami krwi i limfocytami. W 2005 opublikowaliśmy hipotezę o ochronnym i potencjalnie immunomodulacyjnym oddziaływaniu fagów obecnych w przewodzie pokarmowym, a także o ich translokacji z tego obszaru do innych tkanek i o możliwym, również immunomodulacyjnym znaczeniu tego zjawiska. Wykazaliśmy m.in., że fagi mogą oddziaływać przeciwzapalnie, powodując redukcję produkcji wolnych rodników (co sprawia, że u leczonych nimi chorych można obserwować dramatyczny nieraz spadek CRP – czułego wskaźnika procesu zapalnego), a także OB i leukocytozy. Mogą także neutralizować działanie endotoksyny, która prawdopodobnie odgrywa istotną rolę w patogenie posocznicy. U myszy mogą powodować zmniejszenie nacieków zapalnych.

Leczymy m.in. zakażenia będące efektem powikłań po operacjach, zapalenia układu moczowego u kobiet i zapalenie prostaty u mężczyzn, także młodych



Jak z tego wynika, nasze wyniki wydają się otwierać nowe pole badawcze nad fagami, niezależne od ich znanego oddziaływania przeciwbakteryjnego.

Czyli fagi nie dość, że leczą infekcję, to sprawiają, że jest ona mniej obciążająca dla chorego.

Tak. Leczenie to suma tych dwóch działań. Fagi nie tylko eliminują bakterie, ale też działają przeciwzapalnie, co może się przyczynić do znacznej poprawy stanu pacjenta.

Wygląda na to, że przed medycyną otwierają się nowe możliwości.

Każdy uczony nie jest wolny od subiektywnej oceny swoich dokonań, z pewnością ta zasada dotyczy i mnie. Mam nadzieję, że nasze publikacje i zaproszenia do wykładów w renomowanych ośrodkach zagranicznych potwierdzają obiektywną wartość naszych prac, już przyznane i zgłoszone patenty potwierdzają zaś ich innowacyjność.

Z PROF. ANDRZEJEM GÓRSKIM
ROZMAWIAŁA AGNIESZKA KŁOCH