



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΡΑΚΗΣ

Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Ιατρικής



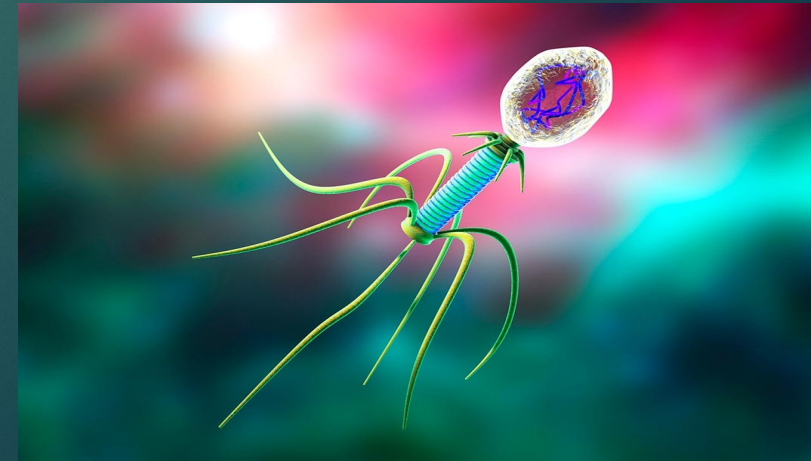
ΒΑΚΤΗΡΙΟΦΑΓΟΙ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ, Υποψήφιος Διδάκτωρ

Εργαστήριο Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Τι είναι οι βακτηριοφάγοι

- ▶ Είναι ιοί που προσβάλλουν βακτήρια.
- ▶ Οι βακτηριοφάγοι εμφανίζουν μεγάλη ειδικότητα ως προς τον ξενιστή τους.
- ▶ Βρίσκονται παντού στο περιβάλλον.
- ▶ Συγκεκριμένα βρίσκονται σε ωκεανούς, στο νερό που πίνουμε και στο φαγητό που καταναλώνουμε.
- ▶ Υπολογίζεται ότι υπάρχουν 10^{30} μέχρι 10^{32} συνολικά.



ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- ▶ Ανακαλύφθηκαν πριν από έναν αιώνα περίπου
- ▶ Το 1896, πρώτος μίλησε για τους βακτηριοφάγους ο Ernest Hanbury Hankin
- ▶ Το 1915, έγινε η αρχή για την σύγχρονη έρευνα των βακτηριοφάγων από τον Frederick W. Twort
- ▶ Το 1917, ο Felix d'Herelle ανακάλυψε έναν ανταγωνιστικό μικροοργανισμό εναντίον του βακίλου δυσεντερίας

Βιολογικός κύκλος βακτηριοφάγων

► Υπάρχουν δύο κύκλοι ζωής στους βακτηριοφάγους:

1. Λυτικός κύκλος
2. Λυσιγονικός κύκλος

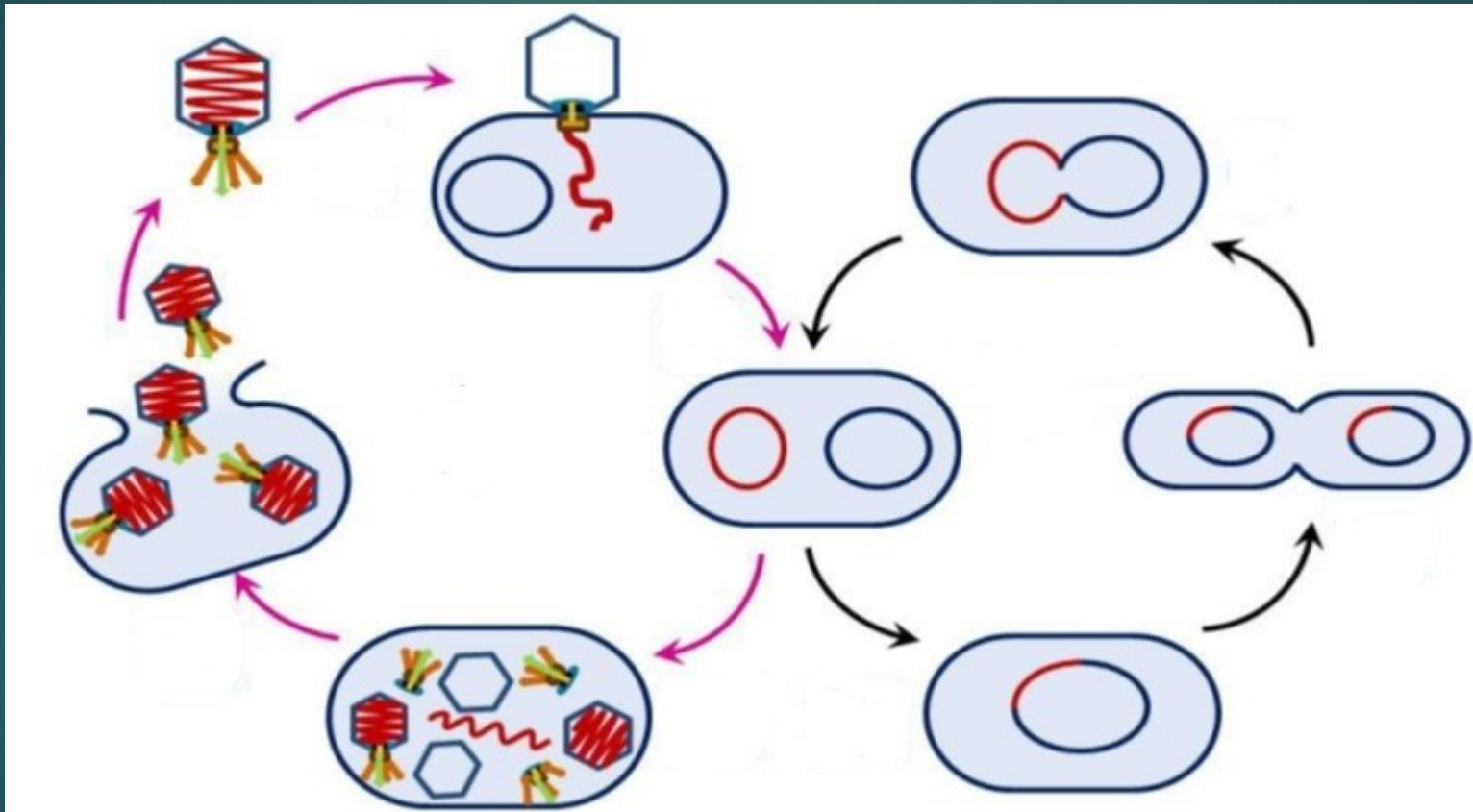
Λυτικός κύκλος

- ▶ Το γενετικό υλικό του φάγου εισέρχεται στο εσωτερικό του κυττάρου.
- ▶ Το καψίδιο παραμένει στο εξωτερικό αυτού.
- ▶ Γίνεται έκφραση των ιικών γονιδίων και από το DNA του ξενιστή.
- ▶ Τελικά, το βακτηριακό κύτταρο λύνεται με τη δράση ενζύμων που κωδικοποιούνται από το γονιδίωμα των φάγων.

Λυσιγονικός κύκλος

- ▶ Γίνεται ενσωμάτωση του DNA του φάγου στο γονιδίωμα του βακτηριακού κυττάρου.
- ▶ Το ενσωματωμένο DNA αντιγράφεται μαζί με το γονιδίωμα του βακτηρίου και τα θυγατρικά βακτήρια κληρονομούν το ιικό DNA.
- ▶ Η ενσωματωμένη αυτή μορφή του βακτηριοφάγου ονομάζεται προφάγος.
- ▶ Τελικά, όταν οι συνθήκες μεταβληθούν, ο προφάγος εξέρχεται του βακτηριακού χρωμοσώματος και ξεκινάει ο λυτικός κύκλος.

Απεικόνιση λυτικού και λυσογονικού κύκλου



Λυτικός Κύκλος

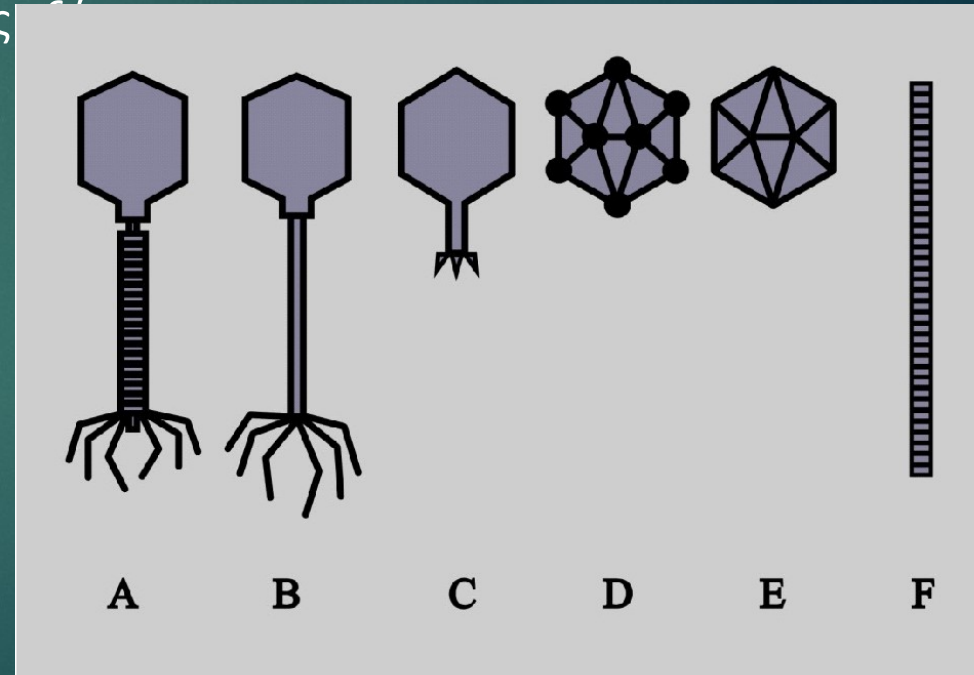
Λυσιγονικός Κύκλος

Ταξινόμηση βακτηριοφάγων με βάση τη μορφολογία τους

- ▶ Όσον αφορά την μορφολογία τους οι βακτηριοφάγοι μπορούν να ταξινομηθούν στις εξής κατηγορίες:
- ▶ α) Φάγοι στους οποίους το νουκλεοκαψίδιό τους δεν περιβάλλεται από λιπιδικό φάκελο και οι οποίοι μορφολογικά μπορούν να διακριθούν στις επιμέρους κατηγορίες:

1. Νηματοειδείς βακτηριοφάγοι
2. Φάγοι με ουρές
3. Φάγοι χωρίς ουρές

- ▶ β) Ενθυλακωμένοι φάγοι με λιπιδικό φάκελο στους οποίους το νουκλεοκαψίδιο είναι συνήθως πολυεδρικής συμμετρίας



Ταξινόμηση βακτηριοφάγων με βάση το γενετικό υλικό τους

- ▶ Όσον αφορά το γονιδίωμά τους οι βακτηριοφάγοι μπορούν να χωριστούν στις εξής κατηγορίες:
 1. Φάγοι με γενετικό υλικό δίκλωνο μόριο DNA (dsDNA)
 2. Φάγοι με γενετικό υλικό μονόκλωνο μόριο DNA (ssDNA)
 3. Φάγοι με γενετικό υλικό μονόκλωνο μόριο RNA (ssRNA)
 4. Φάγοι με γενετικό υλικό δίκλωνο μόριο RNA (dsRNA)
- ▶ Υπεύθυνη για την συστηματική ταξινόμηση των βακτηριοφάγων είναι η Διεθνής Επιτροπή για την Ταξινόμηση των Ιών (ICTV)

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΕΣ ΒΑΚΤΗΡΙΟΦΑΓΩΝ ΕΥΒΑΚΤΗΡΙΩΝ

ds DNA φάγοι

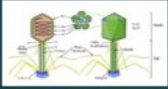
ss DNA φάγοι

ds RNA φάγοι

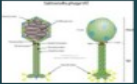
ss RNA φάγοι

Caudovirales

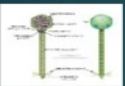
- **Myoviridae**



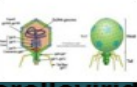
- **Ackermannviridae**



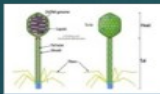
- **Siphoviridae**



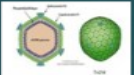
- **Podoviridae**



- **Herelleviridae**



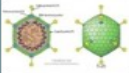
- **Corticoviridae**



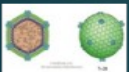
- **Plasmaviridae**



- **Tectiviridae**



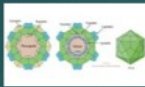
- **Sphaerolipoviridae**



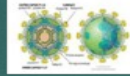
- **Inoviridae**



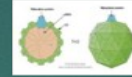
- **Microviridae**



- **Cystoviridae**



- **Leviviridae**



Απεικόνιση
οικογενειών
βακτηριοφάγων

Συλλογή δειγμάτων για την απομόνωση βακτηριοφάγων

- ▶ Απομόνωση βακτηριοφάγων μπορεί να γίνει από περιβαλλοντικά δείγματα.
- ▶ Κύριες πηγές απομόνωσης βακτηριοφάγων είναι τα λύματα νοσοκομείου και τα αστικά λύματα.
- ▶ Τα δείγματα των βακτηριοφάγων πρέπει να συλλέγονται από το στάδιο του βιολογικού καθαρισμού του νοσοκομείου ή των αστικών λυμάτων, κατά το οποίο γίνεται είσοδος των λυμάτων.

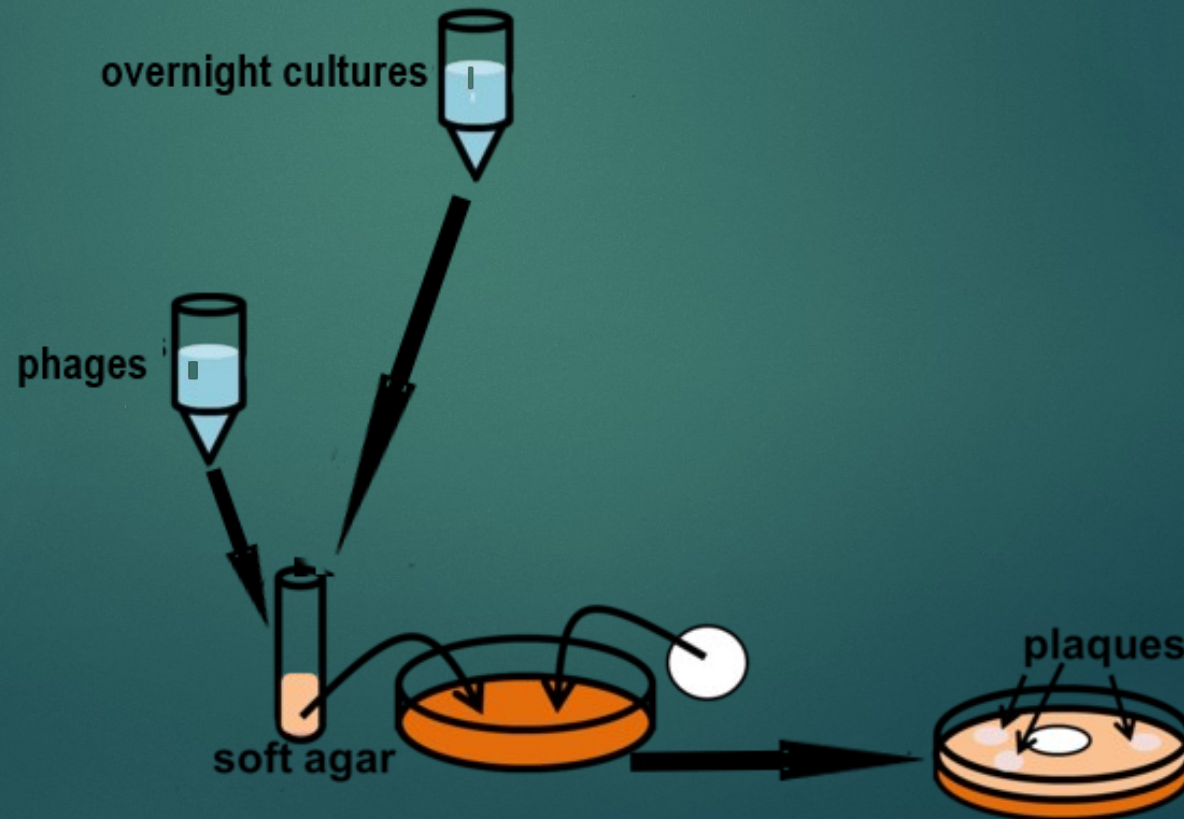


Παρουσία ενεργών βακτηριοφάγων



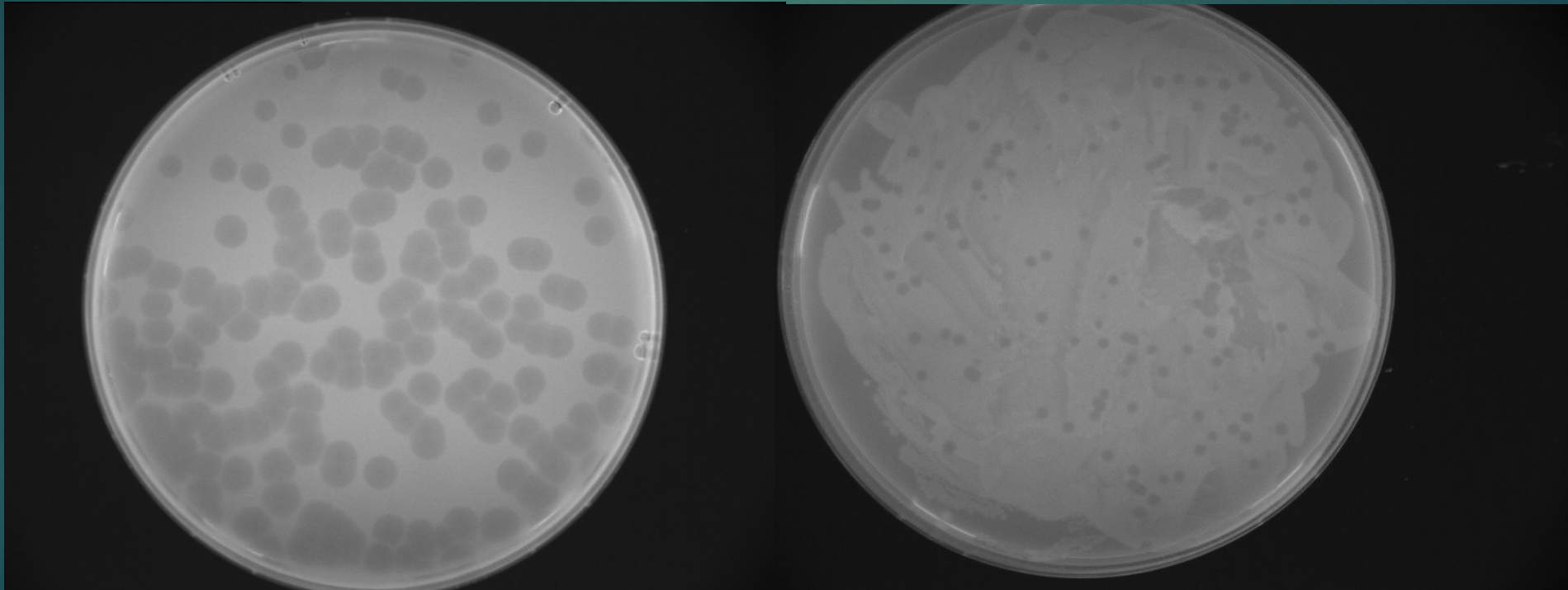
Ανάπτυξη πλακών βακτηριοφάγων σε μαλακό άγαρ (Soft agar assay)

- Soft agar assay-> Μέθοδος με την οποία γίνονται ορατές πλάκες βακτηριοφάγων και αποδεικνύεται η λυτική ικανότητα του βακτηριοφάγου.



Σχηματισμός πλακών λυτικών βακτηριοφάγων

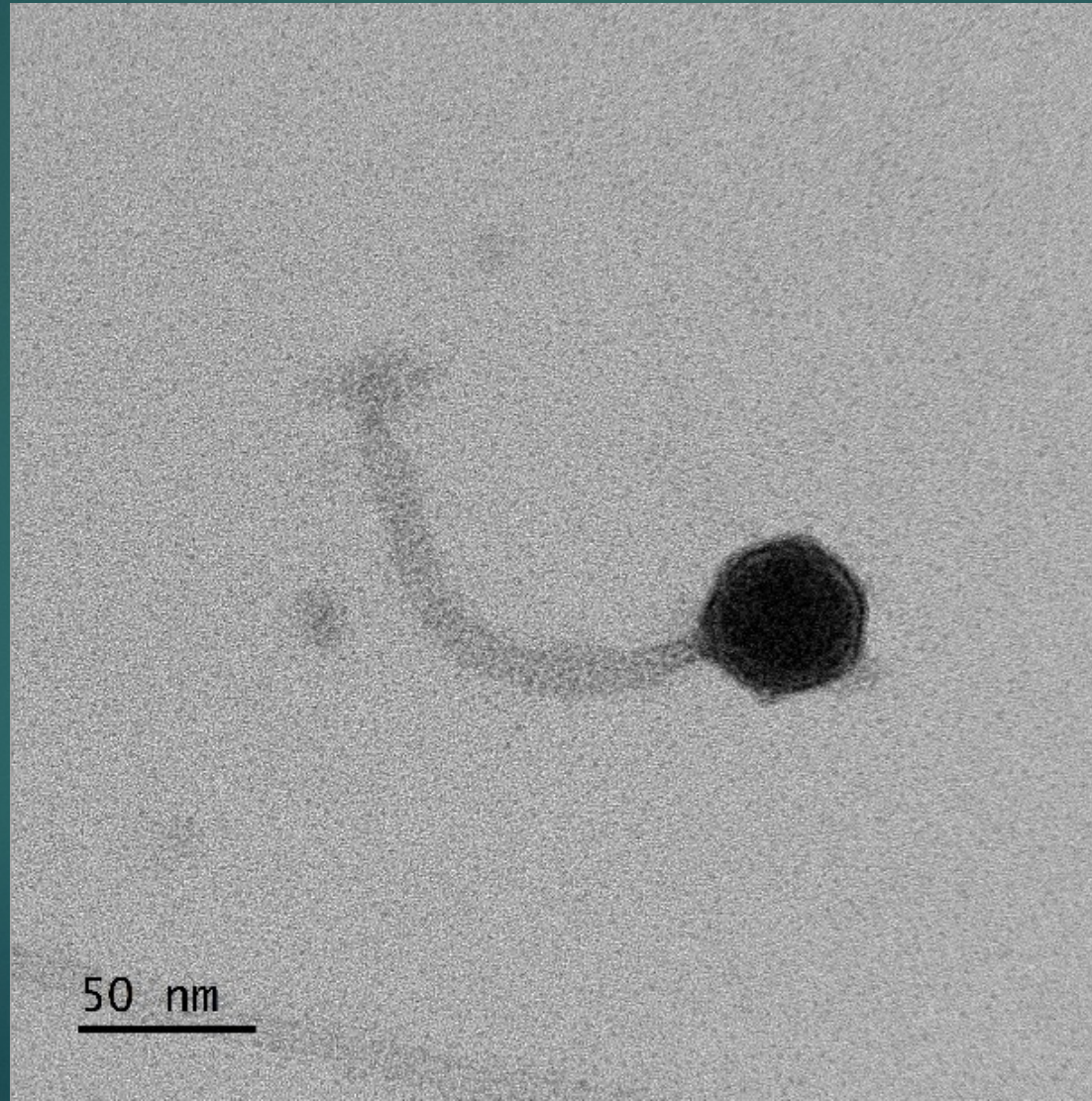
- Soft agar assay-> Μέθοδος με την οποία γίνονται ορατές πλάκες βακτηριοφάγων και αποδεικνύεται η λυτική ικανότητα του βακτηριοφάγου.



Πλάκες λυτικού φάγου εναντίον
Escherichia coli

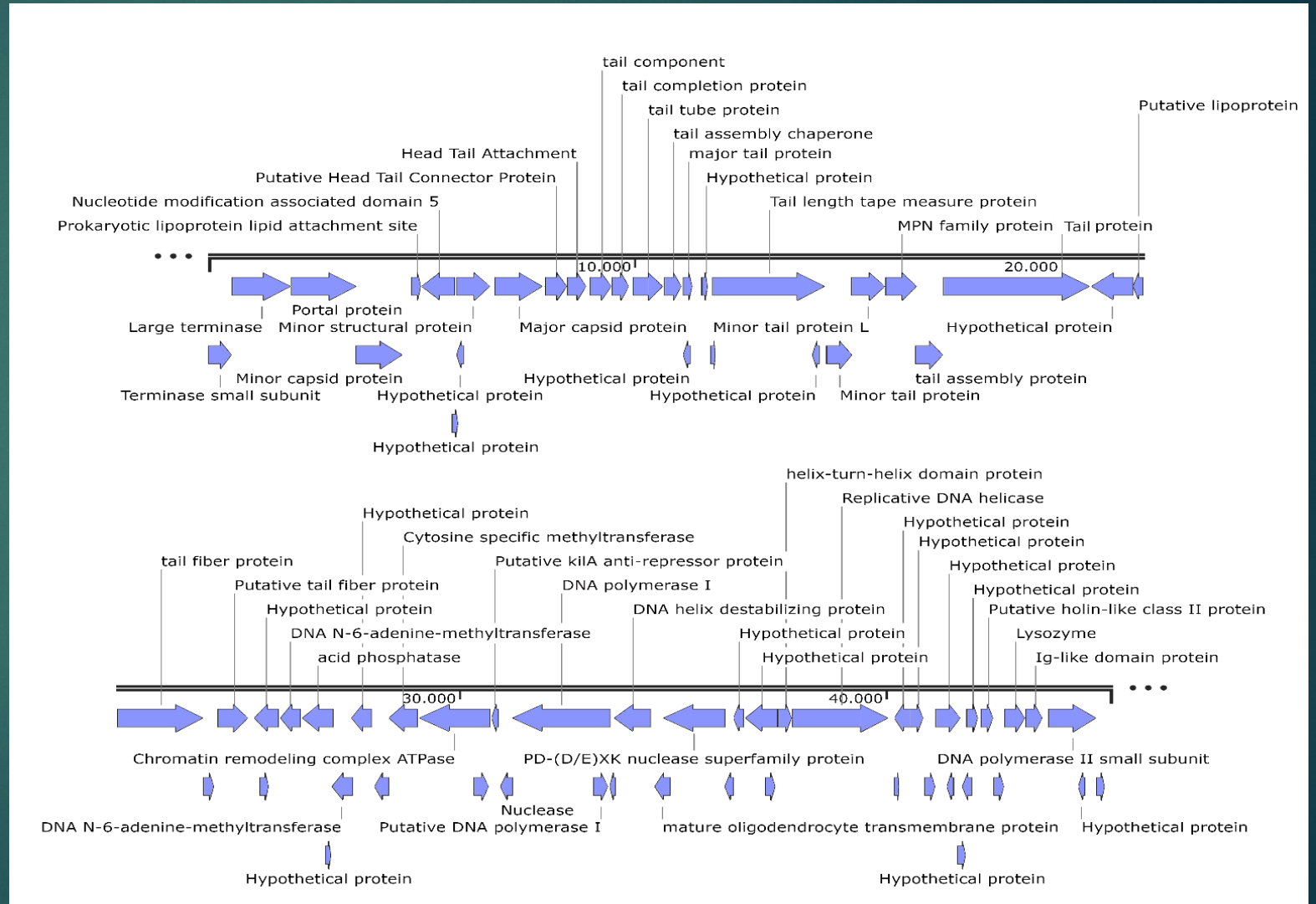
Πλάκες λυτικού φάγου εναντίον
Klebsiella pneumoniae

Μορφολογία Escherichia phage Ioannina κατόπιν ηλεκτρονικής μικροσκοπίας



Γονιδίωμα *Escherichia* phage Ioannina

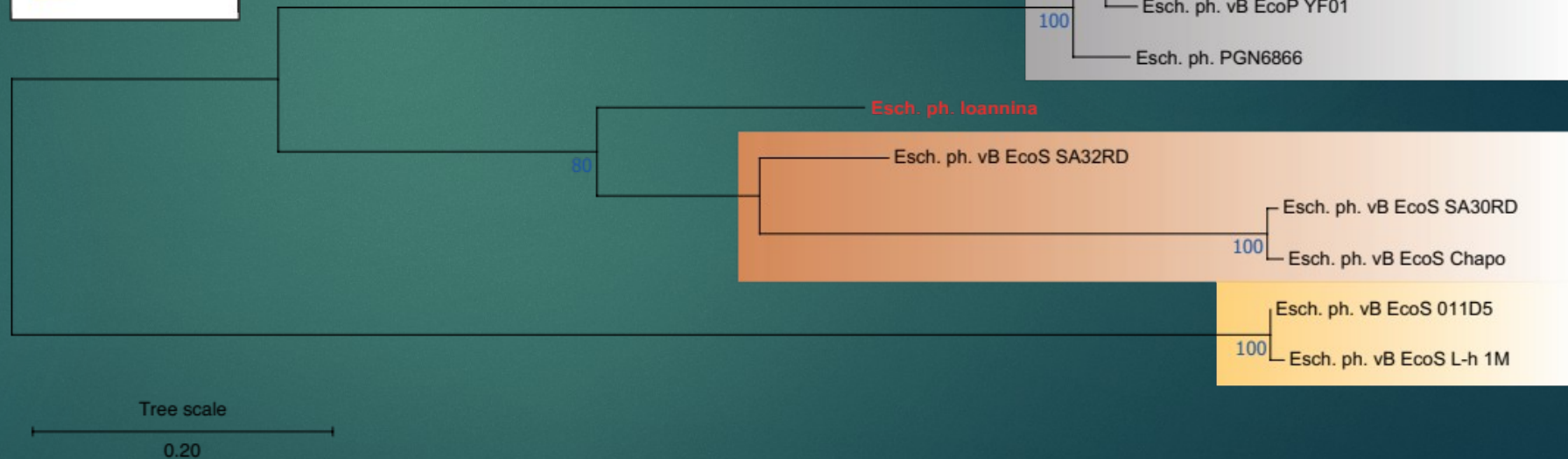
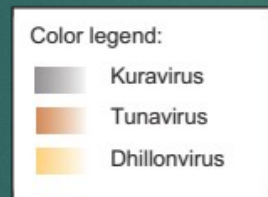
- Το γονιδίωμα του βακτηριοφάγου αποτελείται από 64 γονίδια και φυλογενετικά κατατάσσεται στην οικογένεια *Siphoviridae* και στο γένος *Dhillonvirus*.



Παρουσία ανασυνδυασμού στον καινούριο φάγο μέσω ανταλλαγής πρωτεΐνης από άλλη οικογένεια

- ▶ Είναι μια πρωτεΐνη της ουράς του φάγου ύστερα από τη βιοπληροφορική ανάλυση του γονιδίου.
- ▶ Φαίνεται σύμφωνα και με το φυλογενετικό δέντρο ότι προέρχεται από τις οικογένειες *Podoviridae* και *Drexelviridae*.
- ▶ Ανταλλαγές των πρωτεϊνών της ουράς μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγή της ειδικότητας του φάγου απέναντι στα είδη των βακτηρίων που μολύνει.

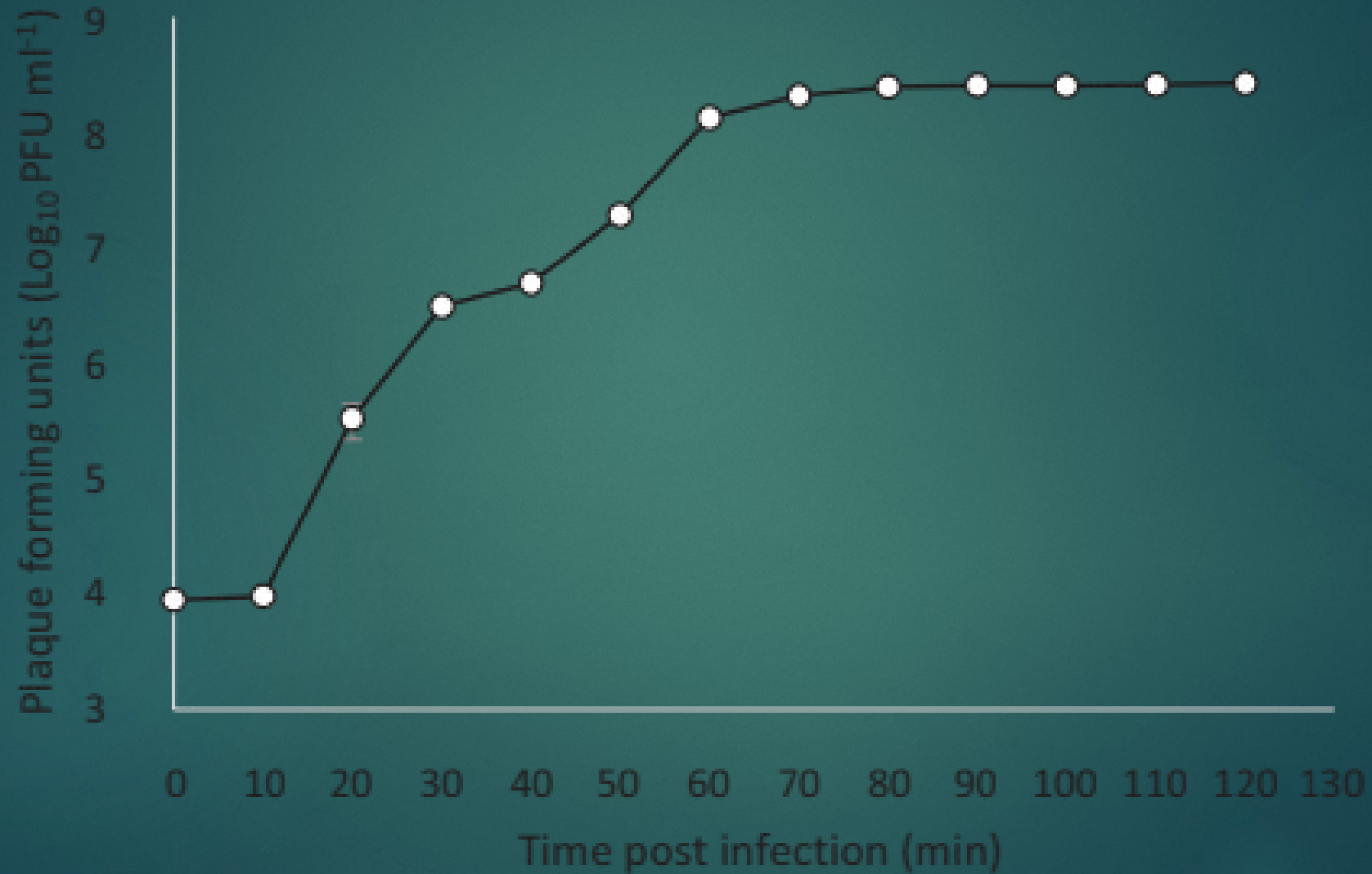
Putative tail fiber protein



Προσδιορισμός λυτικής ικανότητα του βακτηριοφάγου έναντι διαφορετικών βακτηριακών στελεχών *E. coli*

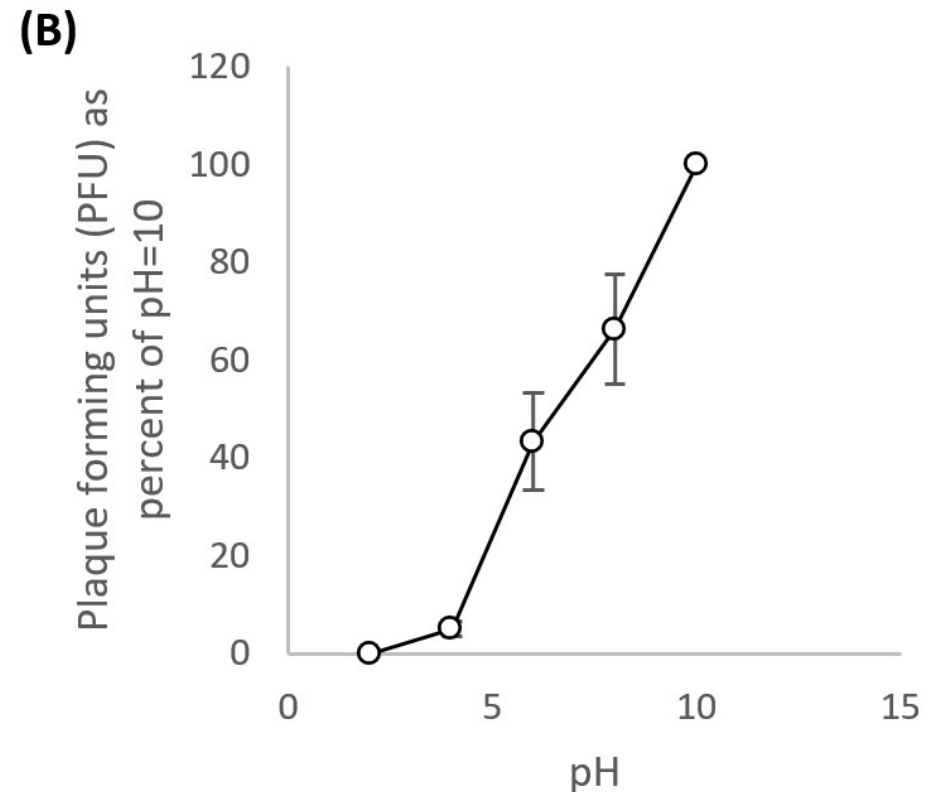
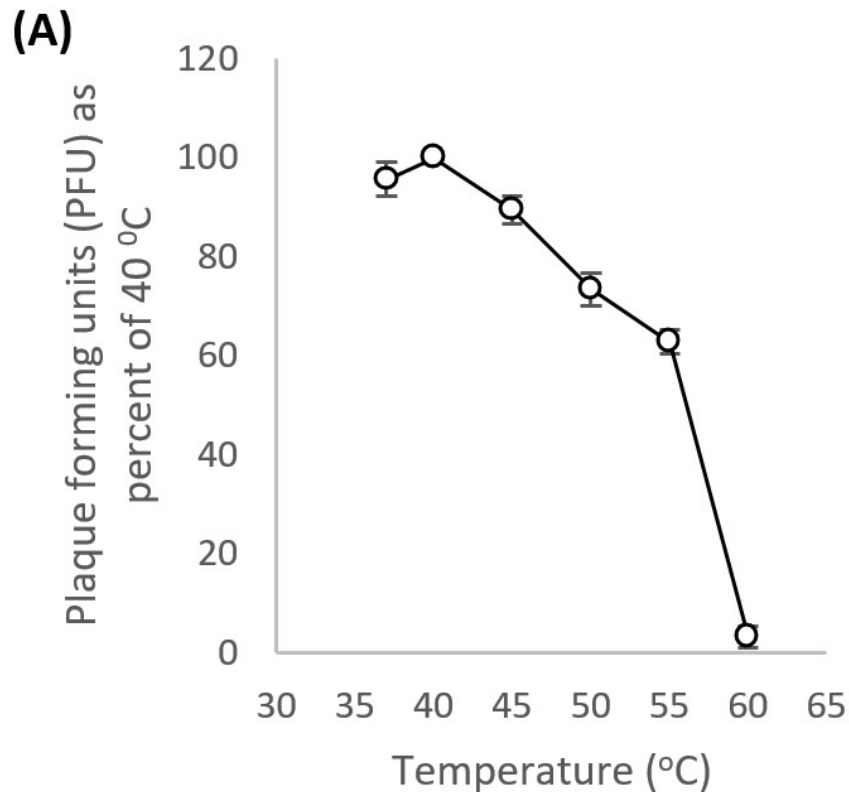
Sample No.	Bacterial Strains/ Isolates *	Samples Source	Antibiotics Resistance §	Phylogroup &	Phage Lytic Activity ¶
1	Escherichia coli 823	Wastewater treatment plant	S	A	+
2	Escherichia coli 668	Wastewater treatment plant	S	B1	+
3	Escherichia coli 865	Hospital wastewater	WT	A	+
4	Escherichia coli 426	Hospital wastewater	MDR	D	+
5	Escherichia coli 545	Hospital wastewater	R	D	+
6	Escherichia coli 117	Clinical	MDR	A	+
7	Escherichia coli 60	Clinical	MDR	B2	+
8	Escherichia coli 203	Clinical	MDR	D	+
9	Escherichia coli 325	Clinical	R	A	+
10	Escherichia coli 378	Clinical	R	B2	+
11	Escherichia coli 324	Clinical	S	A	+
12	Escherichia coli 25922	Reference strain from Becton Dickinson, France S.A.S	S	-	+

Phage one-step growth curve



Προσδιορισμός σταθερότητας του βακτηριοφάγου σε διαφορετικές τιμές θερμοκρασίας και pH

A)
Σταθερότητα
του
βακτηριοφάγ
ου έπειτα
από επώαση
1h σε
διαφορετικέ
ς τιμές
θερμοκρασι
ών.



B)
Σταθερότητα
του
βακτηριοφάγ
ου έπειτα από
επώαση 1h σε
διαφορετικές
τιμές pH.

Εφαρμογές βακτηριοφάγων

- ▶ Εφαρμογή βακτηριοφάγων στη βιομηχανία τροφίμων.
- ▶ Εφαρμογή βακτηριοφάγων για την αντιμετώπιση των βιοφίλμ.
- ▶ Εφαρμογή βακτηριοφάγων για θεραπευτική χρήση (phage therapy).

Εφαρμογή βακτηριοφάγων στη βιομηχανία τροφίμων

- ▶ Οι τροφιμογενείς λοιμώξεις οφείλονται σε μόλυνση των τροφίμων που μπορεί να οφείλεται είτε σε μικροβιακά αίτια, είτε σε περιβαλλοντικά.
- ▶ Η χρήση των βακτηριοφάγων μπορεί να προσφέρει τα μέσα για τον φυσικό, ασφαλή και αποτελεσματικό περιορισμό ή και εξάλειψη των παθογόνων στα τρόφιμα.
- ▶ Μειώνεται έτσι σημαντικά ο κίνδυνος και η σοβαρότητα των λοιμώξεων που οφείλονται σε μολυσμένα από τέτοιους μικροοργανισμούς τρόφιμα.
- ▶ Έχει δοκιμαστεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης βακτηριοφάγων στις ιχθυοκαλλιέργειες για τον έλεγχο ενός αριθμού ασθενειών των ιχθύων σε συνθήκες καλλιέργειας έναντι διάφορων παθογόνων.



Πρόσφατο παράδειγμα (27 Σεπτεμβρίου έως τις 11 Οκτωβρίου 2024) λοίμωξης από μολυσμένα τρόφιμα

ΕΙΔΗΣΕΙΣ

CULTURE

ΑΠΟΨΕΙΣ

ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ

PODCASTS

Plus ▾

ΕΛΛΑΔΑ | ΔΙΕΘΝΗ | ΠΟΛΙΤΙΚΗ | ΟΙΚΟΝΟΜΙΑ | ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΣ | TV & MEDIA | TECH & SCIENCE | ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΣ | ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ | EUROPEAN LIFO

HOME > ΕΙΔΗΣΕΙΣ > Διεθνή

Διεθνή

McDonald's: Τουλάχιστον 104 κρούσματα δηλητηρίασης με E.coli από τα «ύπουλα» κρεμμύδια

Τα κρούσματα έχουν εντοπιστεί σε 14 πολιτείες - Στο νοσοκομείο 34 άνθρωποι που κατανάλωσαν μπέργκερ



LifO Newsroom

6 ΩΡΕΣ ΠΡΙΝ

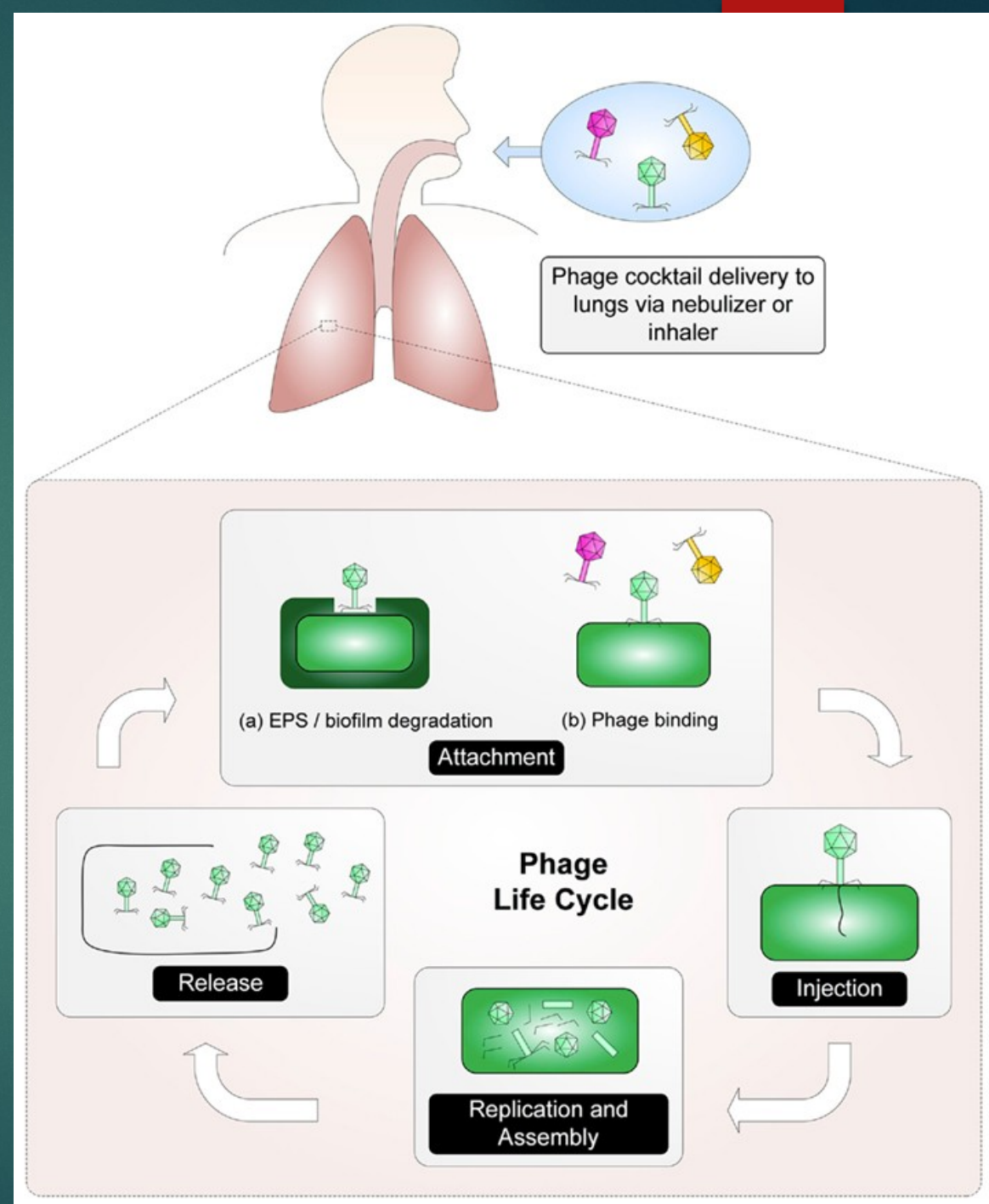
Εφαρμογή βακτηριοφάγων για την αντιμετώπιση των βιοφίλμ

- ▶ Τα βιοφίλμ είναι ένας πληθυσμός μικροοργανισμών στον οποίο τα κύτταρα προσκολλώνται μεταξύ τους σε μία επιφάνεια.
- ▶ Αναπτύσσονται σε επιφάνειες ιατρικών εργαλείων.
- ▶ Οι βακτηριοφάγοι έχουν προταθεί ως αποτελεσματικοί παράγοντες εξάλειψης και διάσπασης των βιοφίλμ.



Εφαρμογή βακτηριοφάγων για θεραπευτική χρήση (phage therapy)

- ▶ Χρήση βακτηριοφάγων για τη θεραπεία βακτηριακής δυσεντερίας και της χολέρας.
- ▶ Χρήση για τη θεραπεία λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος.
- ▶ Χρήση για τη θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος.
- ▶ Χρήση για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από πολυανθεκτικά στα αντιβιοτικά, βακτηριακά στελέχη.



Ιστορική αναδρομή phage therapy

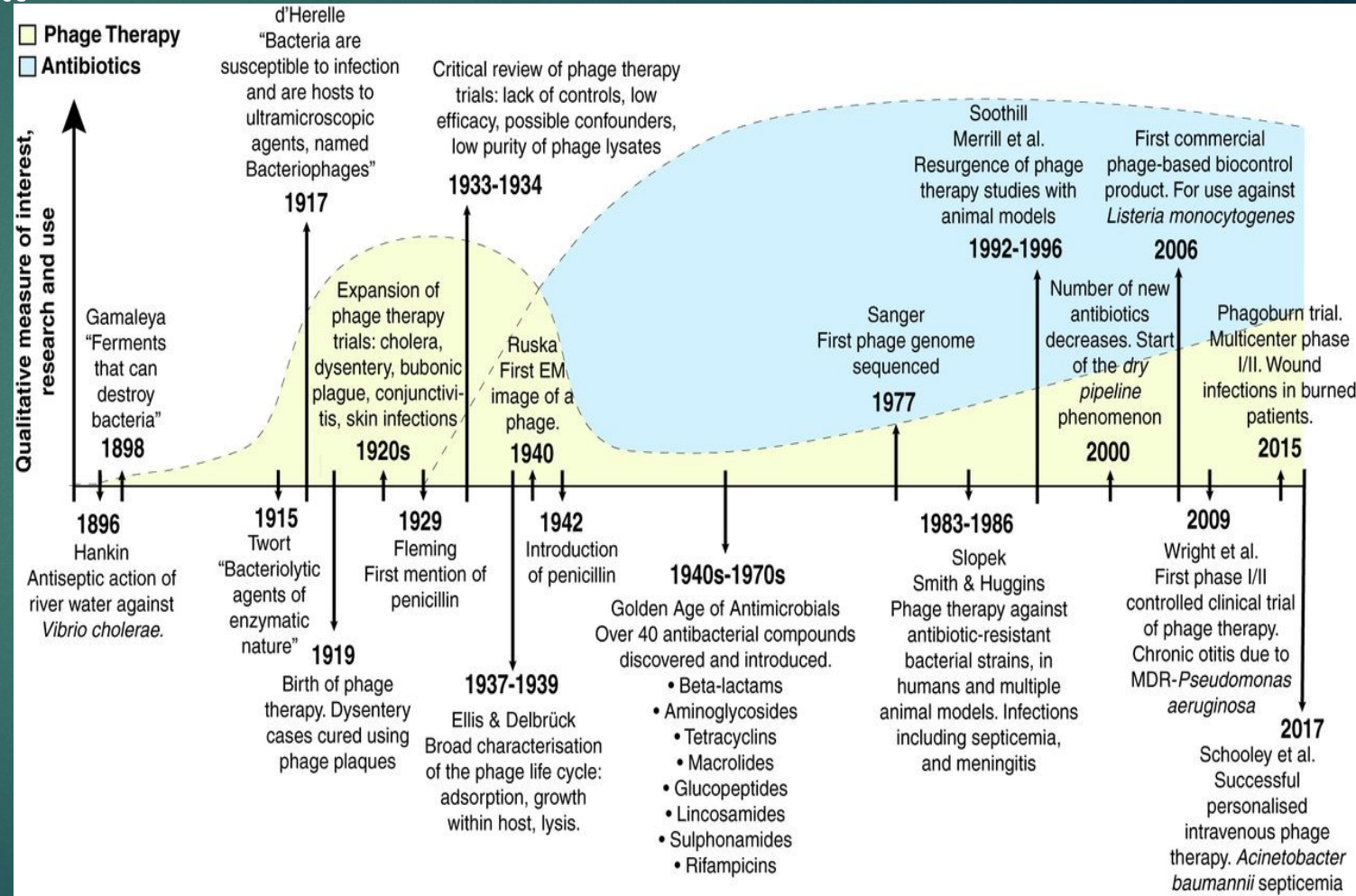
► Η θεραπεία με φάγους δεν είναι κάτι καινούργιο, η προέλευσή της χρονολογείται πριν από 100 χρόνια.

► Η χρήση φάγων από τον d'Herelle για την καταπολέμηση βακτηριακών λοιμώξεων (τυφοειδή πυρετό και χολέρα) ξεκίνησαν τις διεθνείς προσπάθειες, που επικεντρώθηκαν σε μεγάλο βαθμό στην πρώην Σοβιετική Ένωση.

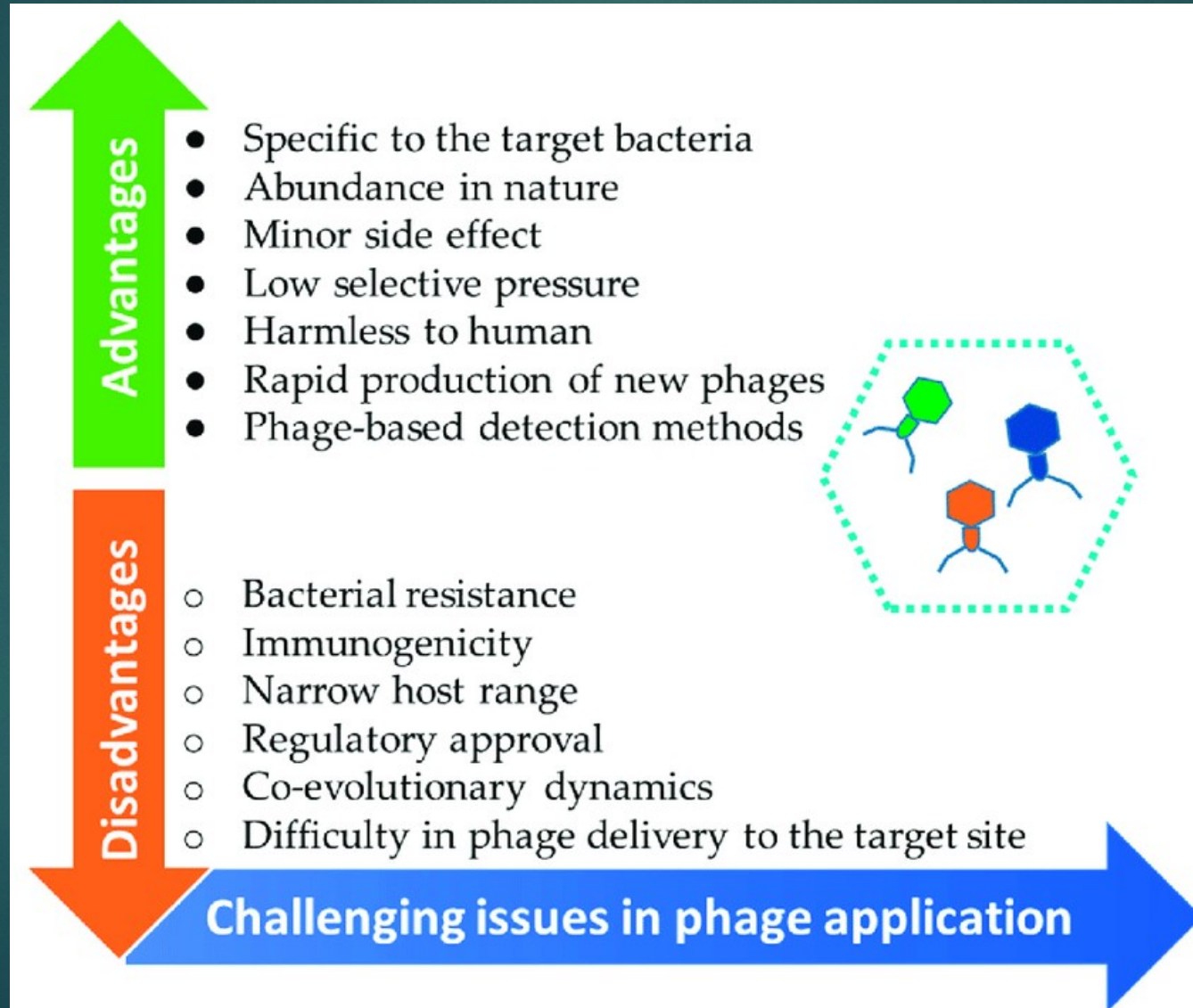
► Η ανακάλυψη της πενικιλίνης είχε ως αποτέλεσμα την έλευση των αντιβιοτικών στη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων.

► Σήμερα, η θεραπεία με φάγους εφαρμόζεται σε χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, όπως η Ρωσία, η Γεωργία, η Πολωνία κ.α.

► Στη Δύση, η θεραπεία με φάγους δεν εφαρμόζεται αν και τα τελευταία χρόνια, υπάρχει μια αναγέννηση στις ΗΠΑ.



Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα phage therapy



Πλεονεκτήματα phage therapy

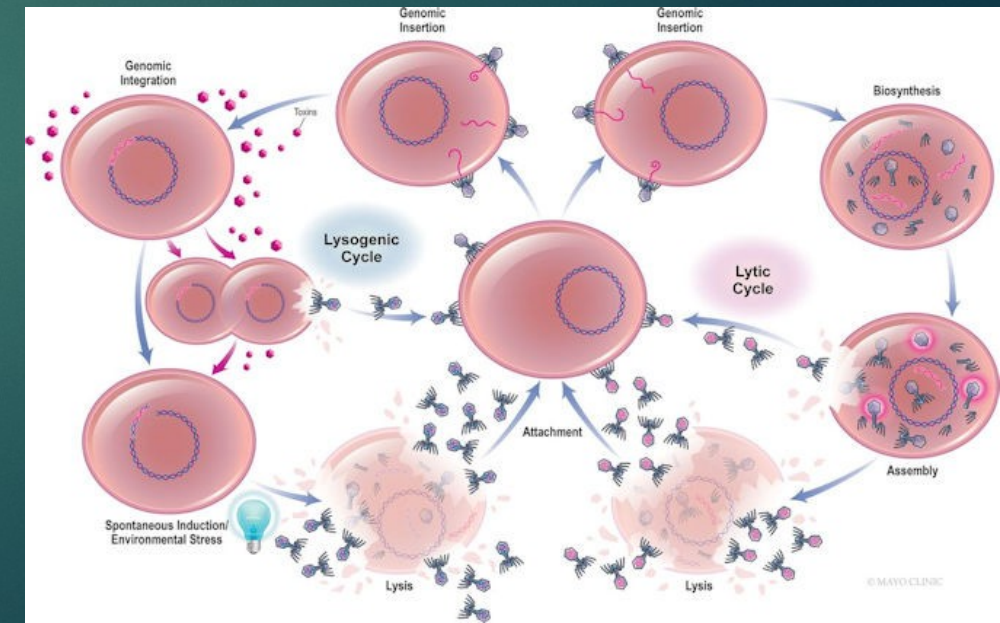
- ▶ Οι φάγοι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί στην καταστροφή των βακτηρίων, δηλαδή η δράση τους είναι βακτηριοκτόνος.
- ▶ Στη θεραπεία με τη βοήθεια φάγων, δεν χρειάζεται να χορηγούνται επανειλημμένα οι φάγοι.
- ▶ Επειδή οι φάγοι εμφανίζουν μεγάλη ειδικότητα όσον αφορά τα βακτηριακά στελέχη που μολύνουν, είναι λιγότερο πιθανό να αναπτυχθούν ανθεκτικά βακτηριακά στελέχη μετά από θεραπεία με φάγους.
- ▶ Η επιλογή ενός νέου φάγου έναντι του ανθεκτικού σε έναν φάγο βακτηρίου, είναι μια πολύ γρήγορη διαδικασία και μπορεί να διαρκέσει κάποιες μέρες.
- ▶ Η θεραπεία με τη βοήθεια φάγων μπορεί να θεωρηθεί πολύ καλή εναλλακτική λύση για ασθενείς, αλλεργικούς σε αντιβιοτικά.

Μειονεκτήματα phage therapy

- ▶ Οι φάγοι μπορεί να προκαλέσουν υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος ή να προκαλέσουν ανισορροπία.
- ▶ Δεν είναι γνωστό πόσο καιρό μπορεί να πάρει για να λειτουργήσει η θεραπεία με φάγο.
- ▶ Η διάρκεια ζωής των φάγων ποικίλει και θα πρέπει να δοκιμαστεί και να παρακολουθηθεί.
- ▶ Οι φάγοι είναι πιο δύσκολο να χορηγηθούν από ότι τα αντιβιοτικά και ο γιατρός θα πρέπει να έχει εξειδικευμένες γνώσεις για να τους συνταγογραφήσει.

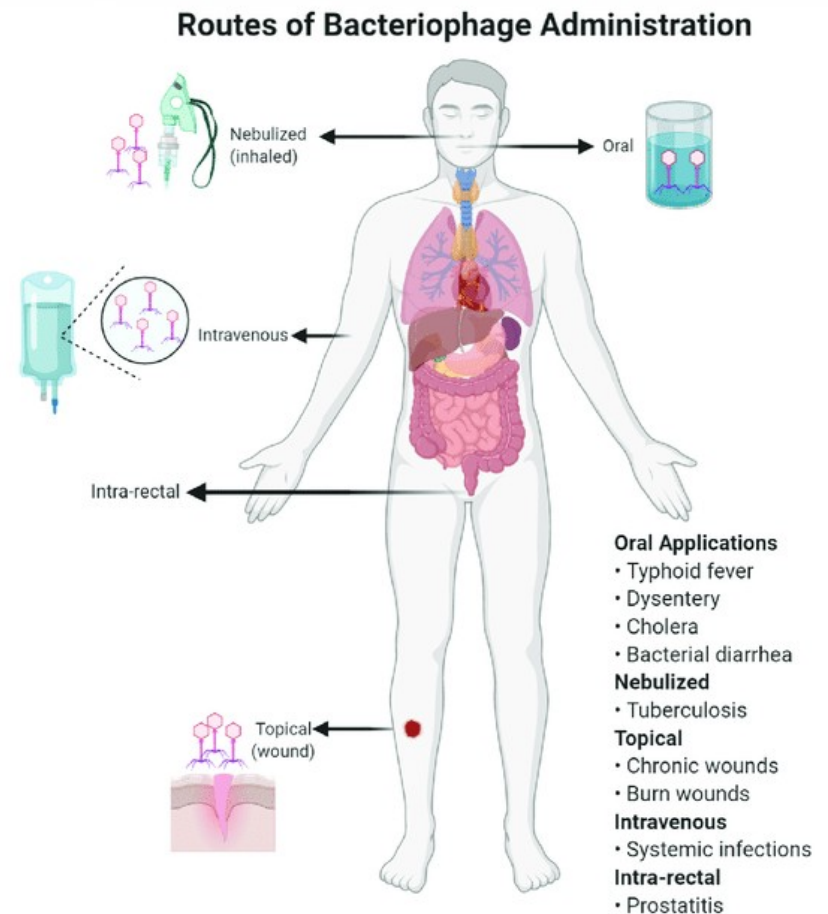
Ποιος τύπος βακτηριοφάγων προτιμούνται για την εφαρμογή phage therapy?

- ▶ Οι φάγοι που εφαρμόζονται στη θεραπεία με φάγους θα πρέπει να είναι αυστηρά υποχρεωτικοί λυτικοί φάγοι.
- ▶ Οι λυσιγόνιοι φάγοι δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία με φάγους επειδή μπορούν να ενσωματωθούν στο γονιδίωμα των βακτηρίων-στόχων.
- ▶ Με αυτό τον τρόπο τα βακτήρια μπορούν να γίνουν ανθεκτικά στους λυτικούς φάγους.
- ▶ Μεταφέρουν βακτηριακά γονίδια από το ένα βακτήριο στο άλλο μεταφέροντας πιθανώς γονίδια αντίστασης σε αντιβιοτικά ή φάγους καθώς και γονίδια που κωδικοποιούν τοξίνες και παράγοντες λοιμογόνου δράσης.



Τρόποι χορήγησης phage therapy

- ▶ Τοπική εφαρμογή
- ▶ Με υποδόρια ένεση
- ▶ Με ενδοφλέβια ένεση
- ▶ Χορήγηση per os (χορήγηση από το στόμα)
- ▶ Μέσω εισπνοής



Διαφοροποίηση του εντερικού μικροβιώματος στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

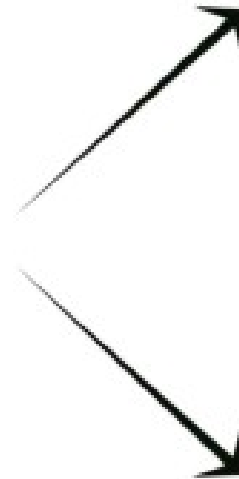
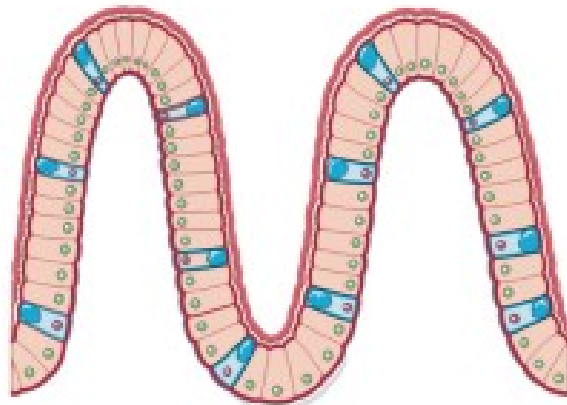
REDUCED NUMBER OF SPECIES AND DIVERSITY
AND REDUCED FIRMICUTES/BACTEROIDETES

↓
FIRMICUTES
BACTEROIDETES
ACTINOBACTERIA

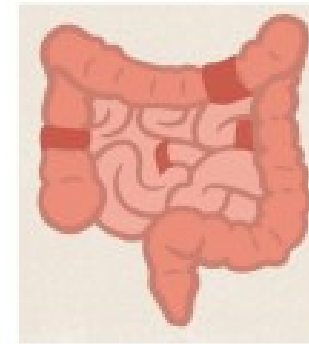
↑
PROTEOBACTERIA

↑
FUSOBACTERIUM
NUCLEATUM

↓
BIFIDOBACTERIA
FAECALIBACTERIUM
EUBACTERIUM
ROSEBURIA
LACHNOSPIRACEAE
RUMINOCOCCACEAE



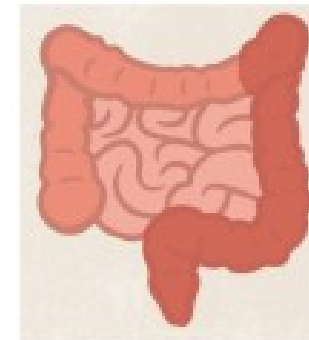
CROHN'S DISEASE



↑
BACTEROIDES OVATUS
BACTEROIDES VULGATUS

↓
BACTEROIDES UNIFORMIS
BIFIDOBACTERIUM
FECALIBACTERIUM PRAUSNITZII
EUBACTERIUM RECTALE
CLOSTRIDIUM LEPTUM
CLOSTRIDIUM COCCOIDES

ULCERATIVE COLITIS



↓
ROSEBURIA HOMINIS

↑
BACTEROIDES
PREVOTELLA
PORPHYROMONAS
FUSOBACTERIUM
ENTEROCOCCUS FAECALIS
ENTEROBACTERIACEAE FAMILY
LACTOBACILLUS
ESCHERICHIA COLI (AIEC)
BACTEROIDES FRAGILIS

Ρόλος phage therapy στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου

- ▶ Οι φάγοι μπορούν να επιτρέψουν τη στόχευση συγκεκριμένων μελών του μικροβιώματος.
- ▶ Αυτό γίνεται λόγω της υψηλής εξειδίκευσής τους έναντι των βακτηρίων-στόχων, ακόμη και σε επίπεδο στελέχους.
- ▶ Επιπλέον, η χρήση phage therapy έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε σημαντική μείωση της φλεγμονής σε ασθενείς με IBDs.
- ▶ Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτικός τρόπος θεραπείας στην θεραπεία με τα αντιβιοτικά.
- ▶ Τέλος, η θεραπεία με φάγους απαιτεί ένα κοκτέιλ βακτηριοφάγων και όχι έναν μεμονωμένο φάγο.



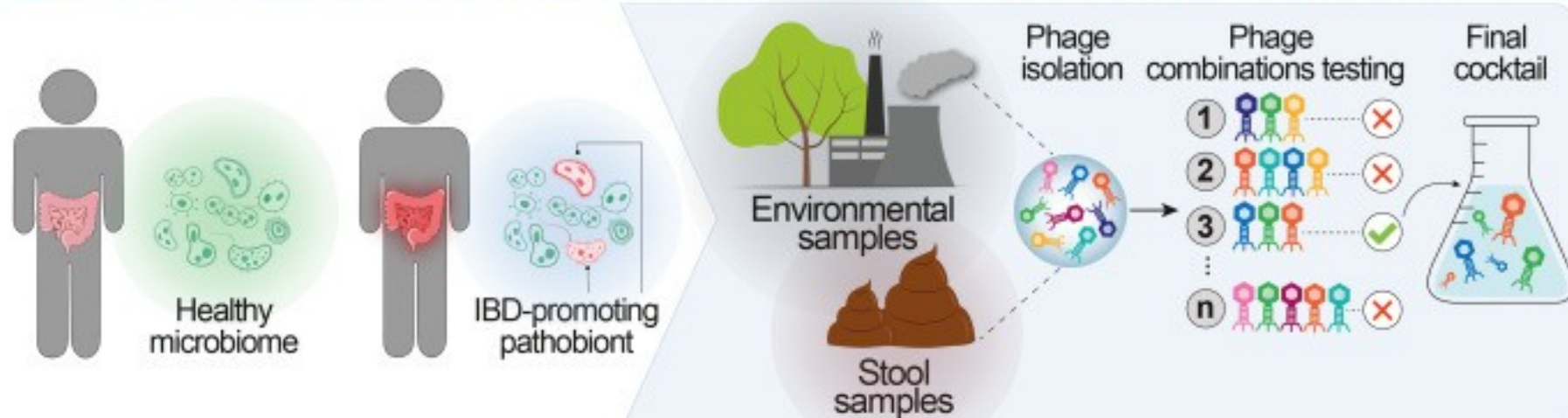
Κοκτέιλ φάγων

- ▶ Ένα κοκτέιλ φάγων είναι ένα σύνολο δύο περισσότερων φάγων με διαφορετικά χαρακτηριστικά.
- ▶ Ο σκοπός του κοκτέιλ των φάγων είναι να αυξήσουμε την θεραπευτική δράση των φάγων εναντίον ειδικών βακτηρίων και να αποτραπεί η πιθανότητα δημιουργίας βακτηριακών στελεχών που να είναι ανθεκτικά στους φάγους.
- ▶ Τα κοκτέιλ φάγων είναι πιο αποτελεσματικά σε σχέση με τον έναν φάγο επειδή:
 1. Αυξάνουν το εύρος ξενιστή.
 2. Μειώνουν τον χρόνο για την εξουδετέρωση των βακτηρίων.



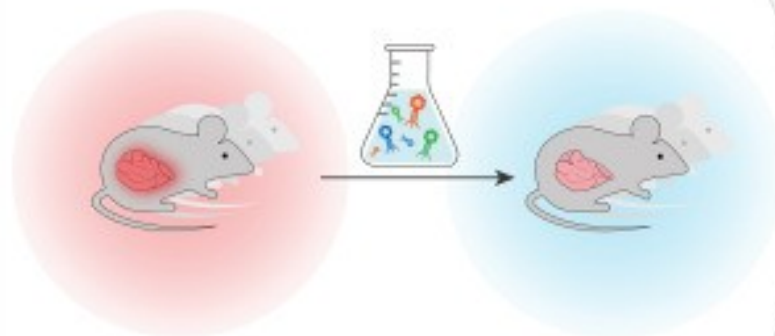
Phage therapy για την αντιμετώπιση φλεγμονώδων νόσων του εντέρου

a) IDENTIFICATION OF IBD-CONTRIBUTING BACTERIA & DESIGN OF TARGETED PHAGE COCKTAILS

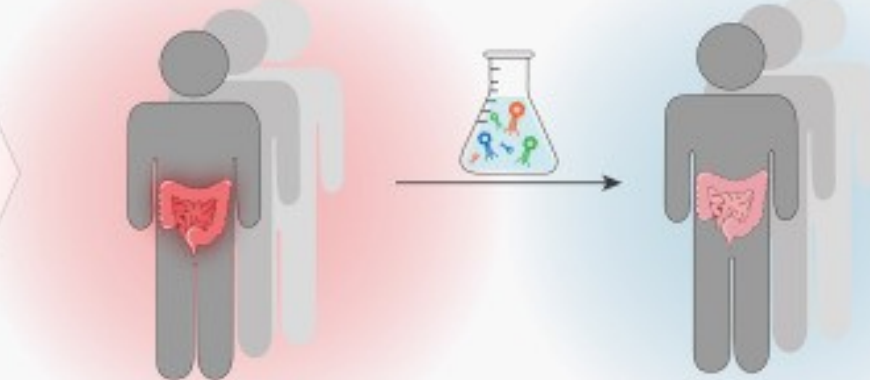


b) ASSESSMENT OF PHAGE THERAPY

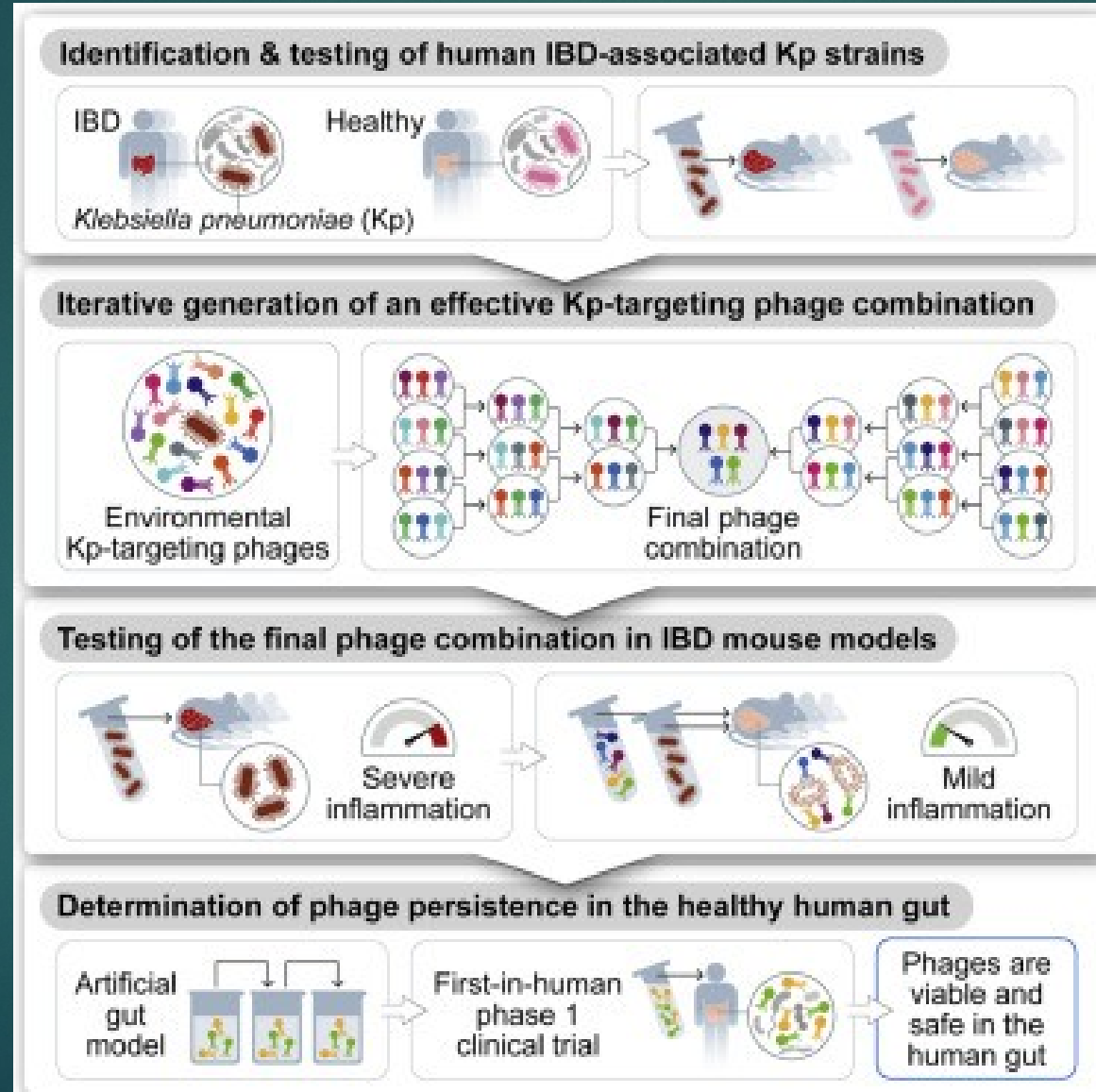
Pre-clinical testing



Clinical testing



Πειραματική εφαρμογή phage therapy για την αντιμετώπιση IBDs



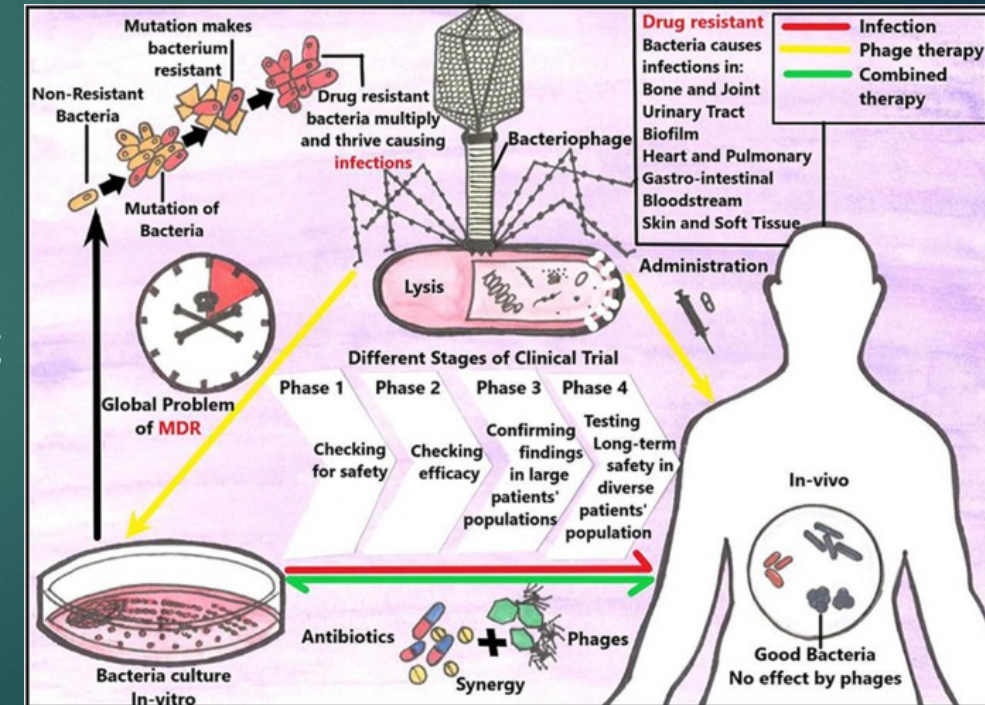
Θεραπεία ασθενούς με τη χρήση phage therapy

- ▶ Το 2015 προσβλήθηκε ένας άνθρωπος από το MDR *Acinetobacter baumannii*.
- ▶ Κανένα αντιβιοτικό δεν μπορούσε να θεραπεύσει τη λοίμωξη που του προκάλεσε.
- ▶ Με την έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA), προτάθηκε να δοκιμαστεί η θεραπεία με φάγους.
- ▶ Αφού έλαβε ένα ενδοφλέβιο κοκτέιλ φάγου, ο ασθενής άρχισε να βελτιώνεται σχεδόν αμέσως.
- ▶ 9 μήνες μετά την είσοδο στο νοσοκομείο, πήγε σπίτι.



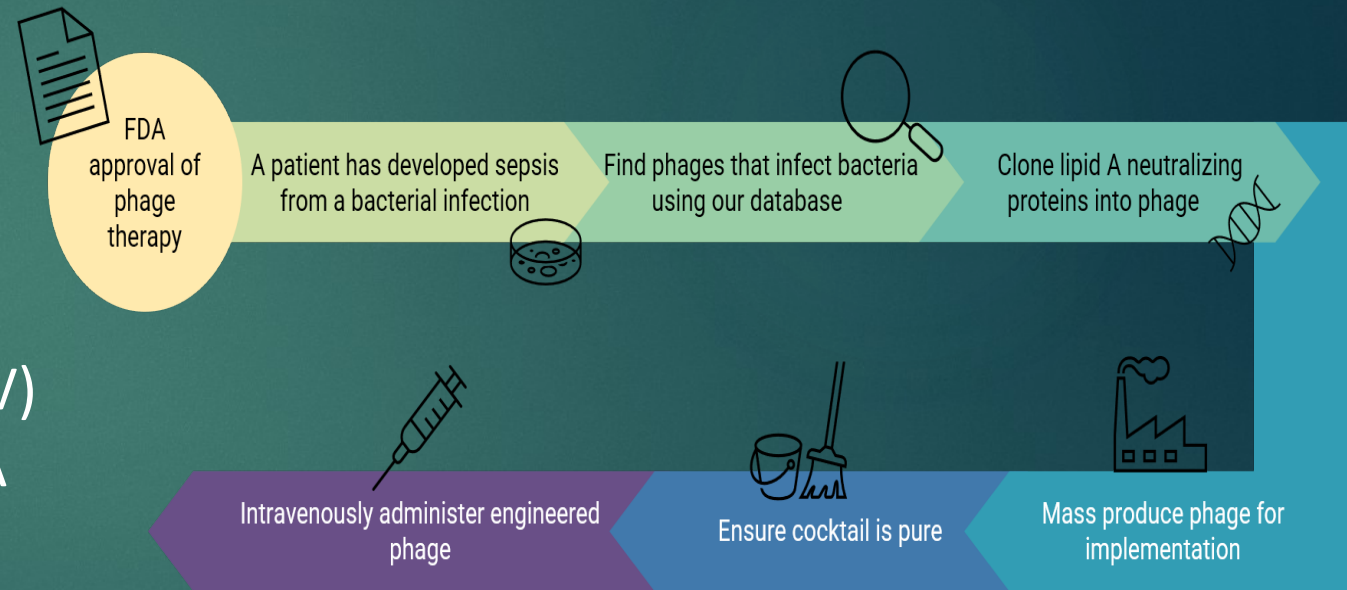
Χρήση phage therapy για την θεραπεία ουρολοιμώξεων στην Κίνα

- ▶ Λόγω της αυξανόμενης αντίστασης των βακτηρίων στα αντιβιοτικά, η θεραπεία με φάγο είναι αποτελεσματική στη θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος.
- ▶ Το 2018, ο Zhu θεράπευσε με επιτυχία την πρώτη ουρολοίμωξη που προκλήθηκε από την πολυανθεκτική *Klebsiella pneumoniae* στην Κίνα.
- ▶ Το επόμενο έτος, ο Bao ανέφερε μια περίπτωση 63χρονης γυναίκας ασθενή που ανέπτυξε υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη με εκτενώς ανθεκτική στα φάρμακα *Klebsiella pneumoniae*.
- ▶ Ο συνδυασμός αντιβιοτικού με κοκτέιλ φάγων θεράπευσε επιτυχώς την ασθενή.
- ▶ Το 2021, οι Qin et al. χρησιμοποίησε μια θεραπεία με κοκτέιλ φάγου για τη θεραπεία ενός άνδρα με πολυεστιακή λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος που προκλήθηκε από MDR *Klebsiella pneumoniae* και τελικά ο ασθενής ανάρρωσε.



Έχει δοθεί έγκριση για την εφαρμογή του phage therapy?

- ▶ Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) δεν έχει εγκρίνει κανένα προϊόν με βάση τους φάγους.
- ▶ Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) συνεχίζει να ψάχνει τρόπους για να το ρυθμίσει και να δώσει έγκριση.
- ▶ Η πρώτη κλινική δοκιμή για ενδοφλέβια (IV) φαγοθεραπεία έλαβε έγκριση από τον FDA το 2019.
- ▶ Από το 2011, οι φάγοι έχουν ταξινομηθεί ως φάρμακα στις ΗΠΑ και ως φαρμακευτικό προϊόν στην ΕΕ.



Πότε μπορεί να εφαρμοστεί phage therapy?

- ▶ Σύμφωνα με τους παρόντες κανονισμούς τόσο στις ΗΠΑ όσο και στην ΕΕ, η αποκαλούμενη «παρηγορητική χρήση» της θεραπείας με φάγο επιτρέπεται σε όλη την ΕΕ και τις ΗΠΑ κατά περίπτωση.
- ▶ Εφαρμόζεται σε ασθενείς που απέτυχαν στις συμβατικές θεραπείες και που δεν μπορούν να λάβουν μέρος σε κλινικές δοκιμές.
- ▶ Κάθε κράτος μέλος εφαρμόζει και συντονίζει αυτήν την «παρηγορητική χρήση» της θεραπείας με φάγο σύμφωνα με τους δικούς του εθνικούς κανόνες και κανονισμούς.
- ▶ Αυτή η θεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί μόνο εάν είναι χρήσιμη σε απειλητικά για τη ζωή, χρόνια ή/και σοβαρά προβλήματα για τα οποία όλες οι άλλες διαθέσιμες θεραπευτικές μέθοδοι έχουν αποτύχει.

Εφαρμογή phage therapy στη Γαλλία

- ▶ Δεκαπέντε ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία με φάγο μεταξύ 2006 και 2018 στη Γαλλία.
- ▶ 11 στους 15 θεραπεύτηκαν αμέσως.
- ▶ Κάθε αίτηση για θεραπεία με φάγο αναλύεται και αξιολογείται από την αρμόδια αρχή.
- ▶ Τα τελευταία 15 χρόνια η θεραπεία με φάγο έχει αναβιώσει σε εργαστήρια και νοσοκομεία και περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν phage therapy στη Γαλλία.
- ▶ Αυτό γίνεται για τη θεραπεία περιπτώσεων όπου οι υπάρχοντες θεραπευτικοί παράγοντες απέτυχαν να παράσχουν θεραπεία.

Εφαρμογή phage therapy στην Πολωνία

- ▶ Το διάστημα 1981-1986, εφαρμόστηκε σε 550 ασθενείς στην Πολωνία phage therapy για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.
- ▶ Τα αναφερόμενα ποσοστά ίασης για συγκεκριμένους τύπους λοιμώξεων κυμαίνονταν από 75 έως 100%.
- ▶ Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, ένα ερευνητικό ινστιτούτο στην Πολωνία χρησιμοποίησε θεραπεία με φάγους για τη θεραπεία 1307 ασθενών με πολυανθεκτικές βακτηριακές λοιμώξεις.
- ▶ Το 85,9% από αυτούς βελτιώθηκαν κλινικά ή θεραπεύτηκαν.
- ▶ Ακόμα και σήμερα χρησιμοποιείται το phage therapy στην Πολωνία για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.

Εφαρμογή phage therapy στις Ηνωμένες Πολιτείες



- ▶ Το ενδιαφέρον για τους φάγους και η χρήση της θεραπείας με φάγους εξαπλώθηκε γρήγορα στις Ηνωμένες Πολιτείες τις δεκαετίες του 1920 και του 1930.
- ▶ Μία από τις πρώτες μελέτες υποδόριας χορήγησης φάγων πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Υγείας του Μίσιγκαν, όπου θεραπεύτηκαν 208 ασθενείς.
- ▶ Καθ' όλη τη διάρκεια της δεκαετίας του 1940, αρκετές φαρμακευτικές εταιρείες των ΗΠΑ παρήγαγαν σκευάσματα φάγων για τη θεραπεία διαφόρων λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων αυτών της ανώτερης αναπνευστικής οδού και των αποστημάτων.
- ▶ Κατά την τελευταία δεκαετία, ωστόσο, η θεραπεία με φάγο γνώρισε μια αναγέννηση στις ΗΠΑ, ωθούμενη, εν μέρει, από την αυξανόμενη απειλή της αντιμικροβιακή αντοχή των βακτηρίων.

Για ποιον λόγο δεν έχει πάρει έγκριση μέχρι σήμερα η θεραπεία με φάγους?

- ▶ Οι περισσότεροι φάγοι έχουν ειδικότητα προς το βακτηριακό στέλεχος που μολύνουν.
- ▶ Αυτό προϋποθέτει καλλιέργεια με τεστ ευαισθησίας σε φάγους.
- ▶ Οπότε πρέπει να δοκιμαστεί το πάνελ πριν δοθεί το σωστό.
- ▶ Αυτό με τα σημερινά δεδομένα, δεν γίνεται στη χορήγηση φαρμάκων.

Σημαντικότητα βακτηριοφάγων την σημερινή εποχή



- ▶ Η θεραπεία με φάγους έχει επανεμφανιστεί ως πιθανή εναλλακτική θεραπεία, για τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά, βακτήρια.
- ▶ Πολλά είναι άγνωστα μέχρι σήμερα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με φάγους και πιθανούς λόγους αποτυχίας.
- ▶ Η θεραπεία με φάγους προς το παρόν αναφέρεται σαν «έκτακτη θεραπεία».
- ▶ Η ελπίδα είναι ότι οι φάγοι, εάν αποδειχθεί ότι είναι ωφέλιμοι, θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν νωρίτερα κατά τη διάρκεια της μόλυνσης, ίσως μειώνοντας την αρχική χρήση αντιβιοτικών.
- ▶ Τέλος, απαιτείται περισσότερη έρευνα για να ενισχυθεί η κατανόηση της πολυπλοκότητας της αλληλεπίδρασης φάγου-βακτηρίου-ανθρώπου.

Βακτηριοφάγοι εργαλεία για το μέλλον

