



# BAKTERIOFAGI I ICH ROLA W OGRANICZENIU TRANSMISJI BAKTERII LEKOOPORNYCH W HODOWLI ZWIERZĄT

**Adrian Augustyniak<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Katedra Inżynierii Chemicznej i Procesowej Wydziału Technologii i Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie

<sup>2</sup> Centrum Zaawansowanych Materiałów i Inżynierii Procesów Wytwarzania Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie



## Odkrycie, podstawowa biologia i ekologiczna rola bakteriofagów

Bakteriofagi (fagi) są wirusami zdolnymi do namnażania wyłącznie w komórkach bakterii. Pierwsze efekty prawdopodobnego oddziaływania bakteriofagów zostały zauważone przez Ernesta Hankin'a już w 1896 roku w rzekach Ganges i Jumna w Indiach. Potwierdzenie, że za efekt bakteriolizy odpowiadają wirusy, przyszło później i zostało potwierdzone przez Frederica Twort'a (w 1915 r.) i Félix'a d'Hérelle'a (w 1917 r.). Ten drugi zwrócił uwagę, że jako czynnik antybakteryjny fagi mogą potencjalnie służyć celom terapeutycznym. Już w 1921 roku odbyła się pierwsza próba kliniczna, którą przeprowadzili Bruynoghe i Maisin we Francji (20). Ponadto, tego samego roku Oskar Bail zasugerował praktyczne wykorzystanie bakteriofagów jako narzędzie w diagnostyce zakażeń (21). W ten sposób powstało tzw. fagotypowanie, czyli wykorzystanie bakteriofagów do potwierdzania gatunku bakterii. W tej koncepcji wyizolowany szczep bakterii jest testo-

## Bacteriophages and their role in restricting the transmission of drug-resistant bacteria in animal husbandry

*Bacteriophages, viruses that specifically infect bacteria, are often presented as an alternative to antibiotics in treating drug-resistant bacteria. Discovered in the early 20th century, they have been extensively studied to assess their ecological value and practical uses. This morphologically and genetically diverse group consists of lytic phages that can effectively target and eliminate desired bacteria, even from complex environments such as slurry. Many reports show effective use of phages in the eradication of various bacterial pathogens occurring in animal husbandry, including strains of *E. coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, or *Staphylococcus*. Moreover, phages offer a possibility to sanitize the environment surrounding animals, potentially reducing the transmission of undesired drug-resistant bacteria. On the other hand, strict quality control measures, including full genome sequencing and purification of lysates, should be implemented to ensure phage solutions are both safe and efficient. Currently, an increasing number of phage-based solutions are being developed and researched as veterinary medicinal products. However, their use is still largely restricted to cases for which all other treatments failed.*

**Keywords:** Antibiotic resistance, bacterial pathogens, phage therapy, viruses.

wany względem fagów o znanej specyficzności (np. przeciw *E. coli*). Pojawienie się na agarze charakterystycznych przejaśnień (lysinek), które są efektem lizy bakterii spowodowanej przez bakteriofagi, stanowi wynik pozytywny (15). Rozwój praktycznych metod wykorzystania bakteriofagów w terapii nie został zatrzymany w późniejszym czasie, jednak odkrycie antybiotyków oraz metod ich masowej produkcji skutecznie znacząco spowolniło postęp w tej dziedzinie. Niemniej jednak, badania były intensywnie kontynuowane w niektórych miejscach na świecie, w tym w Gruzji i w Polsce, gdzie trwają do dzisiaj (20).

Bakteriofagi składają się z kwasu nukleinowego (DNA lub RNA, które

w obydwu przypadkach może być jednolub dwuniciowe) oraz białkowego kapsydu, zwykle o symetrii ikosaedralnej (choć nie w każdym przypadku). Niektóre bakteriofagi zawierają także zewnętrzną lub wewnętrzną błonę lipidową. Do kapsydu może być strukturalnie przyłączony ogonek (kurczliwy lub niekurczliwy), który jest poprzedzony kołnierzem i zakończony płytką podstawową, jak w przypadku modelowego bakteriofaga T4. W tej ostatniej mogą znajdować się białkowe włókienka i haczyki, które mają znaczenie przy łączeniu z receptorem. Te elementy mają kluczowe znaczenie, ponieważ, aby skutecznie się namnażać, fagi muszą połączyć się z komórką gospodarza i wprowadzić do niej swój materiał genetyczny. Sposób, rozpoznanie i efektywność łączenia z receptorem zależy od bakteriofaga i może być wspomagany poprzez białka kapsydu (25).

Zwykle wymienia się dwa cykle życiowe bakteriofagów, tj. cykl lityczny i lizogenny, gdzie pierwszy kończy się lizą bakterii, a w przypadku drugiego profag wbudowuje się w genom gospodarza, pozostaje latentny do momentu indukcji, kiedy wycina się z genomu, przechodzi w fazę lityczną z wytworzeniem fagów potomnych i ostatecznie niszczy komórkę. Natura bakteriofagów jest jednak bardziej złożona, a infekcja może mieć także inny przebieg, niż dwa wyżej opisane. Sari Mäntynen i wsp. (19) wymieniają sześć różnych strategii infekcyjnych na poziomie komórki gospodarza, w tym infekcję lityczną, infekcję chroniczną produktywną, infekcję chroniczną nieproduktywną, lizogenię z profagiem zintegrowanym z genomem bakterii, lizogenię z profagiem niezintegrowanym oraz pseudolizogenię (czyli stan, w którym kwas nukleinowy faga niezintegrowany z genomem jest przekazywany komórkom potomnym). Ponadto, wyróżniają również stan nosiciela na poziomie ogólnej populacji bakterii. Taki stan występuje, kiedy wśród populacji bakterii opornych na infekcję fagową występują warianty wrażliwe, które umożliwiają podtrzymanie propagacji fagów potomnych.

W przyrodzie bakteriofagi występują powszechnie, a ich szacowana liczba przekracza liczbę bakterii. Odnaleźć je można w każdym środowisku zasiedlanym przez bakterie, a izolacja komórek gospodarza z dużym prawdopodobieństwem świadczy o możliwości wykrycia infekujących go bakteriofagów w tym samym środowisku. Na przykład zostało to potwierdzone poprzez izolację bakterii

lekoopornych z gnojowicy świńskiej, a następnie izolację bakteriofagów z tego samego materiału i wtórne wykorzystanie ich do efektywnego zwalczania bakterii (4). Fagi mają bowiem istotną rolę regulacyjną w środowisku naturalnym i odpowiadają za redukcję nadmiernego namnażania bakterii, co ma znaczenie zarówno w ekosystemach wodnych, jak i lądowych (26). Z tego względu jest wiele miejsc, które mogą służyć jako źródło izolacji fagów, zarówno naturalnych, jak i związanych z działalnością człowieka. Wśród najczęstszych źródeł izolacji wymienia się wodę, glebę, odpady odzwierzęce, a także ścieki komunalne, medyczne i przemysłowe. Izolacja bakteriofagów ze środowiska jest relatywnie łatwa i w uproszczeniu wymaga przefiltrowania próbki i podania jej na agar, na którym wcześniej wysiano bakterie będące gospodarzem (7).

## **Bakteriofagi w otoczeniu i hodowli zwierząt oraz ich zastosowania**

Obecność bakteriofagów jest naturalna zarówno w otoczeniu zwierząt, jak i na nich oraz w ich przewodzie pokarmowym. Zwracają one coraz większą uwagę, ze względu na nasilanie się problemu antybiotykooporności bakterii, oraz stopniowe ograniczanie przez Unię Europejską możliwości stosowania antybiotyków na szeroką skalę (6). Problem jest znaczący w świetle niedawno opublikowanej analizy wykazującej, że w latach 2019-2021 średnie roczne globalne zużycie środków przeciwmikrobiologicznych wynosiło ponad 76 tysięcy ton (3). Poszukiwane są zatem alternatywy dla antybiotyków lub środki, które będą mogły zoptymalizować ich stosowanie. Bakteriofagi mogą sprawdzić się w obydwu przypadkach.

Dzięki specyficzności ich działania fagi mogą być z powodzeniem wykorzystywane do regulowania populacji bakterii wskaźnikowych i usuwania drobnoustrojów patogennych wszędzie tam, gdzie stanowią problem. Co więcej, mogą być wykorzystywane nie tylko w leczeniu i profilaktyce zwierząt, ale także w późniejszej obróbce produktów odzwierzęcych, takich jak mleko. Efekt ten wykazano na przykładzie bakteriofaga ECPS-6 infekującego enterokrwotocznego szczep *E. coli* (O157:H7, EHEC). Potwierdzono, że aktywność lityczna może zostać zachowana nawet w warunkach pasteryzacji, co dodatkowo zwiększa potencjał aplikacyjny niektórych bakteriofagów (13).

Jednocześnie, biorąc pod uwagę, że zwierzęta gospodarskie mogą być bezobjawowymi nosicielami EHEC, istnieje także szansa wykorzystania fagów do ograniczenia skutków tego nosicielstwa. Przypadek szczepów enterokrwotocznych jest szczególny, dlatego że wykorzystanie antybiotyku w terapii może skutkować indukcją profaga kodującego shiga-toksynę. Konsekwencją tej indukcji jest wydzielanie toksyny, co naturalnie jest zjawiskiem niepożądanym (5).

Potencjalnie możliwe jest także stosowanie bakteriofagów razem z antybiotykami. Dotychczas udowodniono, że mogą one działać synergistycznie, a samo zjawisko oznaczono skrótem PAS (od angielskiego Phage-Antibiotic Synergy). Zjawisko to nie jest jednak jednokierunkowe i w zależności od antybiotyku efekt terapeutyczny w niektórych przypadkach może być także negatywny. Tworzenie kombinacji antybiotykoterapii z fagoterapią powinno być więc poparte wcześniejszymi badaniami, ponieważ wzięcie pod uwagę samej klasy antybiotyku może być niewystarczające. Coyne i wsp. (9) wykazali, że antybiotyki oddziałujące na ścianę komórkową mogą wykazywać synergii z bakteriofagami, natomiast inhibitory syntezy białek działały negatywnie. Niemniej jednak, regule tej przeczyły wyniki uzyskane na modelu *Pseudomonas aeruginosa*, gdzie zaobserwowano synergii działania. Z tego względu konieczne są dalsze badania, które skoncentrują się na ustaleniu farmakokinetyki kombinacji antybiotyków z bakteriofagami.

Potencjał do wykorzystania bakteriofagów jest zatem znaczący, a same technologie fagowe mogą być wykorzystywane w licznych segmentach gospodarki, w tym w medycynie ludzkiej i weterynaryjnej, rolnictwie, produkcji żywności, czy ochronie środowiska. Mimo ogromnej różnorodności wśród bakteriofagów naturalnymi kandydatami do przygotowywania preparatów przeciwbakteryjnych są fagi lityczne. Skutecznie zabijają one komórki gospodarza i po uwolnieniu mogą przetrwać w środowisku naturalnym do czasu napotkania kolejnych podatnych bakterii lub inaktywacji (29). Z tego względu mają wartość profilaktyczną i mogą być wykorzystywane do tzw. biosanitizacji środowiska, czyli zabezpieczenia otoczenia zwierząt. Aspekt ten ma znaczący potencjał w świetle badań potwierdzających trwałe usunięcie pałeczek *Salmonella* Enteritidis dzięki fagom w gnojowicy świńskiej (14). Ponadto, działania

profilaktyczne polegające na podawaniu fagów zwierzętom, mogą być skuteczniejsze niż ich leczenie. Do takich wniosków doszli Ahmadi i wsp. po przeprowadzeniu testu fagów skierowanych również przeciwko *S. Enteritidis* na przepiórkach (2).

W przeciwieństwie do antybiotyku, ilość bakteriofaga może w środowisku rosnąć, ponieważ liza każdej zainfekowanej komórki powoduje uwolnienie wielu fagów potomnych. Dodatkowo, wysoka specyficzność działania pozwala na ich precyzyjne stosowanie jednocześnie z drobnoustrojami probiotycznymi (17). Specyficzność bakteriofagów w praktyce może być dostosowywana poprzez dobranie bakteriofagów na tyle specyficznych, że będą atakowały konkretny szczep bakterii. Nowoczesne metody sekwencjonowania bakteriofagów umożliwiają skuteczną predykcję ich specyficzności na podstawie charakterystyki ich genomu (28). Podobny mechanizm został wykorzystany w przypadku usuwania awiopatogennych szczepów *E. coli* z gołębników. Analiza mikrobiologiczna przeprowadzona po stosowaniu preparatu fagowego potwierdziła występowanie pałeczki okrężnicy u gołębi, ale nie szczepów awiopatogennych, które zostały skutecznie usunięte. Opisane testy zostały wykonane przez jedną z firm wytwarzających preparaty bakteriofagowe, natomiast wyniki tych badań nie zostały dotychczas opublikowane w czasopiśmie naukowym.

Istnieje wiele biotechnologicznych możliwości wytwarzania preparatów opartych na bakteriofagach lub ich komponentach przeznaczonych do stosowania w terapii i sanitizacji środowiska. Z reguły tworzy się tzw. koktajl fagowy, czyli mieszaninę różnych bakteriofagów, co zmniejsza ryzyko niepowodzenia kuracji. Najbardziej optymalnym rozwiązaniem jest stosowanie bakteriofagów, które charakteryzują się różnymi drogami wejścia do komórek gospodarza, czyli wykorzystujące różne receptory. Należy podkreślić, że pojedynczy preparat fagowy może być skierowany zarówno przeciw jednemu gatunkowi bakterii, jak i oddziaływać wielogatunkowo (18, 28). Ponadto, skuteczną lizę bakterii można osiągnąć także stosując bakteriofagowe enzymy lityczne, które są kodowane w genomach fagów. Budzą one zainteresowanie sektora farmaceutycznego, ponieważ są bardziej dostosowane do aktualnych przepisów dotyczących produktów leczniczych i weterynaryjnych (10).

## Zalety i ograniczenia stosowania bakteriofagów

Istnieje wiele zalet wynikających ze stosowania bakteriofagów. W przeciwieństwie do antybiotyków, mogą się one utrzymywać w środowisku przez dłuższy czas, dopóki znajdują się tam komórki gospodarza (7, 14). Wytwarzanie bakteriofagów może odbywać się na masową skalę nawet w niewielkich bioreaktorach, ponieważ uzyskiwane ilości fagów po ich precypitacji osiągają wartość przewyższającą  $1,0 \times 10^{14}$  PFU/ml (jednostek tworzących lysinę na mililitr) (11). Przechowywane w warunkach chłodniczych (lodówka) tracą aktywność, jednak proces ten jest na tyle spowolniony, że nawet po kilku latach możliwe jest potwierdzenie aktywności (co stwierdzono na podstawie własnych doświadczeń). Różne bakteriofagi wykazują różną specyficzność receptorową. Istnieje zatem możliwość mieszania bakteriofagów w tak zwane koktajle fagowe, które nie tylko mogą zagwarantować szerokie spektrum usuwanych szczepów bakterii, ale także ograniczać narastanie oporności na fagi (27, 28).

Technologie oparte na bakteriofagach mają jednak swoje ograniczenia. Przede wszystkim mogą być wykorzystane wyłącznie przeciw zakażeniom bakteryjnym i nie są użyteczne wobec komórek eukariotycznych. Nie mogą więc być wykorzystywane w profilaktyce i leczeniu chorób grzybiczych, czy wywoływanych przez pierwotniaki. Ponadto, każdy wykorzystywany bakteriofag powinien być zsekwencjonowany i dobrze scharakteryzowany, co jest wymogiem aktualnych zaleceń Europejskiej Agencji Leków dotyczących przygotowania bakteriofagów jako weterynaryjnych produktów leczniczych (EMA/CVMP/NTWP/32862/2022). Jest to konieczne, ponieważ niektóre warianty przenoszą geny oporności na antybiotyki (8). Co więcej, przed wykorzystaniem bakteriofaga należy określić jego cykl rozwojowy i potwierdzić, że ma on charakter lityczny. Fagi namnażające się w cyklu lizogennym nie są pożądane ze względu na opóźnioną lizę, ryzyko transdukcji, czyli przeniesienia genów

(także tych warunkujących oporność na antybiotyki) do innych komórek (8, 19). Istnieją także bariery technologiczne związane z namnażaniem bakteriofagów oraz ich oczyszczaniem do postaci bezpiecznej dla zwierząt. Preparat bakteriofagowy powinien być oczyszczony z pirogenów, szczególnie lipopolisacharydu (LPS). Nie powinien być on nieoczyszczonym lizatem zawierającym pozostałości komórek gospodarza, ze względu na zwiększoną immunogenność takiej zawiesiny (23). Nie bez znaczenia pozostaje także wskaźnik MOI (ang. multiplicity of infection), który stanowi ilość cząstek wirusowych dostępnych na komórkę gospodarza, czyli określa dawkę bakteriofagów stosowaną w terapii. Zbyt niski MOI może ograniczyć



szansę odnalezienia przez fagi komórek gospodarza i spowodować spadek efektywności terapii. Z drugiej strony zbyt duża ilość bakteriofagów może wywołać tzw. infekcję abortywną, czyli śmierć komórki gospodarza zanim bakteriofag zakończy swój cykl rozwojowy. Taki mechanizm jest niepożądany, ponieważ powoduje szybkie wyczerpanie dostępnych fagów i ograniczenie produkcji wirionów potomnych, co utrudnia rozprzestrzenienie fagów w populacji bakterii w dłuższej perspektywie (1). Należy również podkreślić, że bakterie nie są bezbronne w konfrontacji z bakteriofagami i istnieją liczne mechanizmy oporności (12),

choć także bakteriofagi posiadają uwarunkowania genetyczne do obrony przed niektórymi z nich (7). Dlatego tak istotne jest stosowanie mieszanek bakteriofagowych zawierających od kilku do kilkunastu fagów skierowanych przeciwko jednemu gatunkowi bakterii (18).

## Możliwości stosowania bakteriofagów w praktyce

Mimo pewnych ograniczeń legislacyjnych związanych ze zdefiniowaniem bakteriofagów w porządku prawnym, były i są z powodzeniem stosowane w profilaktyce i terapii zwierząt, sanityzacji środowiska i zabezpieczaniu produktów żywnościowych. Amerykański urząd ds. żywności i leków (FDA) regularnie nadaje bakteriofagom i koktajlom fagowym status GRAS (ang. generally recognised as safe), czyli uznaje je za bezpieczne (23).

Preparaty fagowe okazują się użyteczne w leczeniu lekoopornych zakażeń u psów (w szczególności w przypadkach *otitis externa*) (18). Dobre rezultaty przyniosło także zastosowanie fagów w ograniczaniu rozprzestrzeniania pałeczek *Salmonella* wśród gołębi (badania obserwacyjne, nieopublikowane). Ponadto, obiecujących wyników dostarczyły także testy w kierunku ograniczania występowania zakażeń o podłożu *Streptococcus suis* u świń (także nieopublikowane), a na stworzony na ich podstawie preparat bakteriofagowy przeciw kulawiznie Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej udzielił patentu (Pat. 237005). Z kolei badania kliniczne przeprowadzone na drobiu wykazały, że koktajl czterech bakteriofagów skierowanych przeciwko *Salmonella Gallinarum* znacząco ograniczał rozprzestrzenienie patogenu (22). Co więcej, z analizy przeprowadzonej przez Rodrigues i wsp. (24) wynika, że USA i Chiny wykazują aktualnie największą aktywność publikacyjną w raportowaniu testów preparatów fagowych w hodowli drobiu.

W Polsce możliwe jest stosowanie bakteriofagów w postępowaniu weterynaryjnym, jednak nie ma aktualnie na rynku preparatów dopuszczonych do obrotu. Bakteriofagi mogą więc być stosowane jedynie w ramach tzw. kaskady w sytuacji braku możliwości zastosowania odpowiednich produktów leczniczych weterynaryjnych na podstawie Rozporządze-

nia Ministra Zdrowia z dnia 27 listopada 2008 r. (Dz. U. 2008 nr 217 poz. 1388). Oczywiście mowa tutaj o zwierzętach, których tkanki i produkty nie są przeznaczone do spożycia przez ludzi, ponieważ w odniesieniu do bakteriofagów nie zostały ustalone maksymalne limity pozostałości (MRL). Istnieją także preparaty fagowe zarejestrowane w innych krajach, poza EU, w tym w Gruzji i na Ukrainie. Także amerykańska agencja żywności i leków (FDA) dopuszcza preparaty fagowe, jednak przede wszystkim jako zabezpieczenie pasz i karm dla zwierząt. W Unii Europejskiej podejmowane są próby regulacji terapii fagowych, które aktualnie określane są jako nowe w świetle Rozp. Parlamentu Europejskiego (2019/6) z 11 grudnia 2018 roku. Pewien przełom nastąpił wraz z opublikowaniem zaleceń dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności bakteriofagów, jako weterynaryjnych produktów leczniczych (EMA/CVMP/NTWP/32862/2022), których celem jest pobudzenie rynku do podjęcia trudu oficjalnej rejestracji preparatów fagowych. Niemniej jednak istnieją także bariery rynkowe utrudniające wdrażanie rozwiązań opartych na bakteriofagach, które przede wszystkim skupiają się na wciąż niedoreprezentowanych dużych badaniach klinicznych, a także problemach z patentowaniem opracowanych rozwiązań (16).

## Podsumowanie

Bakteriofagi prezentują duży potencjał aplikacyjny w terapii i profilaktyce bakteryjnych zakażeń zwierząt (także lekoopornych), a z upływem lat pojawia się coraz więcej dowodów na ich bezpieczeństwo i skuteczność. Mimo licznych zalet, posiadają także ograniczenia, które powodują, że nie powinny być stosowane bezkrytycznie. Tymczasem poprawiająca się sytuacja legislacyjna powoduje, że w przyszłości wprowadzenie stosowania preparatów fagowych w weterynarii na szeroką skalę wydaje się prawdopodobne. Aby stało się to możliwe, konieczne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych w celu precyzyjnego określenia ram ich racjonalnego użytkowania. Z tego względu konieczna jest współpraca lekarzy weterynarii z grupami badawczymi zajmującymi się opracowywaniem terapii fagowych. ●

## Piśmiennictwo

1. Aframian N, Eldar A: Abortive infection antiphage defense systems: separating mechanism and phenotype. „Trends Microbiol.”, 2023, 31 (10): 1003–12.

- Ahmadi M, Karimi Torshizi M. A., Rahimi S., Dennehy J. J.: Prophylactic bacteriophage administration more effective than post-infection administration in reducing *Salmonella* Enterica serovar Enteritidis shedding in quail. „Front. Microbiol.”, 2016, 7: 1–10.
- Ardakani Z, Aragrande M, Canali M: Global antimicrobial use in livestock farming: an estimate for cattle, chickens, and pigs. „Animal.”, 2024, 18 (2): 101060.
- Augustyniak A, Grygorcewicz B, Nawrotek P: Isolation of multidrug resistant coliforms and their bacteriophages from swine slurry. „Turk J. Vet. Anim. Sci.”, 2018, 42 (4): 319–25.
- Balasubramanian S, Osborne M. S., Brin-Jones H., Tai A. K., Leong J. M.: Prophage induction, but not production of phage particles, is required for lethal disease in a microbiome-replete murine model of enterohemorrhagic *E. coli* infection. „PLoS Pathog.”, 2019, 15 (1): e1007494.
- Beber C. L., Aragrande M., Canali M.: Policies and strategies to control antimicrobial resistance in livestock production: A comparative analysis of national action plans in European Union Member States. „Health Policy (New York)”, 2025, 152: 105238.
- Bisen M., Kharga K., Mehta S., Jabi N., Kumar L.: Bacteriophages in nature: recent advances in research tools and diverse environmental and biotechnological applications. „Environ. Sci. Pollut. Res.”, 2024, 31 (15): 22199–242.
- Chiang Y. N., Penadés J. R., Chen J.: Genetic transduction by phages and chromosomal islands: The new and noncanonical. „PLoS Pathog.”, 2019, 15 (8): e1007878.
- Coyne A. J. K., Eshaya M., Bleick C., Vader S., Biswas B. i wsp.: Exploring synergistic and antagonistic interactions in phage-antibiotic combinations against ESKAPE pathogens. „Microbiol. Spectr.”, 2024, 12 (10): e0042724.
- Cui X., Chai L., Zhang Y., Pan Y., Liu H. i wsp.: Next-generation antimicrobials: A review of phage lysins as precision weapons against drug-resistant pathogens. „Virulence”, 2025, 16 (1): 2562634.
- García R., Latz S., Romero J., Higuera G., García K., Bastías R.: Bacteriophage production Models: An Overview. „Front. Microbiol.”, 2019, 10 (JUN): 1187.
- Georjon H., Bernheim A.: The highly diverse antiphage defence systems of bacteria. „Nat Rev Microbiol.”, 2023, 21 (10): 686–700.
- Grygorcewicz B., Chajęcka-Wierchowska W., Augustyniak A., Wasak A., Stachurska X. i wsp.: In-milk inactivation of *Escherichia coli* O157:H7 by the environmental lytic bacteriophage ECPS-6. „J. Food Saf.”, 2020, 40 (2): e12747.
- Grygorcewicz B., Grudziński M., Wasak A., Augustyniak A., Pietruszka A., Nawrotek P.: Bacteriophage-mediated reduction of *Salmonella* Enteritidis in swine slurry. „Appl. Soil Ecol.”, 2017, 119: 179–82.
- Kirchhelle C.: The forgotten typers: The rise and fall of Weimar bacteriophage-typing (1921–1935). „Notes and Records”, 2020, 74 (4): 539–65.
- König H.: The prospect of approved and commercially available phage therapeutics. „Int. J. Antimicrob. Agents”, 2025, 66 (6): 107612.
- Kuang X., Shen J., Zheng L., Duan Y., Ma Y., i wsp.: Applications of bacteriophages in precision engineering of the human gut microbiome. „Eng. Microbiol.”, 2025, 5 (1): 100189.
- Kwon J., Kim S. G., Kim S. W., Kim H. J., Kang J. W. i wsp.: Tailoring formulation for enhanced phage therapy in canine otitis externa: a cocktail approach targeting *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus pseudintermedius*. „Vet. Microbiol.”, 2025, 301: 110354.
- Mäntynen S., Laanto E., Oksanen H. M., Poranen M. M., Díaz-Muñoz S. L.: Black box of phage-bacterium interactions: exploring alternative phage infection strategies. „Open Biol.”, 2021, 11 (9): 210188.
- Nikolich M. P., Filippov A. A.: Bacteriophage Therapy: Developments and Directions. „Antibiotics”, 2020, 9 (3): 135.
- Olszewska P., Spietelun M., Sygula K., Ossowski A., Grygorcewicz B.: Bacteriophages as a modern diagnostic tool: innovations, applications and challenges. „Mol. Biol. Rep.”, 2025, 52 (1): 1–12.
- Rehman S., Tariq H., Evans A., Nazir I., Upatising V. i wsp.: Reduction of *Salmonella* gallinarum in poultry with phage-based interventions. „Sci. Rep.” 2025, 15 (1): 1–13.
- Rivera-Lopez E. O., Tirko N. N., Dudley E. G.: Regulatory landscape and the potential of bacteriophage applications in the United States’ food industry. „J. Food Prot.”, 2025, 88 (6): 100510.
- Rodrigues H. C., Sampaio G. V., Bolsan A. C., De Prá M. C., Ghisi N. de C., Gabiatti N. C.: Bacteriophages against bacterial infections in poultry systems: a scientometric review. „Phage (New Rochelle)”, 2024, 5 (3): 130–42.
- Sanz-Gaitero M., Seoane-Blanco M., van Raaij M. J.: Structure and function of bacteriophages. [W:] „Bacteriophages”, [Red.] Harper D., Abedon S., Burrows B., Springer, Cham, 2019, 1–73.
- Shiah F. K., Lai C. C., Chen T. Y., Ko C. Y., Tai J. H., Chang C. W.: Viral shunt in tropical oligotrophic ocean. „Sci Adv.”, 2022, 8 (41): 2829.
- van Raaij M. J.: Bacteriophage Receptor Recognition and Nucleic Acid Transfer. „Subcell. Biochem.”, 2024, 105: 593–628.
- York A.: Predicting phage-host specificity: Viral infection. „Nat. Rev. Microbiol.”, 2025, 23 (1): 5.
- Zhang L., Bao H., Wei C., Zhang H., Zhou Y., Wang R.: Characterization and partial genomic analysis of a lytic Myoviridae bacteriophage against *Staphylococcus aureus* isolated from dairy cows with mastitis in Mid-east of China. „Vir. Gene.”, 2015, 50 (1): 11–17.

Adrian Augustyniak,

e-mail: Adrian.Augustyniak@zut.edu.pl

## Komentarz

Perspektywa powszechniejszego stosowania terapii bakteriofagami u zwierząt wydaje się jednak dość odległa. Bakteriofagi, nawet jeśli w badaniach *in vitro* wykazują zadowalającą aktywność, to cecha ta nie przenosi się w pełni na ich skuteczność kliniczną. W niektórych badaniach nie uzyskano pełnego wyleczenia, a jedynie polepszenie kliniczne. Należy przy tym dodać, że część dotychczasowych badań przeprowadzono na małej liczbie zwierząt, wymagane jest poszerzenie ich zakresu w celu uzyskania jednoznaczności wyników. Generalnie, ograniczeniem stosowania bakteriofagów w terapii jest ich wysoka swoistość do poszczególnych szczepów bakteryjnych, co przy częstych infekcjach mieszanych u zwierząt powoduje, że nawet tzw. koktajle bakteriofagów zawiodą. Skuteczność terapii podniosłaby zapewne „terapia szyta na miarę”, czyli dobór bakteriofagów dla danej bakterii i konkretnej sytuacji infekcyjnej, uzyskiwanych z banku bakteriofagów. Uwarunkowanie to obniża jednak szanse na produkcję uniwersalnych, łatwo komercyjnie dostępnych, gotowych preparatów.

prof. Tomasz Janowski