

Bakteriofagi i ich potencjał w leczeniu infekcji oraz zwiększaniu bezpieczeństwa żywności

Agata Milcarz

Uniwersytet Ekonomiczny we Wrocławiu

e-mail: agata.milcarz@ue.wroc.pl

ORCID: [0009-0009-5261-717X](https://orcid.org/0009-0009-5261-717X)

© 2024 Agata Milcarz

Praca opublikowana na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa – Na tych samych warunkach 4.0 Międzynarodowe (CC BY-SA 4.0). Skrócona treść licencji dostępna jest online na <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.pl>

Cytuj jako: Milcarz, A. (2024). Bakteriofagi i ich potencjał w leczeniu infekcji oraz zwiększaniu bezpieczeństwa żywności. *Nauki Inżynierskie i Technologie*, (40), 128-138.

DOI: [10.15611/nit.2024.40.11](https://doi.org/10.15611/nit.2024.40.11)

JEL: L65

Streszczenie

Cel: Bakteriofagi, jako wirusy atakujące bakterie, stanowią obiecującą alternatywę w walce z narastającą opornością bakterii na antybiotyki. Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat bakteriofagów, ich budowy, cykli życiowych oraz potencjalnych zastosowań w medycynie i przemyśle spożywczym.

Metodyka: Przegląd literatury naukowej dotyczącej mechanizmów działania bakteriofagów, ich selekcji pod kątem zastosowań terapeutycznych oraz obecnych ograniczeń w ich wdrażaniu. Analizie poddano również dostępność bibliotek fagowych oraz wyzwania związane z opracowaniem standardów terapii fagowej.

Wyniki: Bakteriofagi wykazują wysoką specyficzność wobec wybranych bakterii, co pozwala na ich precyzyjne zastosowanie w eliminacji patogenów. Jednak brak publicznych bibliotek fagowych oraz potrzeba opracowania kryteriów selekcji skutecznych fagów stanowią istotne bariery w rozwoju tej metody.

Implikacje i rekomendacje: Dalsze badania nad terapią fagową powinny koncentrować się na optymalizacji metod izolacji, charakterystyki oraz oceny skuteczności bakteriofagów w warunkach klinicznych. Konieczne jest także rozwinięcie baz danych bakteriofagów, co zwiększyłoby dostępność i standaryzację terapii.

Wartość: Praca podkreśla znaczenie bakteriofagów w nowoczesnej medycynie i biotechnologii oraz wskazuje na kluczowe kierunki przyszłych badań, które mogą przyczynić się do skutecznego wdrożenia terapii fagowej jako alternatywy dla antybiotyków.

Słowa kluczowe: bakteriofagi, terapia fagowa, antybiotykooporność, bezpieczeństwo żywności

1. Wstęp

Bakteriofagi, zwane również fagami, to wirusy atakujące i infekujące bakterie. Mają one zdolność rozpoznawania i przyłączania się do komórek bakteryjnych, a następnie ich niszczenia. Dzięki tej unikalnej zdolności fagi odgrywają kluczową rolę w regulacji populacji bakteryjnych, kontrolując ich liczebność i dystrybucję w ekosystemach, zwłaszcza wodnych i glebowych, gdzie są najliczniej występującymi organizmami biologicznymi. Bakteriofagi charakteryzują się specyficnością wobec wybranych bakterii, co umożliwia ich precyzyjne stosowanie w eliminacji konkretnych patogenów. Szacunkowa liczba bakteriofagów na Ziemi wynosi około 10^{31} cząsteczek, co przewyższa populacje wszystkich innych organizmów (Brzozowska i in., 2011).

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie wykorzystaniem bakteriofagów w medycynie, głównie ze względu na ich potencjalne zastosowanie w terapii zakażeń bakteryjnych, zwłaszcza w dobie narastającej oporności bakterii na antybiotyki. Bakterie odporne na antybiotyki stają się coraz większym zagrożeniem dla zdrowia publicznego, co potwierdzają prognozy, według których liczba zgonów spowodowanych przez wielolekooporne patogeny (*multidrug resistance*, MDR) może osiągnąć nawet 10 milionów rocznie do 2050 roku (Aksyuk i Rossmann, 2011; Ganeshan i Hosseinidoust, 2019; Ma i in., 2020). Terapia fagowa, polegająca na użyciu fagów do zwalczania infekcji bakteryjnych, może być skuteczną alternatywą dla antybiotyków, szczególnie w zakażeniach wywołanych przez bakterie wielolekooporne.

Fagi odgrywają coraz większą rolę w przemyśle spożywczym jako naturalne środki ochrony żywności przed patogenami. Dzięki precyzyjnej specyficznosci w działaniu mogą skutecznie eliminować szkodliwe bakterie bez wpływu na inne mikroorganizmy, co ma duże znaczenie w zachowaniu mikrobiologicznej jakości produktów spożywczych i zwiększeniu ich bezpieczeństwa dla konsumentów.

Celem artykułu jest omówienie możliwości zastosowania bakteriofagów w różnych obszarach, ze szczególnym naciskiem na ich rolę w zwalczaniu zakażeń bakteryjnych spowodowanych przez wielolekooporne szczepy oraz w zapewnianiu bezpieczeństwa mikrobiologicznego żywności. Przedstawiono zarówno zalety, jak i ograniczenia wynikające z wykorzystania fagów, podkreślając ich specyficznosc działania i unikalne właściwości biologiczne. Tematyka ta została wybrana z uwagi na rosnące globalne wyzwania, takie jak narastająca oporność bakterii na antybiotyki oraz potrzeba wprowadzenia innowacyjnych metod ochrony mikrobiologicznej w przemyśle spożywczym.

Metodologia badawcza opierała się na szczegółowym przeglądzie literatury naukowej z wykorzystaniem bazy Scopus. Wyszukiwanie przeprowadzono za pomocą słów kluczowych, takich jak między innymi „bacteriophage”, „antibiotic resistance” oraz „food safety”. Taki sposób selekcji umożliwił dotarcie do najnowszych i najbardziej wartościowych badań, które dostarczyły istotnych informacji.

2. Bakteriofagi

2.1. Budowa bakteriofagów

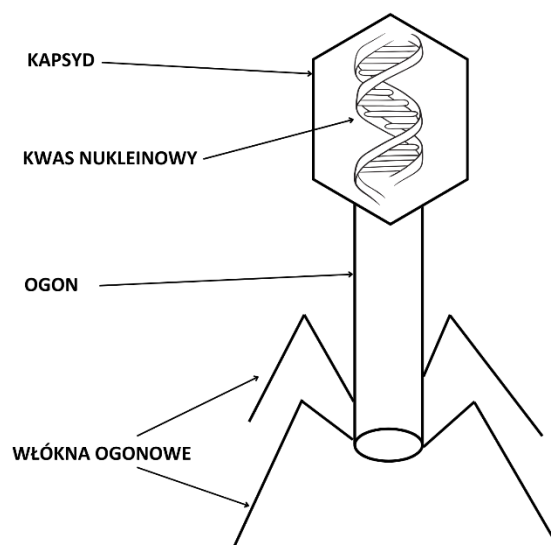
Bakteriofagi, zwane także fagami, to wirusy wyspecjalizowane w infekowaniu bakterii. Ze względu na swoją zdolność do precyzyjnego atakowania i niszczenia bakterii są uznawane za jedne z najliczniejszych wirusów na Ziemi, a ich obecność odnotowuje się w niemal wszystkich środowiskach – od gleby przez wody słodkie i morskie po osady denne i ścieki (Ganeshan i Hosseinidoust, 2019; Ma i in., 2020; Zheng i in., 2013).

Po dostaniu się do wnętrza podatnych bakterii bakteriofagi replikują się przez wykorzystanie metabolizmu bakterii, zmuszając ją do replikacji wirusowego materiału genetycznego i produkcji białek fagowych. W ten sposób w zainfekowanej komórce może powstać nawet do stu nowych cząsteczek fagowych, choć liczba ta jest zmienna i zależy od warunków środowiskowych, między innymi temperatury, pH czy obecności innych mikroorganizmów (Brzozowska i in., 2011). Proces namnażania

bakteriofagów w komórce bakteryjnej kończy się często lizą, czyli rozbiciem ściany komórkowej bakterii, co prowadzi do jej śmierci i uwolnienia nowych wirionów gotowych do infekowania kolejnych komórek bakteryjnych (Ackermann, 2003). Co ważne, bakteriofagi działają wyłącznie na bakterie, nie wywołując reakcji toksycznych w komórkach ludzkich, co nadaje im ogromny potencjał terapeutyczny w walce z chorobami bakteryjnymi (Rahmani i in., 2015).

Pod względem budowy bakteriofagi charakteryzują się względnie prostą strukturą, złożoną przede wszystkim z białek i kwasów nukleinowych, choć u niektórych występują również lipidy. Standardowy bakteriofag jest zbudowany z trzech głównych komponentów: kapsydu, ogona i białek adhezyjnych, które odpowiadają za rozpoznanie gospodarza.

- Główka (kapsyd) – jest białkową osłoną, która zabezpiecza materiał genetyczny faga, mogący występować w postaci jedno- lub dwuniciowego DNA bądź RNA. Kapsyd najczęściej ma symetrię ikozaedralną, choć są spotykane również inne struktury.
- Ogon – stanowi swoisty narząd transportowy, za pomocą którego bakteriofag rozpoznaje komórkę bakteryjną i przyłącza się do niej. Ogon często jest wyposażony w struktury przypominające włoski, które ułatwiają mu wiązanie się z receptorami na powierzchni bakterii. Ogon może być długi, krótki, skręcony lub prosty, w zależności od rodzaju faga.
- Białka adhezyjne – na końcu ogona znajdują się białka odpowiedzialne za rozpoznawanie specyficznych receptorów na komórkach bakteryjnych. Precyzyjne wiązanie tych białek z receptorami bakterii jest kluczowe, ponieważ umożliwia fagowi wstrzyknięcie materiału genetycznego do wnętrza komórki bakteryjnej, co zapoczątkowuje proces infekcji (Mansour, 2017).



Rys. 1. Budowa bakteriofaga

Źródło: opracowanie własne na podstawie: (Mansour, 2017).

Bakteriofagi wykazują znaczne zróżnicowanie morfologiczne, co pozwala im infekować różne gatunki bakterii (Aksyuk i Rossmann, 2011). Ich zdolność do szybkiego namnażania, specyficzność względem gospodarzy oraz odporność na czynniki środowiskowe, takie jak zmiany pH i temperatury, sprawiają, że są one interesującym narzędziem w walce z narastającą opornością bakterii na środki przeciwdrobnoustrojowe (*antimicrobial resistance*, AMR) (Gibb i in., 2021).

2.2. Historia bakteriofagów

Pierwsze obserwacje sugerujące istnienie bakteriofagów pochodzą z 1896 roku, gdy brytyjski bakteriolog Ernest Hankin odkrył, że nieznaną substancją występującą w wodach Gangesu ma działanie antybakteryjne. Jednak dopiero na początku XX wieku zainteresowano się zjawiskiem lizy bakterii wywoływanej przez „niewidzialne czynniki”.

Frederick Twort, brytyjski mikrobiolog, zaobserwował w 1915 roku zjawisko lizy bakterii. Prowadząc badania nad kulturami *Micrococcus*, zauważył, że niektóre z nich ulegają degradacji, ale nie potrafił dokładnie wyjaśnić, co było tego przyczyną. Zasugerował więc, że proces lizy może być spowodowany przez wirusy lub enzymy bakteryjne, choć nie był w stanie wyizolować czynnika odpowiedzialnego za to zjawisko (Twort, 1936).

W 1917 roku francusko-kanadyjski mikrobiolog Félix d'Hérelle, prowadząc badania nad pacjentami chorującymi na czerwonkę bakteryjną w Instytucie Pasteura w Paryżu, zauważył, że w próbkach od niektórych pacjentów występował czynnik, który prowadził do rozpuszczania kultur bakterii z rodzaju *Shigella*. Félix d'Hérelle nazwał ten czynnik „bakteriofagiem” (od gr. *bakterion* – bakteria, *phagein* – jeść), co oznacza „zjadacz bakterii”. Dzięki temu odkryciu został uznany za jednego z pionierów terapii fagowej (Summers, 2012).

W 1919 roku d'Hérelle przeprowadził pierwsze udokumentowane kliniczne zastosowanie bakteriofagów w leczeniu człowieka. Pacjent, który cierpiał na ciężką infekcję wywołaną przez bakterie z rodzaju *Shigella*, został wyleczony po podaniu preparatu fagowego (Weinbauer, 2004).

W latach dwudziestych i trzydziestych XX wieku terapia fagowa była stosowana z sukcesami w Europie, Stanach Zjednoczonych oraz w Związku Radzieckim. Wówczas prowadzono badania nad zastosowaniem fagów w leczeniu różnych chorób bakteryjnych, w tym zakażeń skóry, ran, infekcji dróg moczowych oraz infekcji przewodu pokarmowego. Jednak rozwój terapii fagowej został przerwany przez wynalezienie antybiotyków w latach czterdziestych XX wieku (Weber-Dabrowska i in., 2000). Odkrycie penicyliny przez Alexandra Fleminga w 1928 roku oraz późniejsze masowe wdrożenie antybiotyków do leczenia infekcji bakteryjnych spowodowały, że bakteriofagi zostały na długi czas zapomniane, szczególnie w krajach zachodnich (Fleming, 1941). Terapia antybiotykowa była bardziej praktyczna w zastosowaniu, gdyż antybiotyki wyróżniały się szerokim zakresem działania, co stanowiło istotną przewagę nad specyficznością bakteriofagów.

2.3. Cykle życiowe bakteriofagów

Wyróżnia się dwa cykle życiowe bakteriofagów – lityczny i lizogeniczny. Różnią się one przebiegiem infekcji oraz wpływem na komórkę bakteryjną. W zależności od cyklu, fagi mogą działać destrukcyjnie, prowadząc do lizy komórki, bądź pozostawać w stanie uśpionia, integrując swój genom z genomem bakterii. Zrozumienie specyfiki obu cykli ma kluczowe znaczenie w wykorzystaniu bakteriofagów w terapii i biotechnologii.

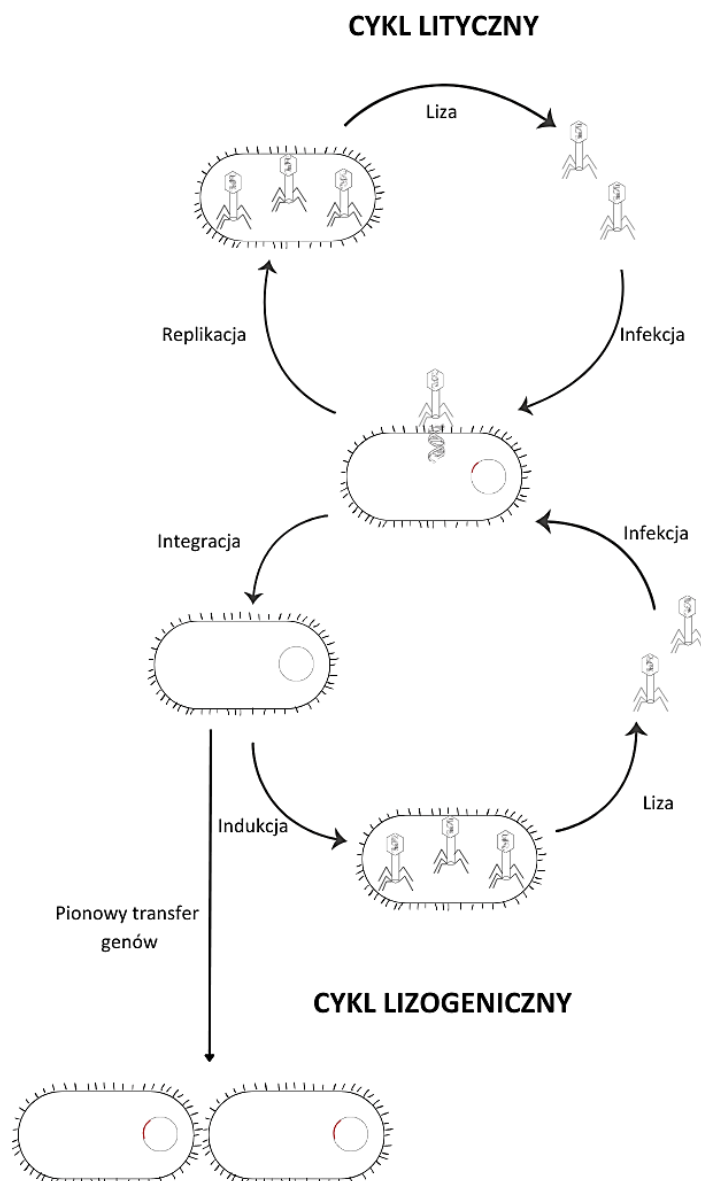
2.3.1. Cykl lityczny

Cykl lityczny charakteryzuje się produkcją białek wirusowych, hamowaniem procesów komórkowych i śmiercią komórki gospodarza (Keen i Dantas, 2018). Po wstrzyknięciu materiału genetycznego do komórki bakteryjnej rozpoczyna się proces replikacji genomu faga. Dojrzałe cząsteczki faga są następnie łączone i wyrzucane, gdy komórka bakteryjna ulega lizie (Kathayat i in., 2021). Proces ten jest powtarzany przez nowe cząsteczki faga, które dalej infekują bakterie. Fagi wykazujące cykl lityczny są korzystne do stosowania w terapii fagowej. Fagi są traktowane jako samowzmacniający się „lek”, który atakuje i zabija podatne komórki. Może to być bardziej skuteczne niż stosowanie antybiotyków, które nie potrafią zwiększać swojej ilości w odpowiedzi na liczebność bakterii (Kortright i in., 2019).

2.3.2. Cykl lizogeniczny

W cyklu lizogenicznym (lizogennym), w przeciwieństwie do cyklu litycznego, genom faga nie ulega ciągłej replikacji. Materiał genetyczny wirusa integruje się z nukleoidem i jest dziedziczony przez komórki potomne podczas replikacji (Karthik i in., 2014). Dopiero w odpowiednich warunkach, pod wpływem zmian środowiskowych lub w wyniku stresu fizjologicznego, fagi lizogenne są wycinane z genomu bakteryjnego i wchodzi w lityczny cykl infekcji. Fagi o cyklu lizogenicznym mogą być

preferowane w niektórych zastosowaniach biotechnologicznych, na przykład terapii genowej, uważa się jednak, że to działanie fagów o cyklu litycznym jest bardziej zbliżone do działania klasycznych antybiotyków. Na rysunku 2 przedstawiono schematycznie przebieg cyklu litycznego i lizogenicznego (Keen i Dantas, 2018).



Rys. 2. Schemat przebiegu cyklu litycznego i lizogenicznego bakteriofagów

Źródło: opracowanie własne na podstawie: (Keen i Dantas, 2018).

3. Terapia fagowa

Nadmierne stosowanie antybiotyków, zwłaszcza bez uprzedniego potwierdzenia bakteryjnego źródła infekcji, przyczynia się w znacznym stopniu do rozwoju oporności bakteryjnej. Często pacjenci przyjmują antybiotyki przy infekcjach, które w rzeczywistości są wywołane przez wirusy – na które antybiotyki nie działają. Takie niepotrzebne stosowanie antybiotyków nie tylko nie przynosi korzyści, ale także prowadzi do selekcji szczepów bakterii odpornych na leczenie, co w przyszłości utrudnia skuteczną terapię. Dodatkowo częste dodawanie antybiotyków do pasz zwierząt hodowlanych pogłębia ten problem. Z tego względu naukowcy poszukują alternatywnych metod zwalczania patogenów w sytuacjach, gdy antybiotyki tracą skuteczność. Jednym z takich rozwiązań jest terapia fagowa, która

ma kluczową zaletę, polegającą na selektywnym działaniu, ponieważ bakteriofag atakuje wyłącznie określony szczep bakterii, doprowadzając do jego eliminacji. Jednak podobnie jak w wypadku zjawiska oporności bakterii na działanie antybiotyku, mutacje wśród bakterii mogą zmniejszać efektywność tej terapii, co stanowi istotne wyzwanie na przyszłość (Lin i in., 2017).

Powszechną praktyką jest stosowanie „koktajli fagowych”. Koktajl fagowy składa się z różnych bakteriofagów i jest stosowany do eliminacji pojedynczych lub wielu szczepów bakterii. Użycie takiego koktajlu może pomóc w ograniczeniu oporności bakterii na bakteriofagi oraz zwiększyć ich efektywność w działaniach przeciwbakteryjnych. Dodatkowo zastosowanie koktajli fagowych może umożliwić bardziej elastyczne podejście w terapii oraz jednoczesne zwalczanie różnych patogenów, co jest szczególnie istotne w zakażeniach wielobakteryjnych (Liu i in., 2020).

Kryteria wyboru terapeutycznego faga nie są dokładnie zdefiniowane. Dotychczasowe badania koncentrowały się głównie na zakresie gospodarzy fagów, czyli liczbie i rodzajach szczepów lub gatunków bakterii, które bakteriofag może infekować. Jednak inne czynniki, takie jak zdolność faga do infekowania bakterii w fazie stacjonarnej, jego enzymatyczne właściwości, szybkość mutacji, również okazały się istotne, lecz dotąd nie były dokładnie zbadane. Dodatkowo niedobór publicznych bibliotek fagowych, w tym dotyczących zmodyfikowanych fagów, stanowi poważne wyzwanie dla terapii fagowej (Ganesan i Hosseinidoust, 2019).

Terapia fagowa jest obecnie wykorzystywana w leczeniu miejscowym, sterylizacji żywności oraz jako alternatywna terapia przeciwbakteryjna w wypadku niepowodzenia leczenia antybiotykami. Konieczne jest zwiększenie nakładów na badania naukowe oraz przeprowadzenie rygorystycznych badań klinicznych, aby poprawić skuteczność terapii, opracować zaawansowane metody diagnostyczne i zapewnić równy dostęp do tej obiecującej formy leczenia na skalę globalną (Verbeken i in., 2014).

3.1. Zastosowanie bakteriofagów w bezpieczeństwie żywności

Biologiczne środki przeciwdrobnoustrojowe stosowane w aktywnych opakowaniach żywności stają się coraz popularniejsze jako alternatywa dla tradycyjnych metod fizycznych i chemicznych, głównie ze względu na ich ekologiczny charakter, ukierunkowane działanie, mniejszą ilość dodatków chemicznych oraz naturalne właściwości konserwujące. W przeciwieństwie do tradycyjnych metod, takich jak konserwanty chemiczne, bakteriofagi nie wprowadzają do żywności substancji, które mogą być szkodliwe dla zdrowia. Dodatkowo, w odróżnieniu od pasteryzacji, która może zmieniać smak i wartości odżywcze żywności, bakteriofagi działają w sposób, który nie wpływa na jakość sensoryczną produktów (Stratakos i Grant, 2018). Bakteriofagi wyróżniają się jako nowa kategoria naturalnych biologicznych dodatków przeciwdrobnoustrojowych, oferując alternatywne rozwiązania dla konwencjonalnych metod pakowania żywności.

W 2006 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zatwierdziła preparat bakteriofagowy Listex P100 ze względu na jego skuteczność przeciwko szczepom *Listeria monocytogenes* (Lewis i in., 2019). Tego samego roku wydała również pierwszą zgodę na użycie preparatu bakteriofagowego ListShield™, który również jest ukierunkowany na *Listeria monocytogenes* jako dodatek do żywności. Ponadto ogłosiła brak sprzeciwu wobec preparatu Listex™ (obecnie znanego jako PhageGuard Listex™), uznając go za substancję ogólnie uznawaną za bezpieczną (*generally recognized as safe*, GRAS) w zwalczaniu bakterii z rodzaju *Listeria*.

W ostatnich latach wiele innych produktów fagowych, takich jak SalmoFresh™ i PhageGuard S™, wyprodukowanych przez Intralytix Inc. (Baltimore, Stany Zjednoczone) oraz Mircos Food Safety (Wageningen, Holandia), uzyskało status GRAS od amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków. Biorąc pod uwagę, że lityczne bakteriofagi występują naturalnie w żywności, nadanie im statusu GRAS przez Agencję ds. Żywności i Leków potwierdza ich bezpieczeństwo w stosowaniu w przemyśle spożywczym. Ten status wskazuje, że bakteriofagi są uznawane za bezpieczne do stosowania w produktach żywnościowych, co może wspierać ich zastosowanie w walce z patogenami w przemyśle spożywczym.

W tabeli 1 przedstawiono komercyjnie stosowane preparaty bakteriofagowe i docelowe mikroorganizmy, na które działają.

Departament Rolnictwa Stanów Zjednoczonych (United States Department of Agriculture, USDA) również uwzględnił różne preparaty fagowe w swoich wytycznych jako bezpieczne składniki w produkcji mięsa, drobiu i jaj. Po regulacjach w Stanach Zjednoczonych wiele instytucji zajmujących się zdrowiem w innych krajach, takich jak Izrael, Kanada, Szwajcaria, Australia, Nowa Zelandia, oraz w Unii Europejskiej również zatwierdziło produkty fagowe do zastosowań związanych z bezpieczeństwem żywności (Narayanan i in., 2024).

Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority, EFSA) wskazał, że każdy fag lub koktajl fagowy przeznaczony do stosowania w żywności musi być poddany indywidualnej ocenie z uwagi na złożoność interakcji między gospodarzem a fagiem (Ricci i in., 2017).

Tabela 1. Komercyjnie stosowane preparaty bakteriofagowe

Producent	Produkt komercyjny bakteriofagów	Docelowe mikroorganizmy
Intralytix Inc. (Baltimore, Stany Zjednoczone)	ListShield™ (LMP-102)	<i>L. monocytogenes</i>
	ListPhage™	<i>L. monocytogenes</i>
	EcoShield™ (ECP-100)	Serotypy STEC, <i>E. coli</i> O157:H7
	Ecolicide® (EcolicidePX™)	<i>E. coli</i> O157:H7
	SalmoLyse®	<i>Salmonella</i> spp.
	SalmoFresh®	<i>Salmonella</i> spp.
	ShigaShield™ (ShigActive™)	<i>Shigella</i> spp.
	CampyShield™	<i>C. jejuni</i> <i>Campylobacter</i> spp.
Mireos Food Safety (Wageningen, Holandia)	Salmonalex™	<i>Salmonella</i> spp.
	PhageGuard Listex™ (Listex™ lub P100)	<i>L. monocytogenes</i>
	Phageguard S/L/S 5C	<i>Salmonella</i> spp.
	Phageguard E/E Hides	Szczepy <i>E. coli</i>
	Phageguard L	Szczepy <i>Listeria</i>
PhageLux (Quebec, Kanada) (Szanghaj, Chiny)	SalmoPro®	<i>Salmonella</i> spp.
FINK TEC (Hamm, Niemcy)	SecureShield E1	Szczepy <i>E. coli</i>
Cheil Jedang Corporation (Seul, Korea Południowa)	Biotector® S1	<i>S. gallinarum</i> , <i>S. pullorum</i>
	Biotector® S4	<i>S. typhimurium</i>
APS BiocontrolLtd (Dundee, Szkocja)	Biolyse® BP	<i>Enterobacteriaceae</i>

Źródło: opracowanie własne na podstawie: (Narayanan i in., 2024).

Komercyjne preparaty bakteriofagowe mają ogromny potencjał biokontroli patogenów w przemyśle spożywczym, oferując precyzyjne i ekologiczne rozwiązania przy jednoczesnym zachowaniu jakości i bezpieczeństwa żywności. Przykłady dostępnych na rynku produktów obejmują między innymi ListShield™, który skutecznie kontroluje *Listeria monocytogenes* w produktach gotowych do spożycia, redukując żywotność bakterii o 95%. W walce z *Escherichia coli* O157:H7 stosowany jest EcoShield™, zatwierdzony przez Agencję ds. Żywności i Leków w 2011 roku, który skutecznie redukuje bakterie na czerwonym mięsie. Z kolei SalmoFresh™ eliminuje *Salmonella enterica* w owocach, warzywach i owocach morza (Garvey, 2022).

Bakteriofagi mogą być wprowadzane do opakowań żywności na różne sposoby. Jedną z metod jest naniesienie ich na powierzchnię wewnętrzną opakowania w formie cienkiej warstwy, co pozwala zachować ich aktywność biologiczną. Innym podejściem jest enkapsulacja, czyli zamknięcie bakterio-

fagów w mikrokapsułkach wykonanych z biodegradowalnych polimerów, takich jak chitozan czy alginian, które chronią je przed degradacją podczas przechowywania. Alternatywnie fagi mogą być wbudowane w strukturę polimerów tworzących materiał opakowania. Uwolnienie bakteriofagów z takich opakowań może zachodzić na kilka sposobów. W środowisku wilgotnym, na przykład w opakowaniach zawierających świeże produkty, otoczki mikrokapsułek rozpuszczają się, uwalniając bakteriofagi na powierzchnię produktu. W wypadku materiałów biodegradowalnych interakcja z żywnością powoduje powolne i kontrolowane uwalnianie fagów. W opakowaniach z powłoką fagową bakteriofagi dyfundują na powierzchnię produktu, pozostając aktywne przez dłuższy czas. Zastosowanie mikrokapsułkowania w przemyśle spożywczym pozwala na skuteczną ochronę wrażliwych struktur bakteriofagów przed degradacją, a także umożliwia kontrolowane uwalnianie tych wirionów w odpowiednich warunkach (Narayanan i in., 2024).

Prowadzi się prace nad stworzeniem biodegradowalnych opakowań zawierających bakteriofagi, które mogłyby wykorzystać naturalną zdolność tych wirusów do zwalczania patogenów, zapewniając jednocześnie ekologiczną ochronę produktów spożywczych. Według badań opublikowanych przez Gouvêa z zespołem folie z octanu celulozy zawierające bakteriofagi mogą być wykorzystane do tworzenia opakowań aktywnych o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych. W tym wypadku fagi są osadzone w materiale opakowaniowym, a ich uwalnianie następuje stopniowo, w odpowiedzi na zmieniające się warunki środowiskowe, takie jak wilgotność czy kontakt z powierzchnią żywności. Dzięki temu eliminacja bakterii zachodzi w sposób ciągły i efektywny (Gouvêa i in., 2015). Badania wykazały również, że biodegradowalne folie z dodatkiem bakteriofagów stanowią ekologiczne rozwiązanie, umożliwiające zwalczanie bakterii na powierzchni produktów spożywczych. Materiały te kontrolują tempo uwalniania fagów. Mechanizm działania polega na bezpośrednim kontakcie fagów z patogenami, co prowadzi do infekcji komórek bakteryjnych i ich lizy, przy jednoczesnym zachowaniu aktywności fagów przez cały okres przechowywania produktu (Alves i in., 2020).

3.2. Zastosowanie bakteriofagów w leczeniu infekcji

Terapie fagowe są wykorzystywane w wielu krajach, w tym w Gruzji, Polsce, we Francji i w Stanach Zjednoczonych, a ich skuteczność została potwierdzona w licznych badaniach klinicznych. Gruziński Instytut Bakteriofagów, Mikrobiologii i Wirusologii w Tbilisi od lat prowadzi badania i terapie z użyciem bakteriofagów. Instytut ten został założony w 1923 roku przez gruzińskiego mikrobiologa George'a Eliawę, który współpracował z Félixem d'Hérelle. Instytut stał się jednym z najważniejszych ośrodków badawczych i klinicznych specjalizujących się w terapii fagowej, zwłaszcza w latach pięćdziesiątych i sześćdziesiątych XX wieku. Mimo globalnej dominacji antybiotyków w Gruzji terapia fagowa była kontynuowana i doskonalona. Jej rozwój umożliwił osiągnięcie wysokiej skuteczności klinicznej, co potwierdzają wyniki badań. Na przykład w leczeniu przewlekłych zakażeń układu moczowego wywołanych przez *Escherichia coli* oraz *Klebsiella pneumoniae* skuteczność terapii fagowej wynosiła około 85% (Kutateladze i Adamia, 2008). W jednym z badań klinicznych przeprowadzonych przez Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu, dotyczących leczenia infekcji kości i stawów spowodowanych przez *Staphylococcus aureus*, wykazano poprawę u 70% pacjentów w ciągu trzech miesięcy terapii fagowej (Międzybrodzki i in., 2012). W 2016 roku w Paryżu zastosowano terapie fagowe u pacjenta z infekcją bakteryjną wywołaną przez *Acinetobacter baumannii*. Infekcja dotyczyła rany powstałej podczas zamachu bombowego, a zastosowanie fagów było skuteczne po niepowodzeniu standardowej antybiotykoterapii (Schooley i in., 2017). W 2019 roku w San Diego przeprowadzono udaną terapię fagową u pacjenta z mukowiscydozą, cierpiącego na przewlekłą infekcję wywołaną przez *Pseudomonas aeruginosa*. Terapia fagowa zmniejszyła liczbę bakterii o ponad 80% i poprawiła funkcjonowanie płuc pacjenta (Chan i in., 2018).

3.3. Selekcja fagów

Kryteria wyboru terapeutycznego faga pozostają wciąż nieprecyzyjnie zdefiniowane, mimo że dotychczasowe badania głównie koncentrowały się na zakresie gospodarzy fagów. Istotne są również inne czynniki, takie jak zdolność faga do infekowania bakterii w fazie stacjonarnej, jego enzymatyczne właściwości, szybkość mutacji oraz stabilność wobec inaktywacji przez surowicę. Te aspekty, choć mają potencjał do znacznego wpływu na skuteczność terapii fagowej, nie zostały jeszcze dokładnie zbadane (Ganeshan i Hosseinidoust, 2019).

Dodatkowo wiele badań identyfikuje liczne czynniki, które mogą wpływać na aktywność fagów, w tym temperaturę, pH oraz obecność różnych substancji, takich jak węglowodany, aminokwasy, egzopolisacharydy, lipopolisacharydy i sole metali, jak azotan srebra (Malik i in., 2017).

4. Dyskusja i wnioski

Bakteriofagi są obiecującym narzędziem w walce z bakteriami chorobotwórczymi. Ich zastosowanie może obejmować zarówno leczenie infekcji, jak i ochronę żywności przed patogenami. Specyficzność fagów, ich naturalne pochodzenie oraz niski potencjał do wywoływania skutków ubocznych czynią je atrakcyjną alternatywą dla antybiotyków. Ograniczenia wynikające z regulacji prawnych, mutacyjnych zdolności bakterii oraz potrzeby dokładniejszej diagnostyki wskazują na konieczność intensyfikacji badań i wzmocnienia działań wspierających szersze wykorzystanie bakteriofagów.

Bibliografia

- Ackermann, H.-W. (2003). Bacteriophage Observations and Evolution. *Research in Microbiology*, 154(4), 245-251. [https://doi.org/10.1016/S0923-2508\(03\)00067-6](https://doi.org/10.1016/S0923-2508(03)00067-6)
- Aksyuk, A. A. i Rossmann, M. G. (2011). Bacteriophage Assembly. *Viruses*, 3(3), 172-203. <https://doi.org/10.3390/v3030172>
- Alves, D., Cerqueira, M. A., Pastrana, L. M. i Sillankorva, S. (2020). Entrapment of a Phage Cocktail and Cinnamaldehyde on Sodium Alginate Emulsion-Based Films to Fight Food Contamination by Escherichia coli and Salmonella Enteritidis. *Food Research International*, 128. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108791>
- Brzozowska, E., Bazan, J. i Gamian, A. (2011). Funkcje białek bakteriofagowych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 65, 167-176. <https://doi.org/10.5604/17322693.936090>
- Chan, B. K., Turner, P. E., Kim, S., Mojibian, H. R., Elefteriades, J. A. i Narayan, D. (2018). Phage Treatment of an Aortic Graft Infected with Pseudomonas aeruginosa. *Evolution, Medicine and Public Health*, 1, 60-66. <https://doi.org/10.1093/emph/eoy005>
- Fleming, A. (1941). Penicillin. *British Medical Journal*, 2(4210), 386. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2162878/>
- Ganeshan, S. D. i Hosseinidoust, Z. (2019). Phage Therapy with a Focus on the Human Microbiota. *Antibiotics*, 8(3), 31. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030131>
- Garvey, M. (2022). Bacteriophages and Food Production: Biocontrol and Bio-Preservation Options for Food Safety. *Antibiotic*, 11(10), 1324. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101324>
- Gibb, B., Hyman, P. i Schneider, C. L. (2021). The Many Applications of Engineered Bacteriophages – an Overview. *Pharmaceuticals*, 14(7), 634. <https://doi.org/10.3390/ph14070634>
- Gouvêa, D. M., Mendonça, R. C. S., Soto, M. L. i Cruz, R. S. (2015). Acetate Cellulose Film with Bacteriophages for Potential Antimicrobial Use in Food Packaging. *LWT*, 63(1), 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.03.014>
- Karthik, K., Muneeswaran, N., Appavoo, E. i Semmannan, K. (2014). Bacteriophages: Effective Alternative to Antibiotics. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 2, 1-7. <https://doi.org/10.14737/journal.aavs/2014/2.3s.1.7>
- Kathayat, D., Lokesh, D., Ranjit, S. i Rajashekara, G. (2021). Avian Pathogenic Escherichia coli (APEC): An Overview of Virulence and Pathogenesis Factors, Zoonotic Potential, and Control Strategies. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(4), 467. <https://doi.org/10.3390/pathogens10040467>
- Keen, E. i Dantas, G. (2018). Close Encounters of Three Kinds: Bacteriophages, Commensal Bacteria, and Host Immunity. *Trends in Microbiology*, 26. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.05.009>
- Kortright, K. E., Chan, B. K., Koff, J. L. i Turner, P. E. (2019). Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. *Cell Host Microbe*, 25(2), 219-232. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.014>
- Kutateladze, M. i Adamia, R. (2008). Phage Therapy Experience at the Eliava Institute. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 38(8), 426-430. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2008.06.023>

- Lewis, R., Bolocan, A. S., Draper, L. A., Paul Ross, R. i Hill, C. (2019). The Effect of a Commercially Available Bacteriophage and Bacteriocin on *Listeria monocytogenes* in Coleslaw. *Viruses*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/v11110977>
- Lin, D. M., Koskella, B. i Lin, H. C. (2017). Phage Therapy: An Alternative to Antibiotics in the Age of Multi-Drug Resistance. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 8(3), 162-173. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i3.162>
- Liu, N., Lewis, C., Zheng, W. i Fu, Z. Q. (2020). Phage Cocktail Therapy: Multiple Ways to Suppress Pathogenicity. *Trends in Plant Science*, 25(4), 315-317. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.01.013>
- Ma, Y. X., Wang, C. Y., Li, Y. Y., Li, J., Wan, Q. Q., Chen, J. H., Tay, F. R. i Niu, L. N. (2020). Considerations and Caveats in Combating ESKAPE Pathogens Against Nosocomial Infections. *Advanced Science*, 7(1). <https://doi.org/10.1002/advs.201901872>
- Malik, D. J., Sokolov, I. J., Vinner, G. K., Mancuso, F., Cinquerrui, S., Vladislavjevic, G. T., Clokie, M. R. J., Garton, N. J., Stapley, A. G. F. i Kirpichnikova, A. (2017). Formulation, Stabilisation and Encapsulation of Bacteriophage for Phage Therapy. *Advances in Colloid and Interface Science*, 249, 100-133. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.05.014>
- Mansour, N. (2017). Bacteriophages Are Natural Gift, Could we Pay Further Attention. *Journal of Food Microbiology*, 1, 22.
- Międzybrodzki, R., Borysowski, J., Weber-Dąbrowska, B., Fortuna, W., Letkiewicz, S., Szufnarowski, K., Pawełczyk, Z., Rogóż, P., Kłak, M., Wojtasik, E. i Górski, A. (2012). Chapter 3. Clinical Aspects of Phage Therapy. W: M. Łobocka i W. Szybalski (red.), *Advances in Virus Research* (t. 83, s. 73-121). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394438-2.00003-7>
- Narayanan, K. B., Bhaskar, R. i Han, S. S. (2024). Bacteriophages: Natural Antimicrobial Bioadditives for Food Preservation in Active Packaging. *International Journal of Biological Macromolecules*, 276. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133945>
- Rahmani, R., Zarrini, G., Sheikhzadeh, F. i Aghamohammadzadeh, N. (2015). Effective Phages as Green Antimicrobial Agents Against Antibiotic-Resistant Hospital *Escherichia coli*. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 8(2). <https://doi.org/10.5812/jjm.17744>
- Ricci, A., Allende, A., Bolton, D., Chemaly, M., Davies, R., Girones, R., Herman, L., Koutsoumanis, K., Lindqvist, R., Nørrung, B., Robertson, L., Ru, G., Sanaa, M., Simmons, M., Skandamis, P., Snary, E., Speybroeck, N., Kuile, B. Ter, Threlfall, J. i Fernández Escámez, P. S. (2017). Scientific Opinion on the Update of the List of QPS-Recommended Biological Agents Intentionally Added to Food or Feed as Notified to EFSA. *EFSA Journal*, 15(3). <https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2017.4664>
- Schooley, R. T., Biswas, B., Gill, J. J., Hernandez-Morales, A., Lancaster, J., Lessor, L., Barr, J. J., Reed, S. L., Rohwer, F., Benler, S., Segall, A. M., Taplitz, R., Smith, D. M., Kerr, K., Kumaraswamy, M., Nizet, V., Lin, L., McCauley, M. D., Strathdee, S. A. i Hamilton, T. (2017). Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails to Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(10). <https://doi.org/10.1128/AAC.00954-17>
- Stratakos, A. C. i Grant, I. R. (2018). Evaluation of the Efficacy of Multiple Physical, Biological and Natural Antimicrobial Interventions for Control of Pathogenic *Escherichia coli* on Beef. *Food Microbiology*, 76, 209-218. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2018.05.011>
- Summers, W. C. (2012). The Strange History of Phage Therapy. *Bacteriophage*, 2(2), 130-133. <https://doi.org/10.4161/bact.20757>
- Twort, F. W. (1936). Further Investigations on the Nature of Ultra-Microscopic Viruses and Their Cultivation. *Journal of Hygiene*, 36(2), 204-235. <https://doi.org/10.1017/S0022172400043606>
- Verbeken, G., Huys, I., Pirnay, J. P., Jennes, S., Chanishvili, N., Scheres, J., Górski, A., De Vos, D. i Ceulemans, C. (2014). Taking Bacteriophage Therapy Seriously: A Moral Argument. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2014/621316>
- Weber-Dąbrowska, B., Mulczyk, M. i Górski, A. (2000). Bacteriophage Therapy of Bacterial Infections: An Update of Our Institute's Experience. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 48(6), 547-551.
- Weinbauer, M. G. (2004). Ecology of Prokaryotic Viruses. *FEMS Microbiology Reviews*, 28(2), 127-181. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2003.08.001>
- Zheng, C., Wang, G., Liu, J., Song, C., Gao, H. i Liu, X. (2013). Characterization of the Major Capsid Genes (g23) of T4-Type Bacteriophages in the Wetlands of Northeast China. *Microbial Ecology*, 65(3), 616-625. <https://doi.org/10.1007/s00248-012-0158-z>

Bacteriophages and Their Potential in Treating Infections and Enhancing Food Safety

Abstract

Aim: Bacteriophages, viruses that specifically infect bacteria, present a promising alternative in addressing the increasing problem of bacterial resistance to antibiotics. This study aims to review the current knowledge of bacteriophages, focusing on their structure, life cycles, and potential applications in medicine and the food industry.

Methodology: A systematic review of scientific literature was conducted to analyze the mechanisms of bacteriophage action, criteria for their selection in therapeutic applications, and existing challenges in their implementation. The study also examines the availability of phage libraries and the difficulties in establishing standardized phage therapy protocols.

Results: Bacteriophages demonstrate high specificity towards target bacteria, enabling precise pathogen elimination. However, the absence of publicly accessible phage libraries and the lack of standardized selection criteria for therapeutic phages remain key obstacles to the broader adoption of phage therapy.

Implications and recommendations: Future research should focus on optimizing bacteriophage isolation, characterization, and efficacy assessment in clinical settings. Additionally, expanding phage databases and establishing regulatory frameworks would enhance accessibility and standardization, facilitating the wider application of phage therapy.

Originality/value: This study underscores the potential of bacteriophages in modern medicine and biotechnology, identifying critical areas for further research that could support the successful implementation of phage therapy as a viable alternative to antibiotics.

Keywords: bacteriophages, phage therapy, antibiotic resistance, food safety
