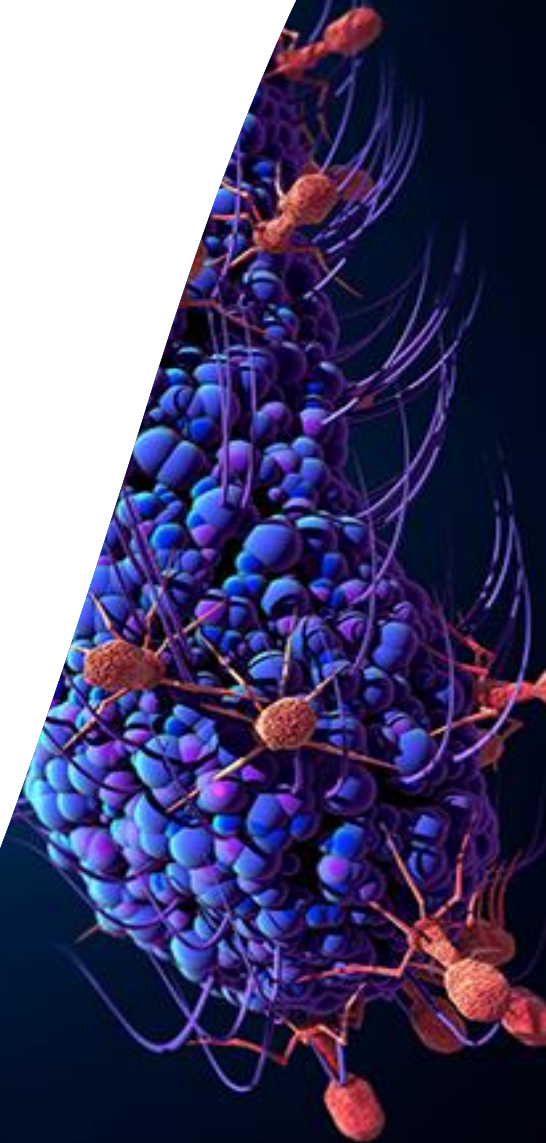




BAKTERIOFAAGID TÄNAPÄEVA MEDITSIINIS

Paul Naaber, TÜ & SYNLAB

ELMÜ suvekool 2021



Huvide deklaratsioon

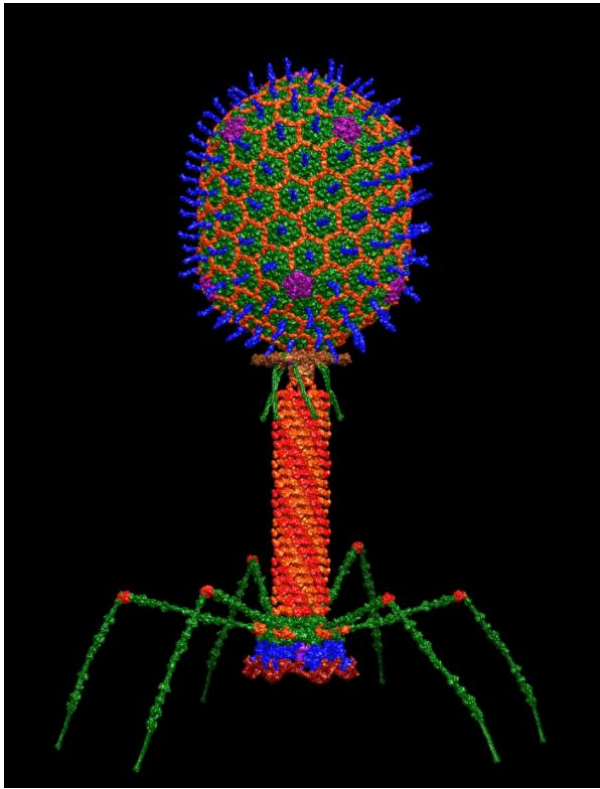
- SYNLABil pole mingit huvi ega seost bakteriofaagidega
- Minul endal on otsene seos bakteriofaagidega
 - sooles on u 10^{13} viirust
 - ca 90% nendest on bakteriofaagid
 - ca 90% on „viraalne tumeaine“ mille funktsiooni ja klassifikatsiooni kohta info puudub
 - kuid tõenäoliselt mõjutavad nad minu tervist, heaolu ja käitumist
 - aga kuidas, seda veel täpselt ei tea

Bakteriofaagid – kõige levinumad organismid planeedil

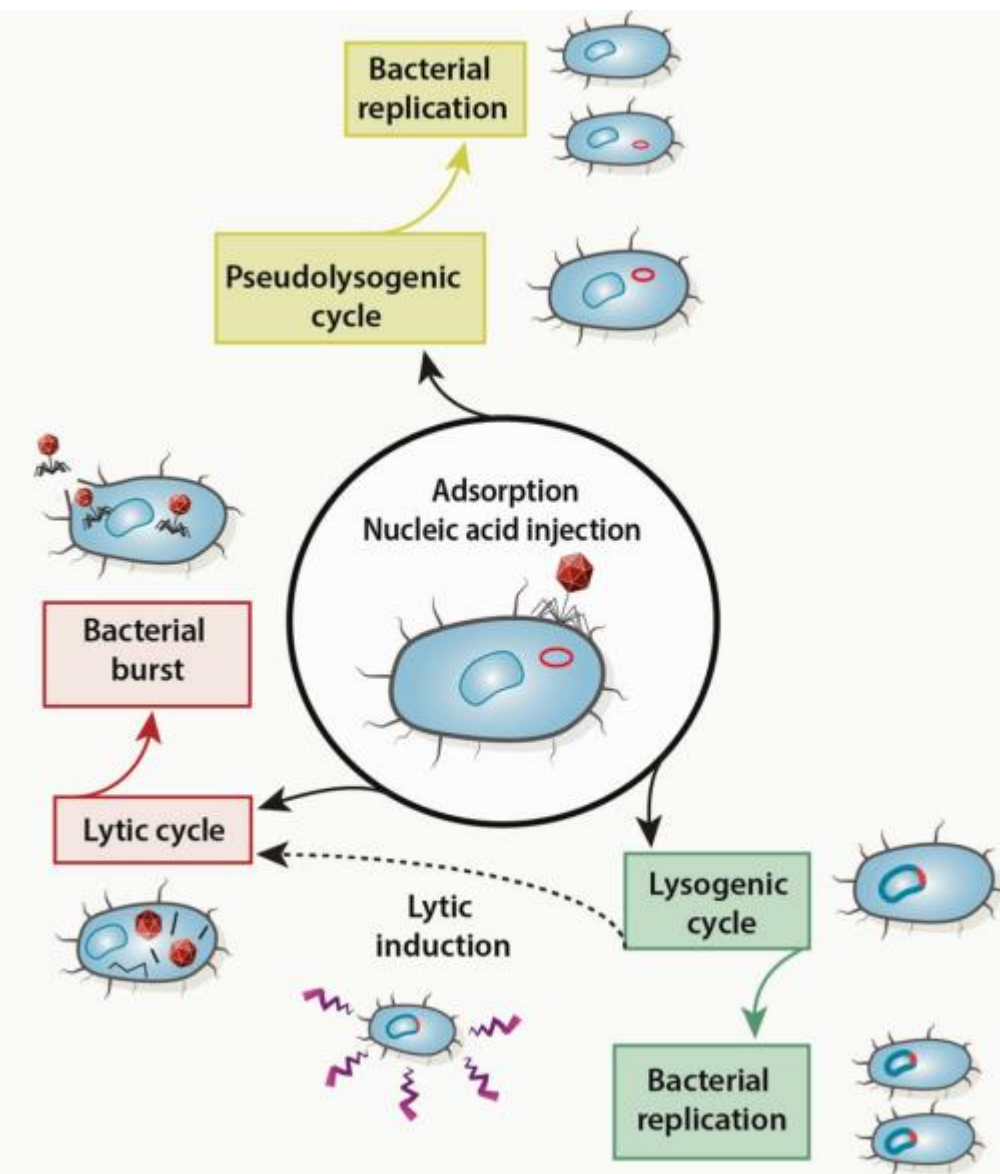
- Kõikjal kus on bakterid on ka bakteriofaagid
- Hinnanguliselt planeedil $>10^{31}$ bakteriofaagi – rohkem kui mistahes muid eluvorme kokku
- 70% mere bakteritest on faagidega nakatatud; kesmiselt 10 faagi ühe bakteri/arhe kohta
- 82% inimese soolebakteritest on nakatatud faagidega

Mõisted (1)

- Bakteriofaag on viirus mis nakatab ning paljuneb bakterites (ja arhedes)



- **Virulentsed** faagid: lüütiline elutsükkel (tapab bakteri) – eelistatud raviks kasutamisel
- **Mõõdukad e tempereeritud** faagid – lisaks ka lüsogeenne elutsükkel (geneetiline materjal integreeritakse bakteri kromosoomi v säilib plasmiidis) – enamik inimese viroomi faage

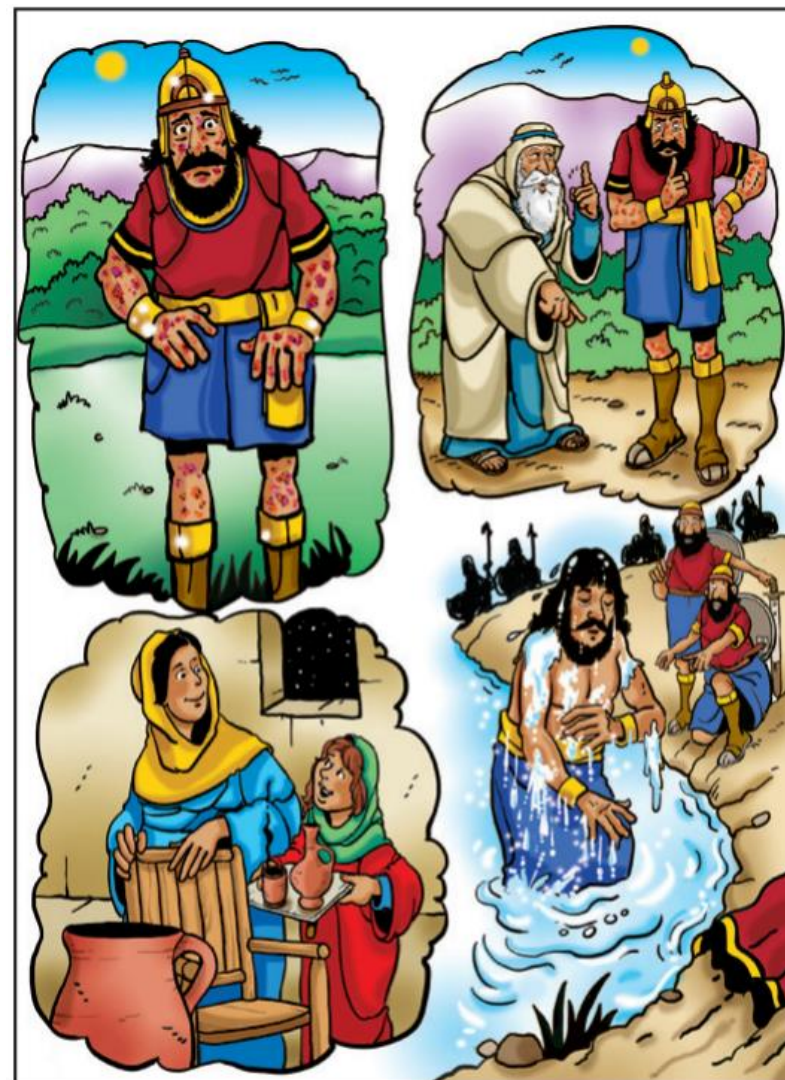


Ajalugu: faagiteraapia esmamainimine piiblis

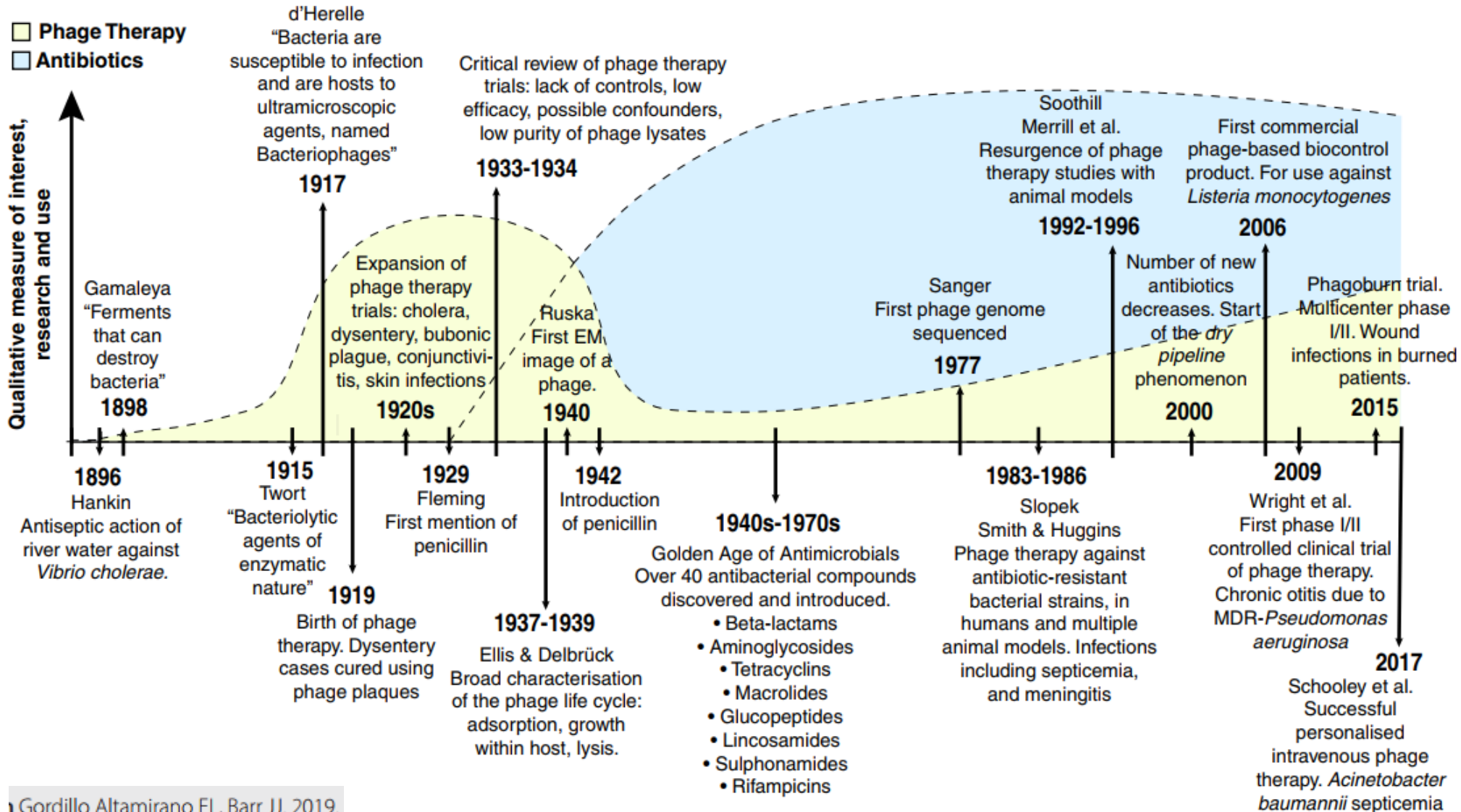
(Allikas: 2. Kuningate raamat 5:10)

Arami kuninga sõjaväe juhataja Naaman oli kuninga poolt väga austatud ja soositud, aga teda tabas pidalitõbi ja ta tuli prohvet Eliisa juurde, et haigusest terveneda. Kuigi ta tõi Jumala töö kogemiseks palju kingitusi kaasa, ei lasknud Eliisa teda sisse, vaid saatis selle asemel oma teenri Naamanile ütlema: „*Mine ja pese ennast Jordanis seitse korda, siis paraneb su ihu ja sa saad puhtaks!*“ (2. Kuningate raamat 5:10) Naaman mõtles lihalikult ja pidas seda viisakusetuks ja solvavaks ja muutus maruvihaseks.

Aga ta tegi oma lihalikud mõtted maatas ja kuuletus oma teenrite nõuandel sellele käsule. Ta kastis end seitse korda Jordani jõkke ja ta ihu taastus ning ta sai puhtaks.



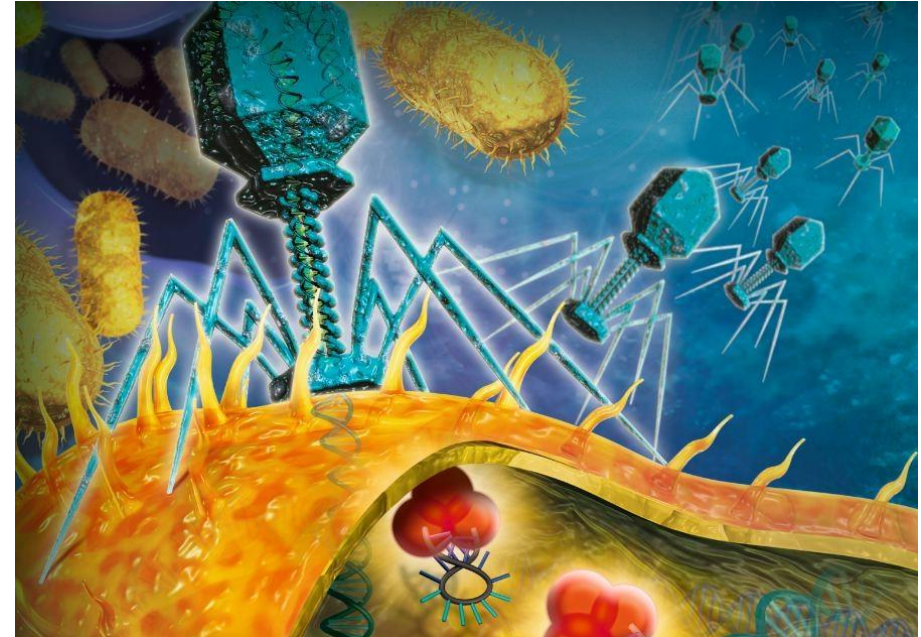
Ajalugu: faagide uurimine ja kasutamine



Faagid vs antibiootikumid: eelised

- Spetsiiflised: ei kahjusta mikrobiootat
- Iselimeeruv: kui tundlik bakteripopulatsioon on tapetud, siis paljunemine lakkab
- Sobiv antibiootikum-allergia korral
- Ohutu: ei mõjuta inimese rakke
- Biofilmi vastane toime
- Lihtne ja odav toota

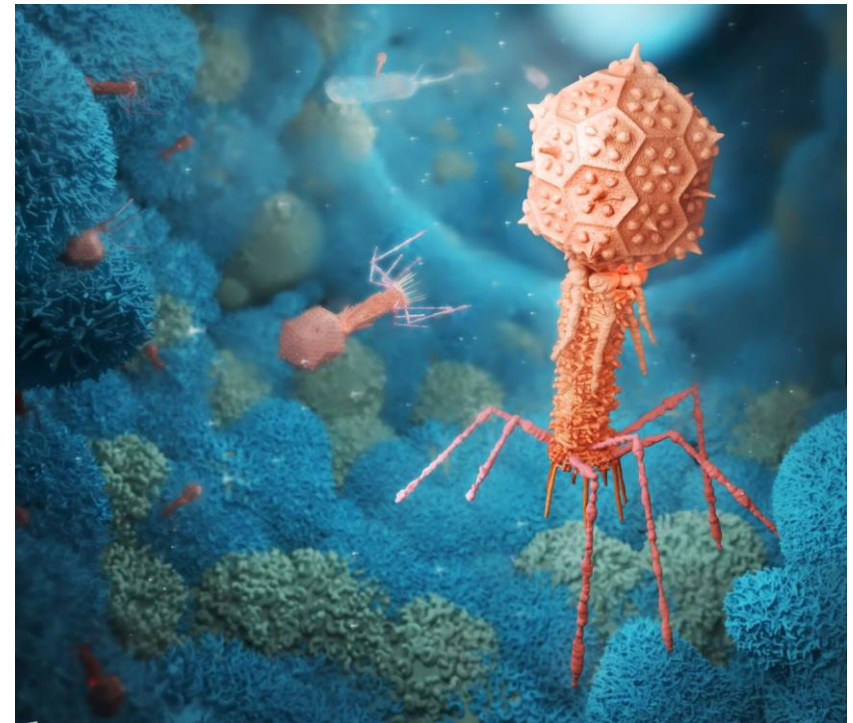
Citation Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. 2019. Phage therapy in the postantibiotic era. Clin Microbiol Rev 32:e00066-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>.



Faagid vs antibiootikumid: sarnasused

- Ravi edukus sõltub ravi alustamise ajast
- Aktiivsus sõltub inimese immuunsüsteemist
- Erinevad manustamisteed
- Resistentsuse teke ravi jooksul

Citation Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. 2019. Phage therapy in the postantibiotic era. Clin Microbiol Rev 32:e00066-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>.



Bakterite resistentsus faagide suhtes

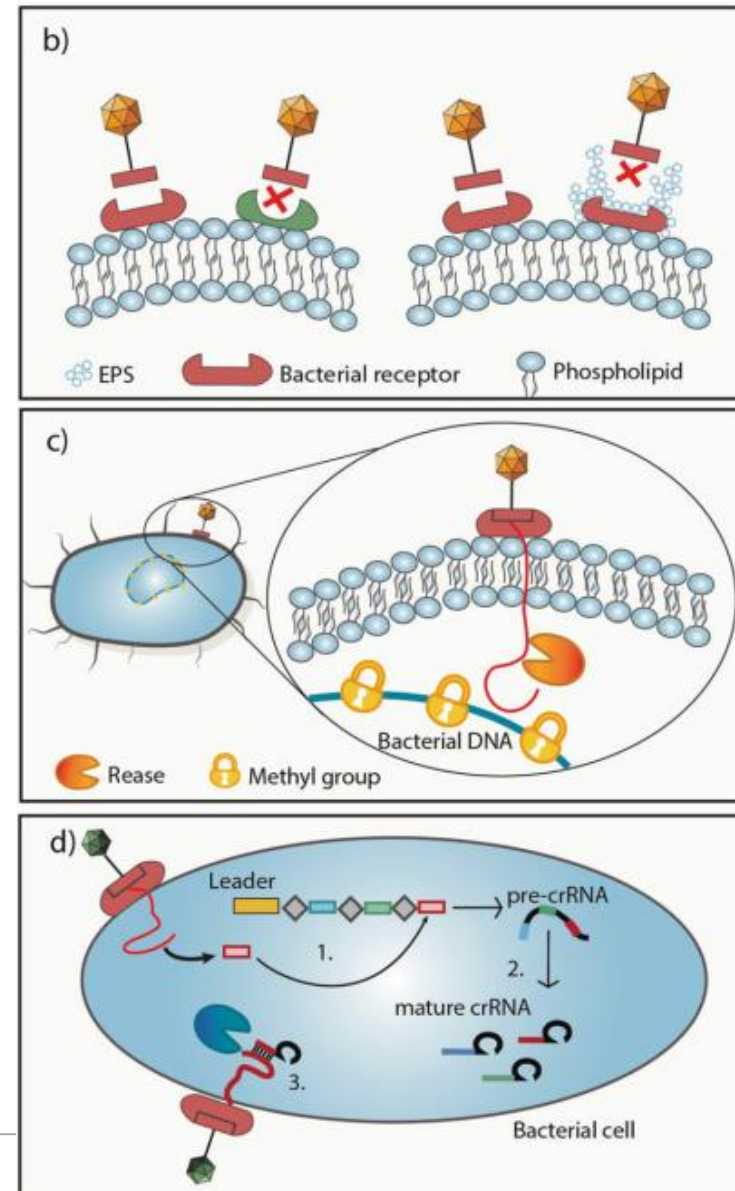
Faagid on kõikjal kus bakterid, seega on kõigi bakterite elu pidevalt ohus ning nad peavad ennast kaitsma

- Retseptorite muutmine v kaotamine
 - Retseptorite katmine polümeeridega
 - Bakteri surm enne kui faag paljuneb jne
- Bakterite – faagide koosluse püsimine (ja mitmekesisuse tagamine)
- Faagiravi ebaefektiivsus

REVIEW ARTICLE

Phages and their potential to modulate the microbiome and immunity

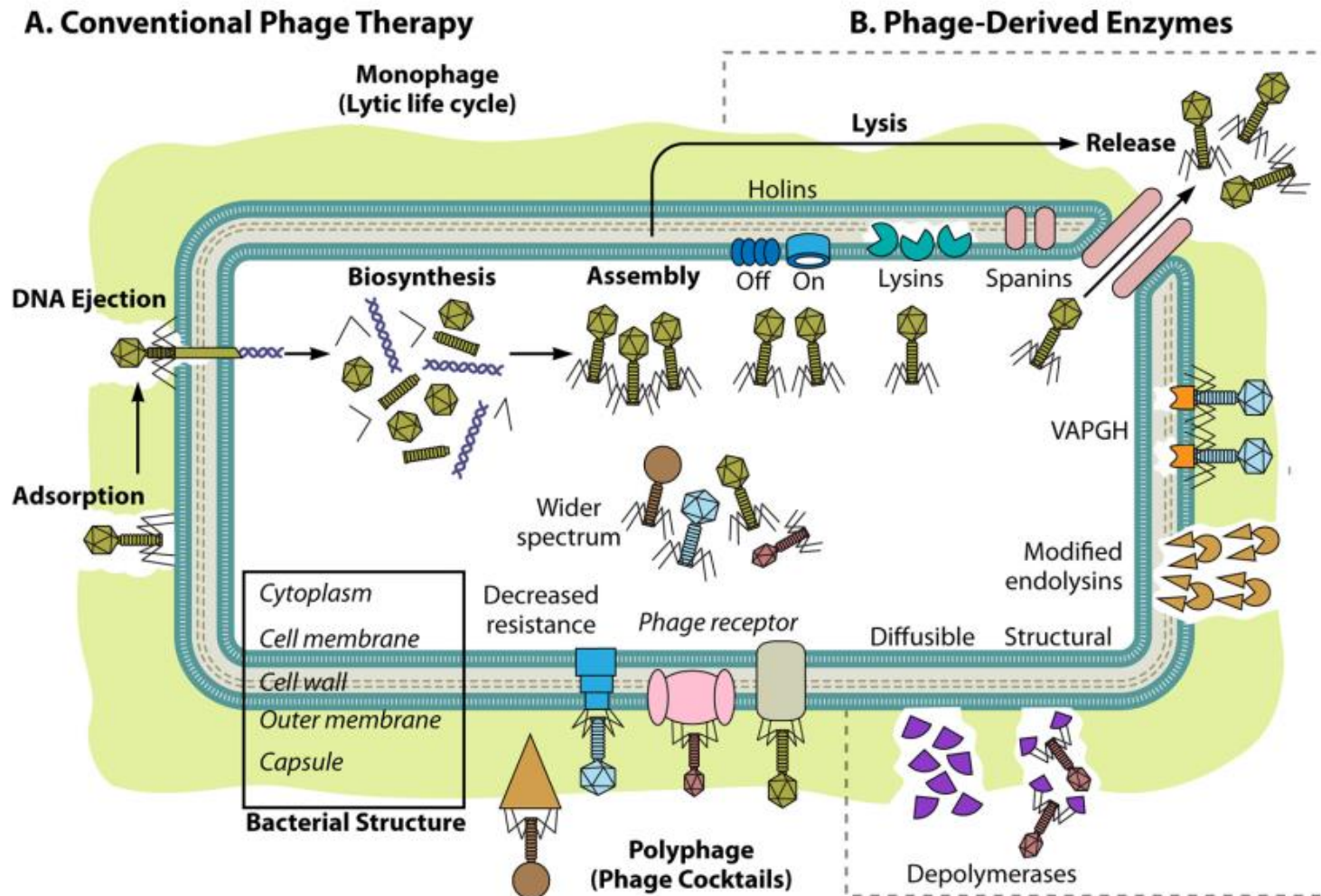
Sara Federici¹, Samuel P. Nobs¹ and Eran Elinav^{1,2}



Faagid vs antibiootikumid: puudused

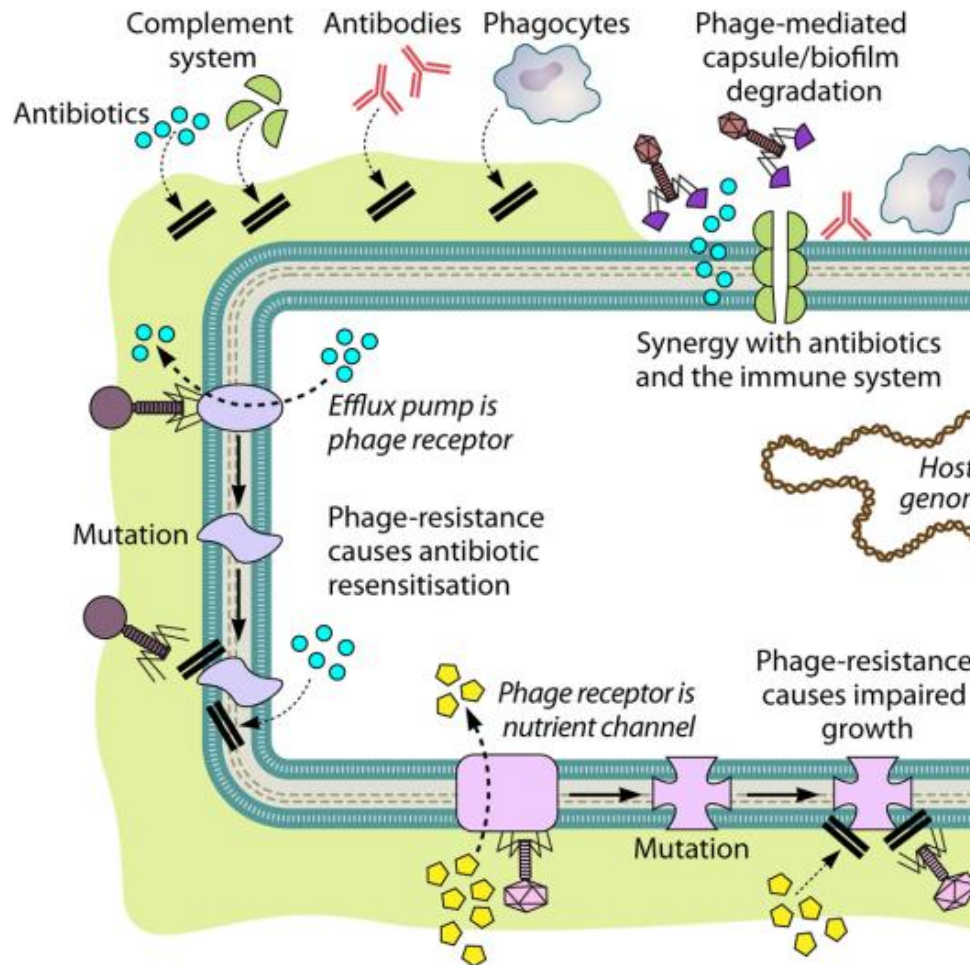
- Spetsiifilisus: bakter tuleb eelnevalt samastada ja faagi sobivust hinnata, kitsas toimespekter
- Faage neutraliseerivate antikehade teke
- Vähe usaldusväärset infot efektiivsuse kohta (korralikult disainitud efektiivsusuuringute vähesus)
- Farmakokineetika, farmakodünaamika osas vähe teadmisi, pole standardiseeritud
- Seadusandlikud ja regulatoorsed probleemid (keeruline täita samu nõudeid mis antibiootikumidele) – vaja uusi regulatsioone (personaalmehitsiin)

Infektsiooni ravi faagidega (1)

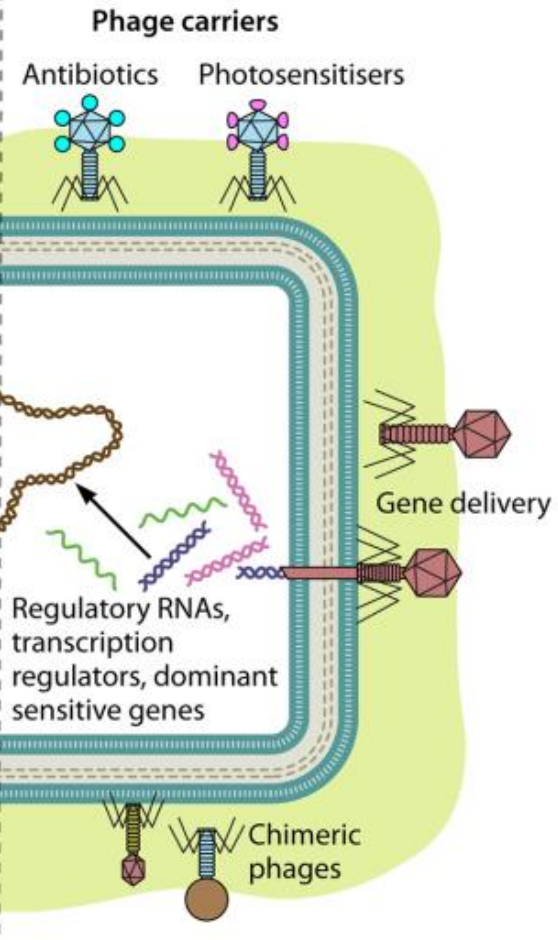


Infektsiooni ravi faagidega (2)

C. Immuno-phage-antibiotic synergy

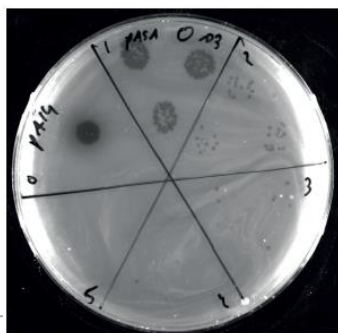
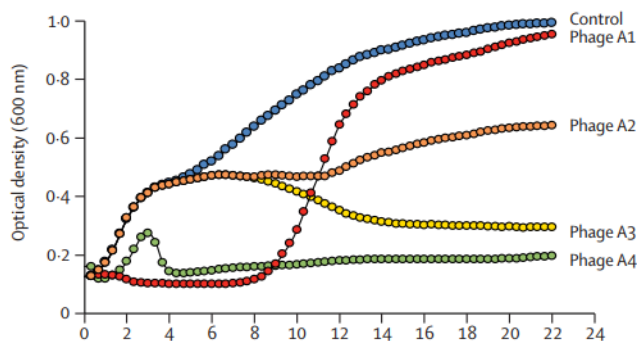
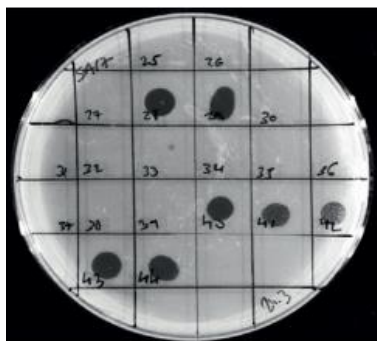


D. Bioengineered Phages

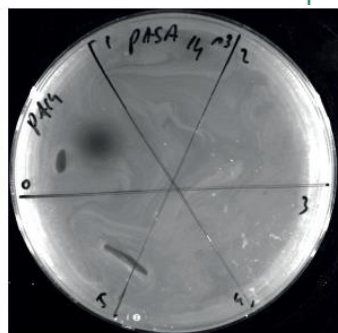


SYNLAB

Clinical Phage Microbiology



Non-neutralising blood

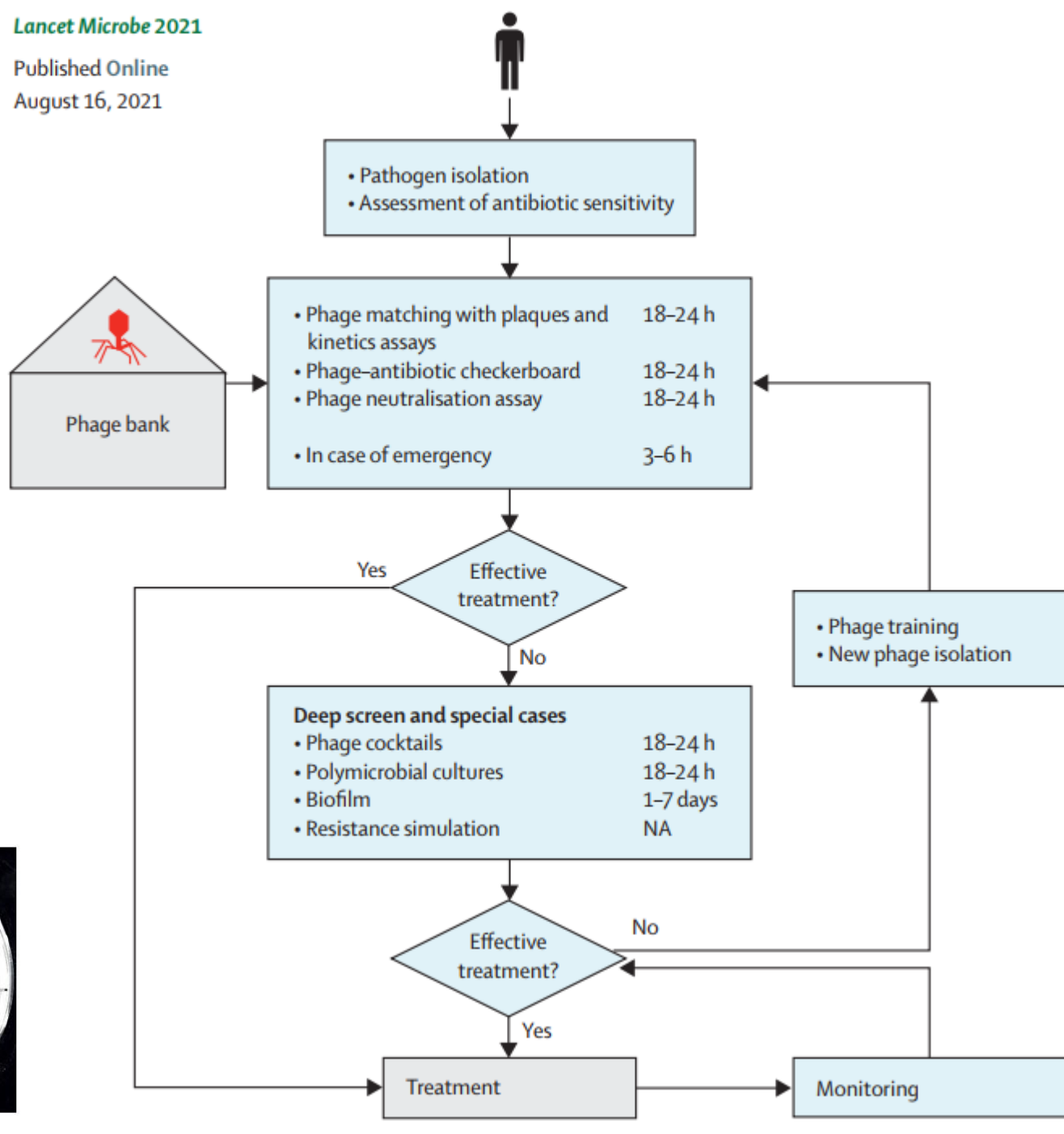


Neutralising blood

Lancet Microbe 2021

Published Online

August 16, 2021



Kui kaugel oleme faagiteraapiaga?

Efektiivsus, tõenduspõhisus

- Palju edukaid üksijuhtumeid (*S. aureus*, *P. aeruginosa* jt infektsioonide ravis)
- Üksikud randomiseeritud platseebogrupiga topeltpime uuringud (kroonilised haavandid, krooniline otiit, diarröa, sepsis) - positiivne efekt erinev

Ohutus

- Üksikutes katsetes (lokaalne, p/o, i/v) kõrvalnähte ei esinenud, hästi talutav

Kättesaadavus - kommertsiaalsed preparaadid

- PreforPro, Deerland (US) – faagikokteil, FDA heakskiidetud prebiootik
- Pyofag, PHARMEX GROUP (Ukraina) faagikokteil tsüstiidi, uretriidi, haavainfektsioonide, GI haiguste raviks (suukaudu, pealemäärida)
- Intestifag – sama tootja faagikokteil düsbakterioosi ja ägedate soolehaiguste raviks

Tahan kohe ravi – kuskohast ja kuidas?



3 Gotua street, 0160 Tbilisi, Georgia <https://eptc.ge/contact/>

The local treatment package includes 10 work days of the following:

- Initial consultation, meeting the primary care doctor
- Reviewing your current and past history and results of submitted samples
- Initial analysis – blood work, culture samples (initial samples or repeat for current analysis)
- Diagnostics, specialist services, medications and standard phage treatments that are included in the treatment package as determined as necessary by the treating physician
- Diagnostic investigations (If outside the clinic you will be accompanied by the clinic staff)
- Physicians and specialist's consultations as necessary: internal medicine, gynecology, infectious disease, surgery, dermatology, endocrinology, pulmonology, neurology, etc.
- Supportive services: therapeutic massage
- Phages will be provided to take home to
- You will also be provided with document
- Repeat analysis provided at no additional
- Contact with questions at info@eptc.ge

The cost of the Local treatment package i

WHAT IS INCLUDED IN A DISTANCE TREATMENT PACKAGE?

1. Review of case, medical records, initial consultation via email
2. EPTC physician recommendations for treatment
3. 2 -20 day treatment courses with standard phage, or custom phage at additional cost, shipping,
4. Repeat bacteriological analysis
5. Follow up by EPTC team via email

Ex.

Cost of treatment

1900 Euro

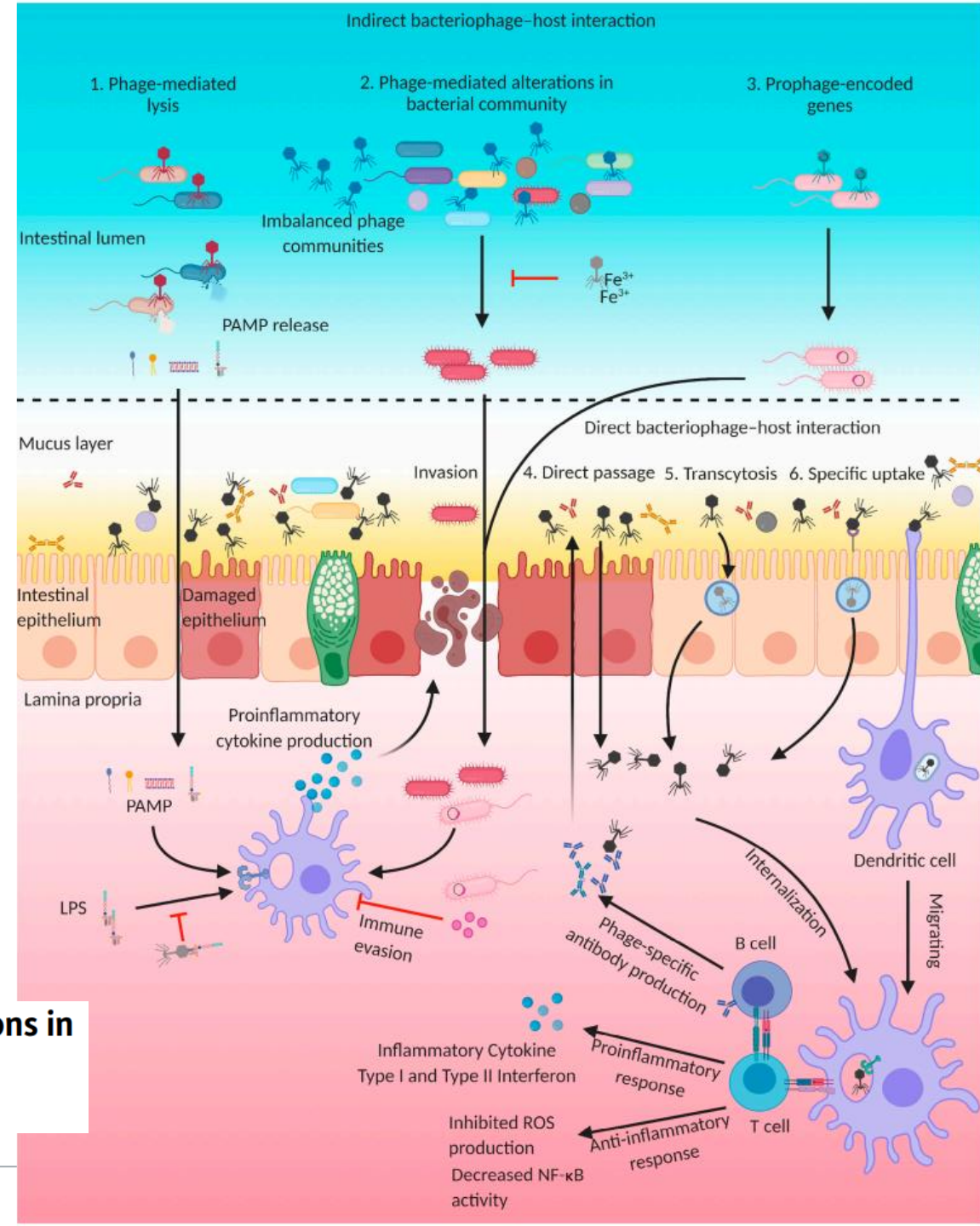
Faagid kui mikrobioomi osa

Soole faagide ja bakterite kooslused on omavahel tihedalt seotud ning arenevad koos

- Viroomi ja bakterioomi mitmekesisuses on positiivselt seotud
- Välised faktorid võivad mõjutada faage ja sellega mikrobiootat
 - näiteks: välised signaalid (dieet jne) võivad aktiveerida bakteri kromosoomis profaagi ja käivitada faagi lüütilise tsükli → teatud bakterite hulga vähenemine ja mikrobioota muutus
- Faagid mõjutavad (soole)bakterite omadusi (näit virulentsus) viies neisse oma DNAd
- Faagid mõjutavad inimese immuunsust nii otseselt kui kaudselt (bakterite kaudu)

Bakteriofaag ja immuunsüsteem

- Kaudne (soolebakterite kaudu) ja
- Otsene mõju meie immuunsüsteemile



The dark side of the gut: Virome-host interactions in intestinal homeostasis and disease

Yuhao Li^{1,2}, Scott A. Handley^{2,3}, and Megan T. Baldrige^{1,2}

Faagid kui inimese faagioomi, bakterioomi ja tervise mõjutamise vahend?

- Soole mikrobioomi muutustega seostatakse järjest rohkemaid haigusi nagu soole põletikuline haigus, autism, soolevähk, autoimmuunhaigused, metaboolne sündroom jt
- Fekaalne transplantatsioon on edukas vahend mikrobioomi tasakaalu taastamisel
- Edukas fekaalses transplantatsioonis on ilmselt bakteriofaagidel võtmeroll
- Uus uurimissuund: fekaalse viroomi transplantatsioon (FVT)
 - Edukad (üksikud) katsed näiteks CDI ja metaboolse sündroomi ravis

Täname tähelepanu eest.

