

PRZESZCZEPIENIE WIROMU JELITOWEGO – OBIECUJĄCA ALTERNATYWA DLA ANTYBIOTYKÓW W PRODUKCJI ZWIERZĘCEJ

148

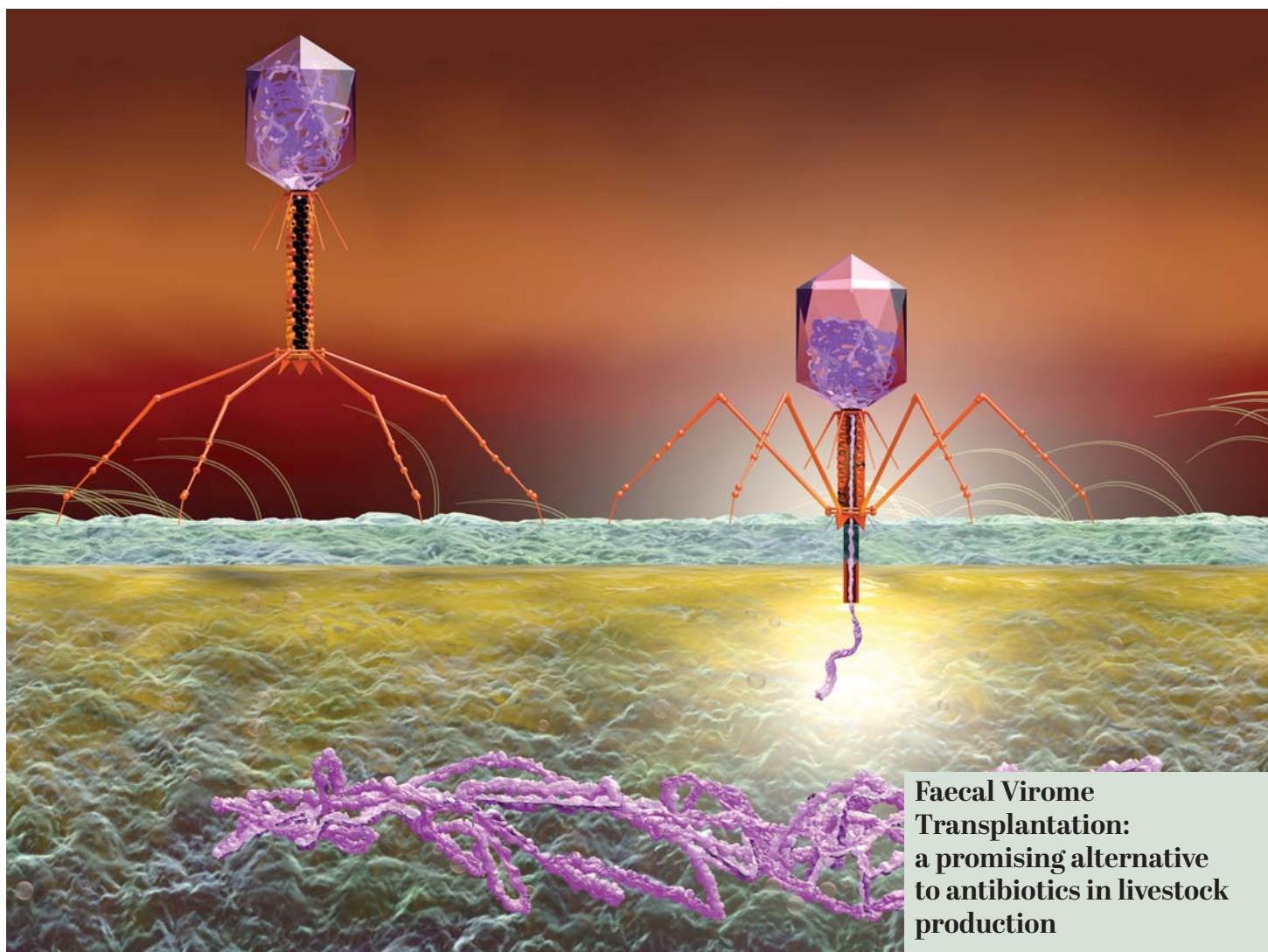
Paweł Nawrotek

Katedra Mikrobiologii i Biotechnologii Wydziału Biotechnologii i Nauk o Zwierzętach ZUT w Szczecinie

Intensyfikacja i koncentracja produkcji zwierzęcej, charakterystyczne dla współczesnych systemów wielkotorowowych, sprzyjają zwiększonemu ryzyku występowania chorób bakteryjnych oraz rozprzestrzenianiu się groźnych, nowych i powracających patogenów w stadach zwierząt. W tych warunkach antybiotyki (termin ten bywa używany potocznie jako określenie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, obejmujących zarówno związki naturalne, jak i syntetyczne chemioterapeutyki) od lat pozostają podstawowym narzędziem ochrony zdrowia zwierząt i utrzymania opłacalności produkcji (3, 8). Ich powszechne stosowanie, wynikające m.in. z intensyfikacji chowu zwierząt, trudnych warunków sanitarnych i dużej presji infekcyjnej, sprzyja jednak selekcji szczepów opornych oraz zaburzeniom równowagi mikrobiomu jelitowego. Zjawisko to ma istotne znaczenie nie tylko dla zdrowia i dobrostanu zwierząt, lecz także dla bezpieczeń-

stwa żywności i zdrowia publicznego (8, 11, 13, 15, 27). W odpowiedzi na rosnące zagrożenie opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR, ang. antimicrobial resistance) oraz obowiązujące zalecenia legislacyjne dotyczące ograniczania stosowania antybiotyków w produkcji zwierzęcej, w tym rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 2019/6 i 2019/4 oraz strategię „Jedno zdrowie” (One Health) i „Od pola do stołu”, coraz większe zainteresowanie budzą alternatywne, biologiczne metody kontroli zakażeń bakteryjnych (12, 27). Jednym z obiecujących kierunków jest wykorzystanie bakteriofagów (w skrócie fagów), czyli naturalnych wrogów bakterii, o dobrym działaniu bakteriobójczym, dużej swoistości działania i bezpieczeństwie dla środowiska, a ponadto posiadających potencjał do szerokiego stosowania jako substytut antybiotyków w dodatkach paszowych lub preparatach terapeutycznych dla zwierząt (27). Dzięki ciągłej koewolucji

z bakteriami, fagi odgrywają istotną rolę nie tylko w selektywnej eliminacji patogenów bakteryjnych, ale także w regulacji składu i funkcji mikrobiomu jelitowego, wspierając jego stabilność oraz pośrednio wpływając na odporność i metabolizm gospodarza. Mogą również stanowić naturalne narzędzie biokontroli możliwe do zastosowania na różnych etapach łańcucha produkcji zwierzęcej – od gospodarstwa po przetwórstwo i pakowanie żywności (27). Należy jednak podkreślić, że mimo obiecujących wyników badań wskazujących na możliwość wykorzystania bakteriofagów jako jednej z metod ograniczania stosowania antybiotyków w produkcji zwierzęcej, przed ich szerokim i rutynowym wdrożeniem do praktyki weterynaryjnej i produkcyjnej konieczne jest rozwiązanie szeregu problemów metodycznych, technologicznych i regulacyjnych (28). Porównanie właściwości bakteriofagów i antybiotyków zestawiono w tabeli 1.



Faecal Virome Transplantation: a promising alternative to antibiotics in livestock production

Na tym tle transplantacja wiromu kałowego (FVT, ang. faecal virome transplantation) stanowi nowatorskie podejście, wykorzystujące naturalną pulę bakteriofagów do modulowania mikrobiomu jelitowego zwierząt. Przeniesienie frakcji wirusowej z przewodu pokarmowego zdrowych dawców może skuteczniej niż antybiotyki oraz stosowane w ich następstwie probiotyki, prebiotyki i interwencje dietetyczne ograniczać kolonizację jelit przez patogeny, a także stabilizować mikrobiotę, stanowiąc jednocześnie bardziej precyzyjną alternatywę dla transplantacji mikrobioty kałowej (FMT, ang. faecal microbiota transplantation) (6). FMT, polegająca na przeniesieniu całej, funkcjonalnej społeczności mikroorganizmów od zdrowego dawcy, pozostaje obecnie najbardziej kompleksową i najlepiej udokumentowaną metodą modulacji mikrobiomu jelitowego, wykazującą znaczące korzyści zdrowotne, ale jednocześnie wiązaną z potencjalnymi trudnościami w wykrywaniu patogenów oraz ryzykiem przeniesienia

sienia lekoopornych bakterii (17, 18, 25). Warto przy tym zaznaczyć, że bakteriofagi mogą przenosić geny oporności (ARGs, ang. antimicrobial resistance genes) w różnych środowiskach i bywają traktowane jako potencjalny rezerwuuar ARG w jelitach ludzi, myszy czy świń, jednak najnowsze badania mikrobiomu jelit świń dowodzą, że w praktyce fagi jelitowe rzadko przenoszą takie geny, zawierając ich znacznie mniej niż genomy bakterii, co wskazuje na ich ograniczone znaczenie (w tym przypadku) jako wektora transmisji AMR na drodze transdukcji (5, 9). Dlatego coraz wyraźniej podkreśla się, że to właśnie frakcja wirusowa, zdominowana przez bakteriofagi, może odgrywać kluczową rolę w obserwowanych efektach terapeutycznych (4, 25). FVT to metoda przeszczepienia sterylnego filtratu kałowego zdrowego dawcy do chorego biorcy, który zawiera wirom jelitowy, czyli wszystkie wirusy jelitowe i ich genomy, w tym 0,1 % wirusów archeonów, 2,1 % wirusów eukariotycznych (wirusy roślinne i zwierzęce)

Faecal virome transplantation (FVT) represents a promising therapeutic approach as an alternative to antibiotics in intensive livestock production systems. Bacteriophages, which constitute the major component of the intestinal virome, modulate the structure and function of the gut microbiota through selective bacterial predation, regulation of microbial metabolic activity, and interactions with the host immune system. It has been demonstrated that FVT can promote the restoration of the gut microbiota following antibiotic therapy, reduce pathogen colonization, and stabilize intestinal microbial homeostasis in an immunologically safe manner. Consequently, FVT may improve feed efficiency, production performance parameters, as well as animal health and welfare. Overall, this strategy aligns with the concept of sustainable and safe animal production aimed at reducing the use of antimicrobial agents.

Keywords: FMT, FVT, gut virome, phageome.

Tabela 1. Porównanie właściwości bakteriofagów i antybiotyków w kontekście ograniczania stosowania antybiotyków w produkcji zwierzęcej (2, 12, 14, 16, 19, 22, 24).

BAKTERIOFAGI	Cecha	ANTYBIOTYKI
Wysokie specyficzne – eliminacja docelowego patogenu, bez nadmiernego wpływu na mikroflorę komensalną, nie wywołują dysbiozy i obniżają ryzyko wystąpienia infekcji wtórnych	Specyficzność	Często szerokie spektrum działania – duże ryzyko wpływu na mikroflorę komensalną, powodując zaburzenia mikrobioty jelitowej, co zwiększa ryzyko dysbiozy i infekcji wtórnych
Mogą szybko przystosować się do mutacji bakteryjnych; zjadliwość fagów stale ewoluuje, pozwalając im omijać bakteryjne mechanizmy obronne („wyścig zbrojeń”)	Skuteczność w przypadku wystąpienia mutacji bakteryjnych	Nieskuteczne wobec nowych mutacji bakteryjnych
Mogą skutecznie przenikać przez bariery fizjologiczne, m.in. takie jak bariera krew–mózg, docierając do trudno dostępnych ognisk infekcji	Penetracja do miejsca infekcji	Stężenie antybiotyków w miejscu zakażenia bywa często niewystarczające, skuteczność zależy od rodzaju antybiotyku (część wymaga stosowania w dużych dawkach)
Replikują się w miejscu zakażenia, dzięki czemu są dostępne tam, gdzie są najbardziej potrzebne	Replikacja w miejscu infekcji	Nie zawsze koncentrują się w miejscu zakażenia, zamiast tego są metabolizowane i wydalane z organizmu
Posiadają zdolność do efektywnego (enzymatycznego) niszczenia struktur biofilmu; możliwość stosowania fagów w połączeniu z antybiotykami (większa redukcja biofilmu i komórek przetrwałych)	Aktywność antybiofilmowa	Antybiotykooporność komórek tworzących biofilm; ograniczona możliwość penetracji antybiotyków do wnętrza biofilmu
Niskie ryzyko indukowania oporności bakteryjnej	Możliwość wystąpienia oporności	Wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia oporności, zwłaszcza w sytuacjach stosowania antybiotyków w zbyt niskich dawkach, w nieodpowiednich kombinacjach lub bez uzasadnienia klinicznego; ryzyko narastania oporności zarówno u bakterii patogennych, jak i komensalnych, także wobec leków uznawanych za „krytycznie istotne”
Brak oporności krzyżowej wobec fagów	Oporność krzyżowa	Oporność na jeden antybiotyk często skutkuje nieskutecznością całej grupy leków o podobnej budowie lub mechanizmie działania
Czasami wymagane są wielokrotne dawki	Dawkowanie	Konieczne jest powtórzenie dawek
Praktycznie nietoksyczne (brak udokumentowanych istotnych działań niepożądanych)	Toksyczność	Różne stopnie toksyczności, od łagodnej do ciężkiej
Niski wpływ na środowisko	Wpływ na środowisko	Wysokie obciążenie środowiskowe
Możliwy wpływ na reakcję zapalną; możliwość modulowania adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej	Wpływ na odpowiedź immunologiczną	Brak wpływu na reakcję zapalną; możliwość wywołania nadwrażliwości
Nowe preparaty fagowe (w tym przeciwko bakteriom opornym na fagi) mogą być opracowywane szybko, w ciągu kilku dni lub tygodni	Proces opracowania i wdrożenia klinicznego	Opracowanie i wprowadzenie nowego antybiotyku jest długie (nawet 10 lat) i kosztowne (ok. 1 mld \$)
Brak (naturalne składniki mikrobiomu, brak pozostałości w tkankach zaraz po zakończeniu terapii)	Okres karencji	Wymagany (ryzyko pozostałości w tkankach i produktach zwierzęcych)

oraz 97,7% bakteriofagów (25), a według innych autorów 97,9%, wśród wszystkich wirusów (9). Roztwór FVT uzyskiwany jest z preparatu FMT poprzez wirowanie i filtrację, w wyniku czego powstaje bezkomórkowa zawiesina wirusów jelitowego pochodzenia kałowego (10^9 – 10^{10} cząstek wirusopodobnych na gram kału), zawierająca poza wirusami jelitowymi, także metabolity mikroorganizmów, które (jak wykazano) nie wpływają istotnie na wyniki eksperymentalne lub nawet mogą wywierać potencjalnie korzystne

efekty biologiczne (7, 20, 25, 29). W porównaniu z FMT, FVT może także wiązać się z mniejszym ryzykiem przeniesienia bakteryjnych genów zjadliwości, m.in. dzięki przeprowadzeniu szczegółowych badań przesiewowych dawców (25). Z kolei, ewentualna obecność wirusów eukariotycznych może być dodatkowo minimalizowana dzięki odpowiednim procedurom oczyszczania i kontroli materiału przeznaczonego do transplantacji, w tym poprzez hodowlę ciągłą w odpowiednim bioreaktorze, która sprzyja na-

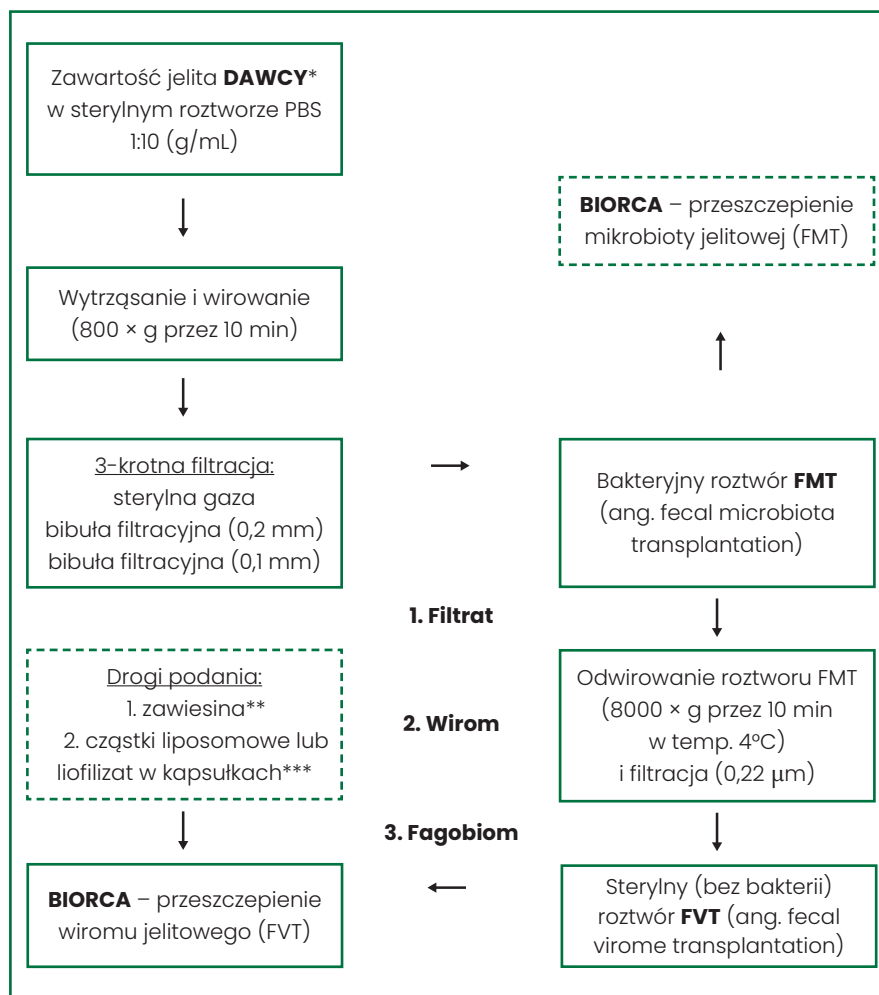
mażaniu bakterii i bakteriofagów, jednocześnie ograniczając replikację wirusów eukariotycznych z powodu braku komórek gospodarza eukariotycznego (1, 25). Takie podejście umożliwia opracowanie preparatu o wysokiej powtarzalności i niskim ryzyku przeniesienia determinantów patogenności z materiału dawcy.

Materiał wyjściowy do przygotowania FVT stanowi głównie świeży kał, pobierany podczas defekacji lub bezpośrednio z odbytnicy, a w przypadku drobiu także

treść jelit ślepych, pozyskiwany od zdrowych dawców (18, 25). Za zdrowych dawców uznaje się zwierzęta pochodzące ze stad wolnych od istotnych patogenów zakaźnych, klinicznie zdrowe, o potwierdzonej wysokiej kondycji produkcyjnej i rozrodczej, niskiej śmiertelności potomstwa, bez zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, niewykazujące obecności pasożytów jelitowych oraz niepoddawane antybiotykoterapii w długim okresie poprzedzającym pobranie materiału (18). Po wstępnym badaniu mikrobiologicznym pobrany materiał jest homogenizowany w jałowym roztworze izotonicznym, następnie mechanicznie oczyszczany, a w przypadku FMT koncentrowany i stabilizowany glicerolem (krioprotektantem), natomiast w FVT dodatkowo wirowany i filtrowany w celu usunięcia bakterii. Uzyskane preparaty są przechowywane w warunkach głębokiego mrożenia, rozmrażane bezpośrednio przed użyciem i podawane zwierzętom drogą doodbytniczą lub oralną, np. z użyciem zgłębnika do karmienia (4, 18). Schemat przygotowania i podawania sterylnego filtratu kałowego przeznaczonego dla zwierząt przedstawiono na rycinie 1.

Fagobiom i fagi rdzeniowe

Wraz z rosnącym zainteresowaniem mikrobiomem jelitowym i jego znaczeniem dla kluczowych procesów fizjologicznych organizmu, takich jak absorpcja składników odżywczych, synteza enzymów oraz produkcja krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, coraz większą uwagę zwraca się obecnie na fagobiomy jako istotny składnik wiromu jelitowego wpływający na ekologię jelit i zdrowie gospodarza (5). Skład fagobiomu jest silnie powiązany z mikrobiotą, a różnice w jego składzie mogą wynikać z takich czynników, jak: pochodzenie geograficzne, rodzaj diety, gatunek i rasa zwierząt, a także szereg innych czynników środowiskowych, w tym np. przyjmowanie antybiotyków (7, 9). Fagobiom, rozumiany jako zespół bakteriofagów i profagów funkcjonalnie zintegrowanych z mikrobiomem (z istotną przewagą fagów lizogennych, czyli łagodnych, nad litycznymi, czyli zjadliwymi), jest zdominowany przez fagi ogoniaste należące do klasy *Caudoviricetes*, które stanowią ilościowo największą i najbardziej zróżnicowaną frakcję wiromu jelitowego (9, 29). W obrębie tej klasy szczególnie liczną i stabilną grupę tworzą fagi z grupy crAss-podobnych (ang. crAss-like phages) z rzędu *Crassvirales*, pierwot-



Ryc. 1. Schemat przygotowania i podawania sterylnego filtratu kałowego zawierającego wirom jelitowy, w tym fagobiom, przeznaczonego do zastosowania u zwierząt (4, 10, 13, 15, 18, 25): * – świeży kał (w przypadku trzody chlewnej i bydła) lub (u drobiu) treść jelit ślepych, stanowiące materiał zawierający bakterie i wirusy jelitowe (w tym bakteriofagi) oraz inne składniki mikrobiomu; ** – bezkomórkowa zawiesina wiromu jelitowego pochodzenia kałowego (FVT) zawierająca wirusy jelitowe, głównie bakteriofagi, a także metabolity mikroorganizmów, podawana przez zgłębnik do karmienia lub sondę doodbytniczą; * – możliwe kierunki opracowania preparatu fagowego na bazie wyselekcjonowanych bakteriofagów jelitowych pochodzących z wiromu kałowego, uwzględniające enkapsulację lipidową oraz liofilizację i kapsułkowanie w celu standaryzacji i kontroli podania.**

nie kojarzonych z wirusami ludzkimi (23). Ich głównymi gospodarzami są bakterie z rodzaju *Bacteroides* (typ *Bacteroidota*) odgrywające kluczową rolę w metabolizmie polisacharydów i utrzymaniu homeostazy jelitowej oraz bakterie z typu *Bacillota* (tradycyjnie zaliczane do typu *Firmicutes*), obejmujące różne gatunki z rodzaju *Clostridium*, wśród których występują zarówno szczepy symbiotyczne, jak i potencjalnie patogenne (10, 29). Co więcej, zaobserwowano, że interakcje pomiędzy fagami crAss-podobnymi a *Prevotella copri* mogą mieć wpływ na odkładanie tłuszczu u świń (23). Ogólnie fagi jelitowe infekują szerokie spek-

trum gospodarzy bakteryjnych, reprezentujących łącznie 14 typów taksonomicznych, wśród których – poza *Bacteroidota* i *Bacillota* – znajdują się także *Pseudomonadota* (wcześniej *Proteobacteria*), *Mycoplasmata*, *Actinomycetota*, *Spirochaetota*, a w tym 212 rodzajów oraz 424 gatunki (9, 29).

Kolejną istotną grupą w obrębie klasy *Caudoviricetes* są jumbofagi, czyli fagi o genomach ≥ 200 tys. par zasad, cechujące się podwyższonym potencjałem funkcjonalnym i różnorodnością, w tym obecnością genów związanych z systemami anti-CRISPR, podobnie jak fagi crAss-podobne (23). Uzupełnieniem skła-

du fagobiomu są także fagi bezogoniaste, wśród których dominującą rolę pełnią przedstawiciele królestwa *Monodnaviria* i *Varidnaviria* (29).

Wczesny fagobiom jelitowy charakteryzuje się wysokim tempem odnowy, a pierwszymi fagami skutecznie kolonizującymi jelita są profagi zintegrowane z genomem wczesnych kolonizatorów bakteryjnych, które następnie mogą przechodzić w cykl lityczny, tworząc znaczną część cząstek wirusowych uwalnianych do światła jelita i wykrywanych w kale (7). Charakterystyka fagobiomu jelitowego świń wskazuje, że istotną jego część stanowią bakteriofagi rdzeniowe (ang. core gut phages), które obejmują 35 % wszystkich fagów jelitowych i są wspólne dla ponad 80 % osobników, podczas gdy pozostała część tworzą fagi powszechne (ok. 28 %) oraz unikalne fagi jelitowe (ok. 37 %), obecne u mniejszego odsetka zwierząt (9). Rdzeniowa frakcja bakteriofagów jelitowych to funkcjonalny zestaw bakteriofagów obecnych w zdrowym mikrobiomie jelitowym danego gatunku, którego formowanie odzwierciedla rozwój dojrzalego mikrobiomu. Rozwinięty fagobiom składa się z czasowo stabilnego rdzenia oraz bardziej zmiennej frakcji, z których obie cechują się wysoką specyficznością osobniczą. Rdzeń fagobiomu określane jest jako „trwały osobisty wirus” (PPV, ang. persistent personal virome) i składa się głównie z fagów reprezentujących rodziny *Microviridae* i *Crassviridae*, które mogą utrzymywać się w wysokiej liczebności przez wiele miesięcy, ale czasami są szybko zastępowane przez wyłaniające się warianty. Fagi z tych rodzin uznaje się głównie za lityczne, jednak ich trwała obecność w jelitach i stabilne powiązanie z typowymi symbiontami jelitowymi z typów *Bacteroidota* i *Bacillota* sugerują istnienie specyficznej, słabo jeszcze poznanej równowagi ekologicznej. Z kolei, bardziej zmienna część fagobiomu obejmuje przede wszystkim fagi z klasy *Caudoviricetes* oraz rodziny *Inoviridae*, a także liczne, wciąż słabo poznane fagi dotąd nieizolowane w hodowli, których strategii replikacji i wpływu na bakterie gospodarza pozostają w dużej mierze nieokreślone (7).

Ogólnie zdrowy fagobiom jelitowy można podzielić na trzy główne frakcje: 1. fagi rdzeniowe, obecne u większości osobników danej populacji; 2. fagi powszechne, występujące u istotnej części osobników; 3. fagi rzadkie lub osobniczo unikalne, charakterystyczne dla pojedynczych gospodarzy. Mimo dużej zmienności osobniczej fagobiomu jelitowego, nie-

wielka i względnie stabilna frakcja fagów rdzeniowych wykazuje zmiany skorelowane z mikrobiotą bakteryjną, co wskazuje na jej potencjalną przydatność jako biomarkera zaburzeń mikrobioty i stanów chorobowych (20). W tym kontekście coraz większe znaczenie mają poszukiwania i identyfikacja kluczowych składników fagobiomu obecnych u zdrowych osobników, a nieobecnych u chorych (7).

FVT jako narzędzie modulacji mikrobiomu, odporności i metabolizmu

Mimo że nasza wiedza o wiromie jelitowym przez długi czas była ograniczona przez wyzwania metodologiczne i złożoność społeczności wirusowych („ciemna materia” mikrobiomu), najnowsze osiągnięcia w sekwencjonowaniu metagenomowym i bioinformatyce umożliwiły poznanie różnorodnych wirusów i tworzenie ich baz genomowych, otwierając drogę do badań nad wpływem FVT na funkcjonowanie organizmu zwierząt (5, 7, 23, 26). Bakteriofagi, stanowiące większość wiromu jelitowego, odgrywają kluczową rolę w kształtowaniu mikrobiomu przewodu pokarmowego poprzez różne, wzajemnie powiązane mechanizmy, takie jak: liza bakterii będących ich gospodarzami, integracja z genomem bakteryjnym w postaci profagów, prze-programowanie metabolizmu bakterii z udziałem pomocniczych genów metabolicznych (AMGs, ang. auxiliary metabolic genes), czy też np. zmniejszenie względnej liczebności *Proteobacteria* w błonie śluzowej jelita bez istotnej indukcji odporności śluzówkowej (4, 9, 23, 29). Dzięki temu zastosowanie FVT (w przeciwieństwie do FMT) może skutecznie zapobiegać rozwojowi martwiczego zapalenia jelit (NEC, ang. necrotizing enterocolitis) u prosiąt, choroby zapalno-martwiczej ściśle związanej z dysbiozą jelitową, nie wykazując przy tym poważnych działań niepożądanych (4). Wyniki te potwierdzają, że fagi oddziałują na organizm gospodarza zarówno pośrednio, poprzez modulację społeczności bakteryjnych (w tym ich potencjału metabolicznego), jak i bezpośrednio, wywierając immunomodulujący wpływ na układ odpornościowy, polegający na ograniczaniu reakcji immunologicznych i zapalnych oraz utrzymywaniu jego homeostazy (23, 28).

Zmiany w fagobiomie mogą wpływać na mikrobiotę i sprzyjać chorobom, ale równie dobrze to choroba może zmieniać mikrobiotę i wtórnie kształtować skład

fagobiomu, dlatego identyfikacja zależności przyczynowych z udziałem określonych fagów, m.in. w przypadku dysbiozy, może otworzyć nowe możliwości terapeutyczne. Bakteriofagi pochodzące od dawców FMT mogą utrzymywać się u biorców przez co najmniej rok, a skuteczne zasiedlenie fagów z klasy *Caudoviricetes* koreluje z powodzeniem przeszczepu. Przeniesione bakteriofagi mogą działać terapeutycznie poprzez ograniczenie populacji niekorzystnych bakterii jelitowych, wywieranie presji selekcyjnej lub nielityczną modulację rezydujących gospodarzy, a także przez bezpośrednie oddziaływanie z układem immunologicznym ssaków (7). Fagi mogą stymulować makrofagi do fagocytozy bakterii poprzez opsonizację, a dzięki interakcjom z barierą śluzówkową jelita uczestniczą w mechanizmach, w których odporność wrodzona sprzyja kontroli mikroorganizmów komensalnych w górnej warstwie śluzu, natomiast odporność nabyta eliminuje inwazyjne patogeny w głębszych warstwach. Ponadto niektóre fagi mogą bezpośrednio aktywować jelitowe szlaki odpornościowe i sprzyjać proliferacji limfocytów T CD4⁺ i T CD8⁺ w kępkach Peyera (28). Z kolei, dzięki obserwacjom, że fagi *Escherichia coli* mogą wykazywać działanie immunosupresyjne i poprzez wiązanie lipopolisacharydu (LPS) ograniczać nasilenie odpowiedzi zapalnej wywołanej LPS, wykazano, że FVT, skuteczniej niż FMT, przyspiesza regenerację jelit i sprzyja odzyskaniu równowagi układu odpornościowego u brojlerów (25, 28). Mechanizmy te dowodzą, że bakteriofagi jelitowe (przenoszone dzięki FVT) mogą nie tylko ograniczać inwazję patogenów, ale także wspierać zdolność kolonizacyjną probiotyków oraz regulować strukturę mikrobioty jelitowej, utrzymując jej równowagę i homeostazę jelitową poprzez regulację odpowiedzi immunologicznej. Pewnym problemem może być jednak zależność aktywności fagów jelitowych od poziomu wydzielniczej IgA (sIgA), ponieważ wykazano, że przy niskim stężeniu tej immunoglobuliny aktywne fagi są obecne w kale, natomiast przy jej podwyższonym poziomie ich wykrywalność ulega wyraźnemu ograniczeniu, co podkreśla ściśle powiązanie fagobiomu z odpornością śluzówkową jelita i może ograniczać skuteczność FVT w niektórych warunkach (28). W tym kontekście szczególnie interesujące są obserwacje, że autochtoniczne przeniesienie wiromu jelitowego u myszy w postaci sterylnego filtratu kałowego sprzyja odbudowie mikrobioty jelito-

wej zaburzonej w następstwie antybiotykoterapii, przywracając jej profil bliższy stanowi sprzed leczenia i potencjalnie ograniczając ryzyko powikłań poantybiotykowych (6). Co więcej, fagi mogą przenikać przez barierę jelitową, a następnie ulegać translokacji do krwiobiegu oraz innych narządów, takich jak wątroba, śledziona, a nawet płyn mózgowo-rdzeniowy, przez co mogą oddziaływać na makroorganizm zarówno lokalnie, jak i systemowo, chociaż skuteczność tego procesu zależy od właściwości i liczności samych fagów, jak też cech gospodarza (19, 21).

Najnowsze dane wskazują, że w jelitach utrzymuje się względnie stabilna równowaga między fagami a ich gospodarzami, wyrażana stosunkiem zbliżonym do 1:1. Interakcje fagów z bakteriami w jelicie można opisać w ramach dwóch uzupełniających się modeli ekologicznych. W modelu „zabij zwycięzcę” (ang. kill the winner) fagi preferencyjnie eliminują najszybciej rosnące kłony bakteryjne, ograniczając ich dominację i sprzyjając utrzymaniu różnorodności mikrobioty, natomiast w modelu „trudnych czasów” (ang. hard times) fagi łagodne pozostają w formie profagów w komórkach gospodarza, szczególnie gdy warunki nie sprzyjają cyklowi litycznemu, co umożliwia stabilną koegzystencję fagów i bakterii lub też fagi pozostają nielityczne, aby wykorzystać sukces wzrostu gospodarza (7). Innym przykładem interakcji fag-bakteria w jelicie jest nielityczne utrzymywanie się niektórych crAssfagów (np. *Carjivir* *communis*) w komórkach gospodarza w formie plazmidopodobnej, co stanowi alternatywny model ich stabilnej koegzystencji z bakteriami jako fagi-plazmidy, które dzięki dużej zdolności przenoszenia elementów genetycznych mogą istotnie modyfikować cechy swoich gospodarzy, a w konsekwencji wpływać na strukturę całego mikrobiomu (10).

U przeżuwaczy ok. 60 % fagów żołądkowo-jelitowych (bakteriofagów i archeowirusów – wirusów archeonów) ma charakter lityczny, co stanowi najwyższy odsetek w porównaniu z innymi środowiskami, a dzięki wysokiej swoistości wobec gospodarzy – często na poziomie gatunku, a nawet szczepu – stwarzają unikalną możliwość precyzyjnej modulacji mikrobiomu przewodu pokarmowego, w tym ograniczania patogenów i kontroli emisji metanu (poprzez fagi skierowane na metanogeny). Jednocześnie fagi te są ściśle powiązane z kluczowymi bakteriami uczestniczącymi w roz-

kładzie włókna pokarmowego i produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w żwaczu (m. in. *Prevotella*, *Bacteroides*, *Lachnospira* i *Roseburia*), co podkreśla ich znaczenie dla zaopatrzenia energetycznego i regulacji procesów zapalnych gospodarza (26).

Wraz z intensyfikacją wielkotowarowej produkcji zwierzęcej rośnie znaczenie skutecznego ograniczania chorób bakteryjnych oraz zapotrzebowanie na bezpieczną, przyjazną środowisku i zrównoważoną ekologicznie produkcję żywności pochodzenia zwierzęcego. Fagi jelitowe, stanowiące integralny element ekosystemu mikrobiologicznego przewodu pokarmowego zwierząt gospodarskich, współuczestniczą w regulacji metabolizmu gospodarza poprzez modulację społeczności bakteryjnych i ich aktywności metabolicznej, co – obok eradykacji patogenów i wpływu na odporność – przekłada się na poprawę efektywności żywienia, użytkowości oraz zdrowia i dobrostanu zwierząt. Dzięki koewolucji z bakteriami fagi mogą w sposób ukierunkowany kształtować funkcjonowanie mikrobioty, co czyni FVT obiecującym narzędziem wspierającym zrównoważoną i bezpieczną produkcję zwierzęcą przy ograniczeniu stosowania antybiotyków (27). ●

Piśmiennictwo

1. Adamberg S, Rasmussen T. S., Larsen S. B., Mao X., Nielsen D. S., Adamberg K.: Reproducible chemostat cultures to minimize eukaryotic viruses from fecal transplant material. „Science”, 2024, 16, 27 (8), 110460.
2. Alomari M. M. M., Dec M., Urban-Chmiel R.: Bacteriophages as an alternative method for control of zoonotic and foodborne pathogens. „Viruses”, 2021, 13 (12), 2348.
3. Baran A., Kwiatkowska A., Potocki L.: Antibiotics and Bacterial Resistance – A Short Story of an Endless Arms Race. „Int. J. Mol. Sci.”, 2023, 24 (6), 5777.
4. Brunse A., Deng L., Pan X., Hui Y., Castro-Mejia J. L., Kot W., et al.: Fecal filtrate transplantation protects against necrotizing enterocolitis. „ISME J.”, 2022, 16 (3), 686–94.
5. Chen W., Zhang Y., Gong H., Cao Z., Yang K., Mi J.: Exploring diversity and distribution patterns of chicken gut bacteriophage community. „Anim. Microbiome”, 2025, 7, 119.
6. Draper L. A., Ryan F. J., Dalmaso M., Casey P. G., McCann A., Velayudhan V., et al.: Autochthonous faecal viral transfer (FVT) impacts the murine microbiome after antibiotic perturbation. „BMC Biol.”, 2020, 18 (1), 173.
7. Godsil M., Ritz N. L., Venkatesh S., Meeske A. J.: Gut phages and their interactions with bacterial and mammalian hosts. „J. Bacteriol.”, 2025, 207, e00428–24.
8. Herman K., Nowaczek A., Urban-Chmiel R., Pyzik E., Dec M.: Reduction of antibiotic usage in animal treatment in the EU based on European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption reports. „Med. Weter.”, 2024, 80 (10), 477–83.
9. Hu J., Chen J., Nie Y., Zhou C., Hou Q., Yan X.: Characterizing the gut phageome and phage-borne antimicrobial resistance genes in pigs. „Microbiome”, 2024, 12, 102.

10. Jankowski W., Mizelińska M., Nawrotek P.: Microbiome and phageome: key factors in host organism function and disease prevention in the context of microbiome transplants. „Appl. Sci.”, 2025, 15, 5330.
11. Jun J. W.: A concise overview of studies on successful real-world applications of bacteriophages in aquaculture. „Viruses”, 2024, 16 (12), 1843.
12. Karn S. L., Gangwar M., Kumar R., Bhartiya S. K., Nath G.: Phage therapy: a revolutionary shift in the management of bacterial infections, pioneering new horizons in clinical practice, and reimagining the arsenal against microbial pathogens. „Front. Med. (Lausanne)”, 2023, 19, 10: 1209782.
13. Kim H. S., Whon T. W., Sung H., Jeong Y. S., Jung E. S., Shin N. R., et al.: Longitudinal evaluation of fecal microbiota transplantation for ameliorating calf diarrhea and improving growth performance. „Nat. Commun.”, 2021, 12, 161.
14. Kochel-Karakulska J., Czajkowski A., Olszewska P., Milek D., Spietelun M., Nawrotek P.: Bakteriofagi – wczoraj, dziś, jutro. „Kosmos”, 2025, 73 (3), 459–70.
15. Kowalska M., Sokolowska B.: Wykorzystanie bakteriofagów w łańcuchu żywnościowym. „Żywn., Nauka, Technol. Jakość”, 2016, 4 (107), 26–36.
16. Kozłowska A., Sitkiewicz I.: „Nowe” i „stare” antybiotyki – mechanizmy działania i strategię poszukiwania leków przeciwbakteryjnych. „Kosmos”, 2017, 66, 109–24.
17. Merrick B., Prossomariti D., Allen E., Bisnauthsing K., Kertanegara M., Sergaki C., et al.: Faecal microbiota transplant to ERadicate gastrointestinal carriage of Antibiotic-Resistant Organisms (FERARO): A feasibility randomised controlled trial. „J. Infect.”, 2025, 91 (1), 106504.
18. Niederwerder M. C., Constance L. A., Rowland R. R. R., Abbas W., Fernando S. C., Potter M. L., et al.: Fecal microbiota transplantation is associated with reduced morbidity and mortality in porcine circovirus associated disease. „Front. Microbiol.”, 2018, 9, 1631.
19. Podlacha M., Grabowski Ł., Kosznik-Kawńska K., Zdrojewska K., Stasiłojć M., Węgrzyn G., et al.: Interactions of bacteriophages with animal and human organisms—safety issues in the light of phage therapy. „Int. J. Mol. Sci.”, 2021, 22 (16), 8937.
20. Rybicka I., Kaźmierczak Z.: The human phageome: niche-specific distribution of bacteriophages and their clinical implications. „Appl. Environ. Microbiol.”, 2025, 91 (6), e0178824.
21. Sausset R., Petit M. A., Gaboriau-Routhiau V., De Paeppe M.: New insights into intestinal phages. „Mucosal Immunol.”, 2020, 13 (2), 205–15.
22. Skarżyńska M., Zajac M., Wasyl D.: Antibiotics and bacteria: mechanisms of action and resistance strategies. „Postęp. Mikrobiol. – Adv. Microbiol.”, 2020, 59 (1), 49–62.
23. Wang Y., Wei C., Chen Z., Zhou M., Huang L., Chen C.: Characterization of the diversity, genomic features, host bacteria, and distribution of crAss-like phages in the pig gut microbiome. „Front. Vet. Sci.”, 2025, 12 – 2025.
24. Wei Y., Zhou C.: Bacteriophages: a double-edged sword in the gastrointestinal tract. „Front. Microbiomes”, 2024, 3 – 2024.
25. Wu D., Liang S., Du X., Xiao J., Feng H., Ren Z., et al.: Effects of fecal microbiota transplantation and fecal virome transplantation on LPS-induced intestinal injury in broilers. „Poult. Sci.”, 2024, 103 (2), 103316.
26. Wu Y., Gao N., Sun C., Feng T., Liu Q., Chen W. H.: A compendium of ruminant gastrointestinal phage genomes revealed a higher proportion of lytic phages than in any other environments. „Microbiome”, 2024, 12, 69.
27. Guo X., Luo G., Hou F., Zhou C., Liu X., Lei Z., et al.: A review of bacteriophage and their application in domestic animals in a post-antibiotic era. „Sci. Total Environ.”, 2024, 949, 174931.
28. Xu H. M., Xu W. M., Zhang L.: Current status of phage therapy against infectious diseases and potential application beyond infectious diseases. „Int. J. Clin. Pract.”, 2022, 4913146.
29. Yu M., Chu Y., Wang Y., Mo L., Tan X., Guo S., et al.: Metagenomic analysis reveals gut phage diversity across three mammalian models. „Microbiome”, 2025, 13 (1), 146.

Paweł Nawrotek, e-mail: Pawel.Nawrotek@zut.edu.pl