



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

USO DEI BATTERIOFAGI IN AMBITO TERAPEUTICO E NELLA PRODUZIONE ALIMENTARE

TRACKING THE PHAGE TRENDS: A COMPREHENSIVE REVIEW OF APPLICATIONS IN THERAPY AND FOOD PRODUCTION

Tesi di laurea di
Magri Emma

Docente referente
Chir.ma Prof.ssa Vignaroli Carla

Sessione estiva 2026
Anno accademico 2025-2026

INTRODUZIONE

PROBLEMATICHE LEGATE ALL'USO DEGLI ANTIBIOTICI

- Origine sintetica/naturale
- Resistenza elevata
 - ↳ Consumo inappropriato
 - ↳ Zoonosi
 - ↳ Alta mutabilità agenti infettivi
- Effetti collaterali indesiderati
- Limitata scoperta di nuove molecole

↓
Difficile trattamento delle malattie con
conseguente:

- Aumento morbidità
- Aumento mortalità



<https://www.cdi.it/news/antibiotici-e-antibioticoresistenza-2/>

VANTAGGI USO DEI FAGI

- Specificità dell'ospite
- Auto-amplificazione
- Origine naturale
- Basse tossicità



Uso quindi dei batteriofagi come agenti di controllo
biologico in:

- Malattie microbiche di origine alimentare
- Terapia clinica
- Acquacoltura

Requisiti utilizzo dei fagi :

- Biobanche di fagi
- Uso compassionevole
- Analisi risposte immunitaria
- Analisi microbioma

STATO ATTUALE TERAPIE FAGICHE

Scoperta dei batteriofagi

F.W. Twort
Félix d'Hérelle

1915

FAGI

1941

ANTIBIOTICI

Oggi

ANTIBIOTICI

+
FAGI

Naturali
OGM
Lisine isolate

Successo del trattamento dipende da :

- Tipo di infezione
 - Tipo di fago/i usato/i
 - Dosaggio
 - Via di somministrazione
- Non Cronica
Cronica
- Trattamento con successo in
Georgia / Polonia / Russia

Linee guida

Conferenza internazionale per
l'armonizzazione dei requisiti tecnici per
lo sviluppo dei nuovi farmaci (ICH)

STATI UNITI
UNIONE EUROPEA
CINA / GIAPPONE

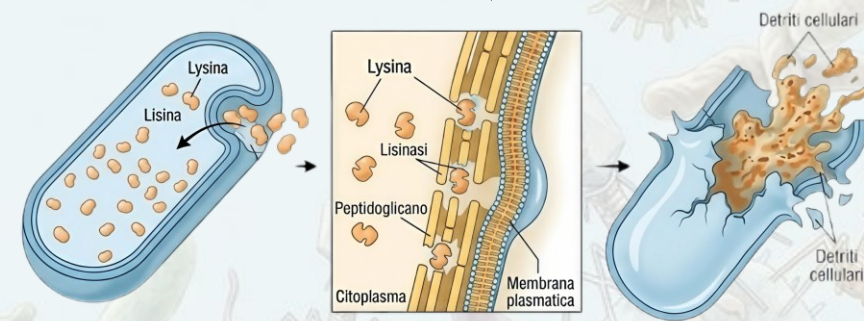
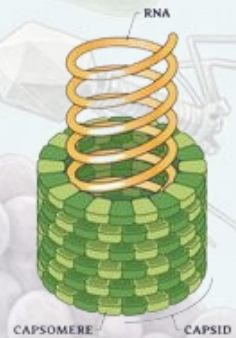


Immagine generata con Google gemini 2026

BATTERIOFAGI

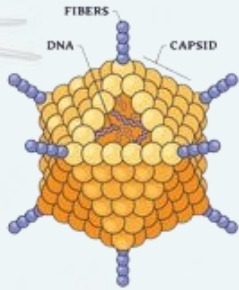
STRUTTURA

HELICAL

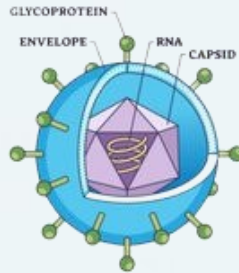


https://stock.adobe.com/it/search?k=adenovirus&asset_id=1823751431

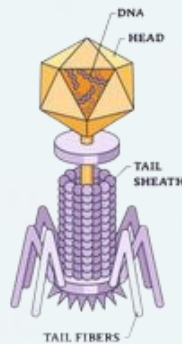
ICOSAHEDRAL / POLYHEDRAL



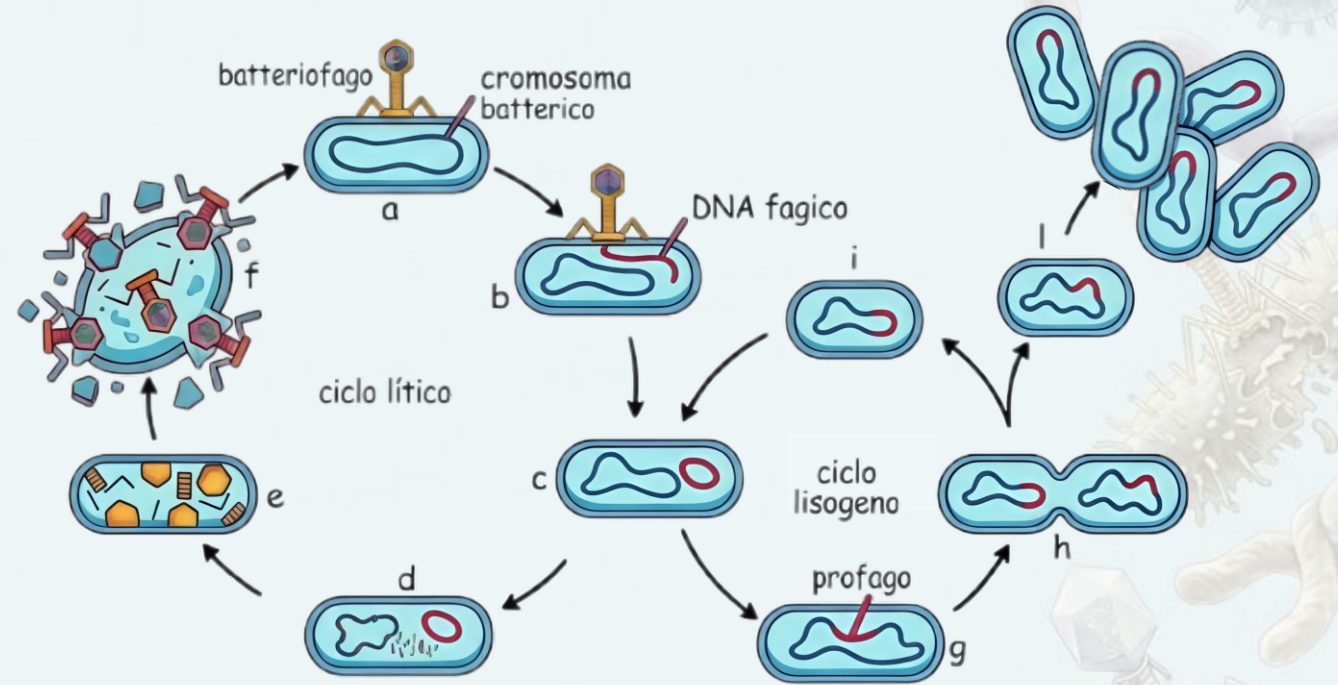
ENVELOPED



COMPLEX



TIPOLOGIE DI CICLI REPLICATIVI



<https://www.treccani.it/enciclopedia/batteriofago/>

Fasi del ciclo

- 1- attacco
- 2- penetrazione
- 3- sintesi acido nucleico DNA/RNA + proteine
- 4- assemblaggio dei virioni
- 5- rilascio dei virioni

Precoci

Intermedie

Tardive

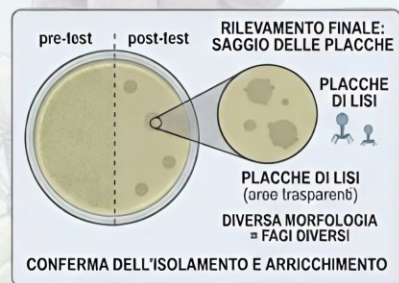
REQUISITI FONDAMENTALI PER LA TERAPIA FAGICA

CAMPIONE AMBIENTALE

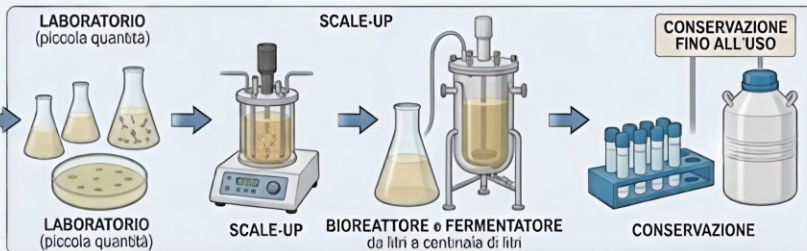
ISOLAMENTO

CARATTERIZZAZIONE FAGI

Procedura di arricchimento → Felix d'Hellere



SCALE-UP E CONSERVAZIONE



Valutazione dei fagi :

- Proprietà strutturali
- Stabilità termica e al pH
- Efficienza litica
- Genoma
 - PCR
 - Sequenziamento intero genoma

Enzimi fagici utili per terapie:

- LISINE / ENDOLISINE
- DEPOLIMERASI

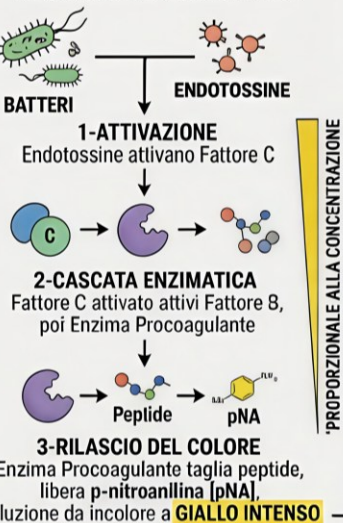
BIOFILM → degradazione EPS



TEST CROMOGENICO del LISATO DI AMEBOCITI di LIMULUS

Metodi di purificazione

MECCANISMO BIOCHIMICO



PROCEDURA DI LABORATORIO



ELABORAZIONE DATI E RISULTATO



Soglia pirogena limite = 5 EU kg h

Vie di SOMMINISTRAZIONE

- Orale → incapsulamento con

Alginate

Chitosano
- Intranasale → aerosol
- Endovenosa → iniezioni o infusione



CONSERVAZIONE

Metodi :

- Temperatura ambiente
- 4 / -20 / -80 °C + glicerolo o in azoto liquido
- -2 / 4 °C + tampone STMG
- Liofilizzazione
- Incapsulamento



BIOBANCA DEI FAGI

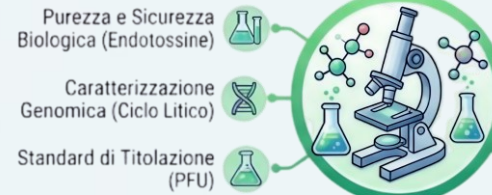
Usi dei fagi

- Studi clinici
- Terapia compassionevole

Enti che regolano i criteri di ammissibilità per l'uso dei fagi:

ISO the International Organization for Standardization

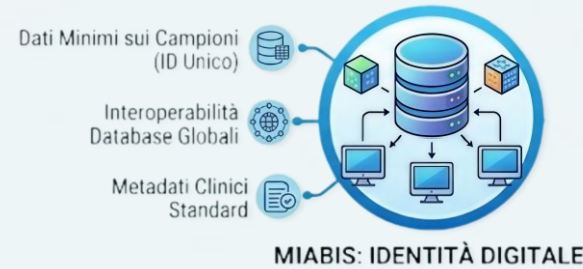
Test biologici e di purezza



ISO/TS 20853:
STANDARD DI PRODOTTO

MIABIS Minimum Information About Biobank Data Sharing

Catalogazione informatica dei dati



MIABIS: IDENTITÀ DIGITALE

ISBER International Society for Biological and Environmental Repositories

Gestione fagi e gestione legale biobanca



ISBER: GESTIONE BIOBANCHE

Immagini generate con Google gemini 2026

PHAGE DISCOVERY

Collegamento istantaneo tra medici e ricercatori che possiedono la collezione di fagi e ha permesso di creare la rete di risposta rapida globale basata su tre pilastri



Immagine generate con Google gemini 2026

STUDI CLINICI

Step precedenti l'uso di fago come terapia:



Immagini generate con Google gemini 2026

EFFETTI FINALI DEI BATTERIOFAGI DOPO TEST CLINICI:

- Riduzione batteri nocivi
- NO alterazione microbiota intestinale
- Minimi effetti collaterali
- Efficacia su diversi batteri tra cui :

	Pseudomonas aeruginosa	
	Staphylococcus aureus	
	Enterococcus	
	E. coli	
	Clostridium difficile	

Immagine generate con Google gemini 2026

TERAPIA COMPASSIONevole

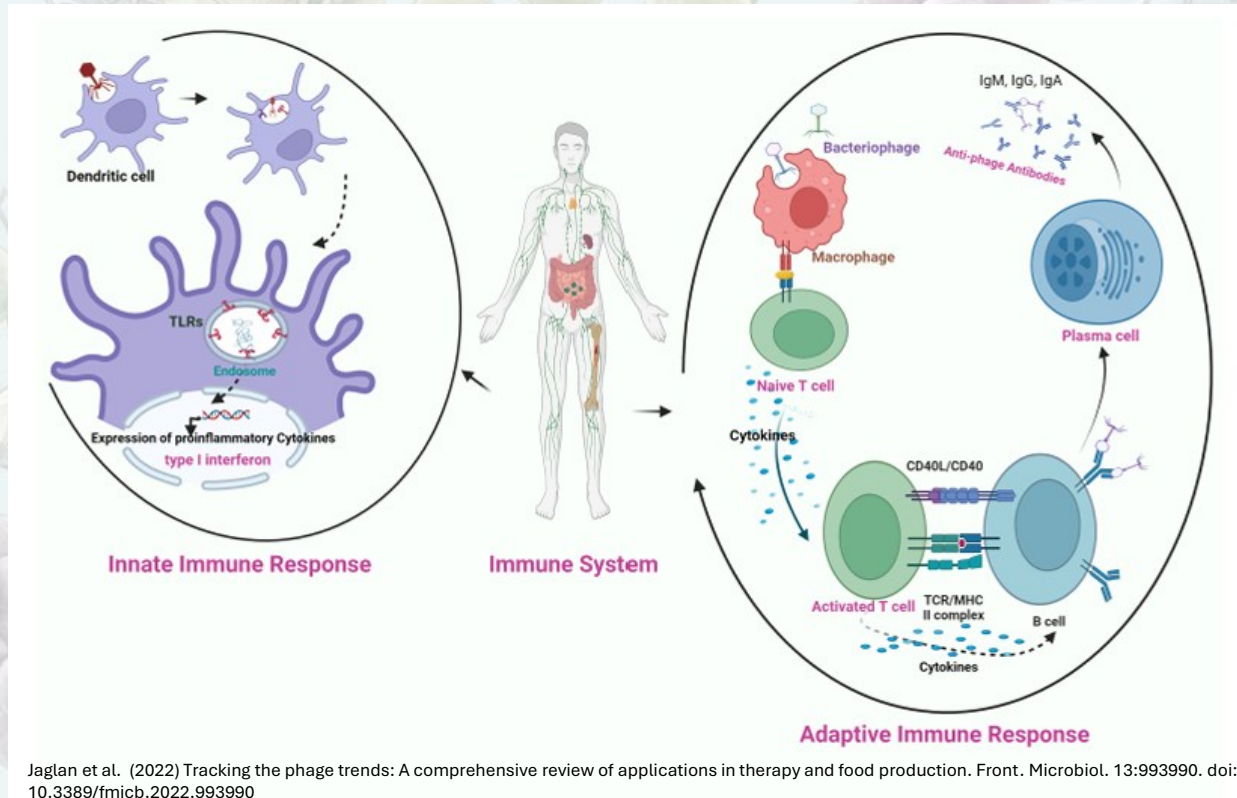
(Uso di terapie fagiche al posto di terapie classiche)

ARTICOLO 37 – DICHIARAZIONE DI HELSINKY

- CONDIZIONE DI ECCEZIONALITÀ (Ultima Spiaggia)**
Terapia giustificata solo se NON esistono cure validate efficaci o se i trattamenti convenzionali sono inadeguati/inefficaci.
- IMPOSSIBILITÀ DI ARRUOLAMENTO**
Paziente non arruolabile in sperimentazioni cliniche controllate a causa della gravità o dei criteri di inclusione.
- CONSULENZA SPECIALISTICA**
Obbligo di consultare esperti per valutare approfonditamente il rapporto rischi/benefici e gli oneri.
- CONDIZIONI INFORMATO**
Obbligatorio consenso esplicito, libero e pienamente informato dal paziente o dal legale rappresentante.
- OBBLIGO DI RICERCA E FOLLOW-UP**
Avviare o registrare il caso in un disegno di ricerca formale per valutare sicurezza ed efficacia sistematicamente.
- TRASPARENZA E CONDIVISIONE DEI DATI**
Registrare l'intervento e pubblicare/condividere i risultati (positivi) e negativi) con la comunità scientifica globale.
- NESSUN AGGIAMENTO DELLE REGOLE**
L'uso compassionevole NON è una scorciatoia per eludere le tutele delle sperimentazioni cliniche standard.

Immagini generate con Google gemini 2026

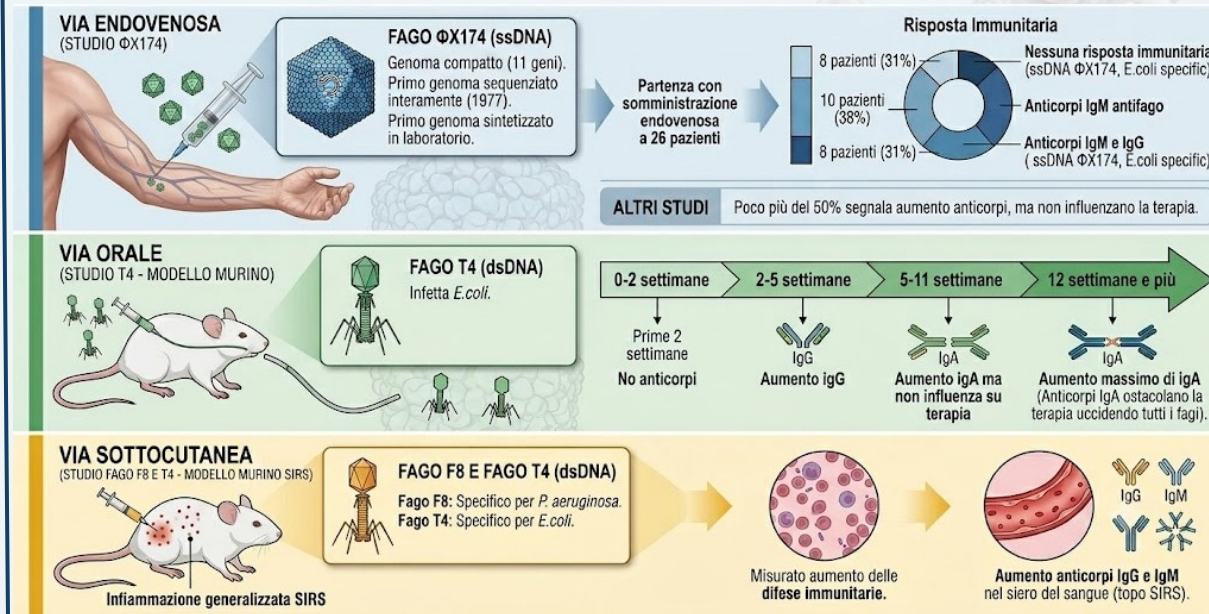
RIPOSTA IMMUNITARIA NELLA TERAPIA FAGICA



Modalità per evitare la risposta immunitaria :

- Fago lambda → mutazione nella proteina E del capsido
- Altri fagi → coniugazione del fago con MONOMETOSSIPOLIETILENGLICOLE

CORRELAZIONE VIA DI SOMMINISTRAZIONE E RISPOSTA IMMUNITARIA



Immagini generate con Google gemini 2026

IMMUNOGLOBULINE

- IgM : prima risposta all'infezione
- IgG : aumento dopo qualche settimana all'infezione
- IgA : protezione contro le infezioni delle mucose

EFFETTO TERAPIA FAGICA SUL MICROBIOTA INTESTINALE

FAGI NEL MICROBIOTA INTESTINALE

Media in pazienti sani

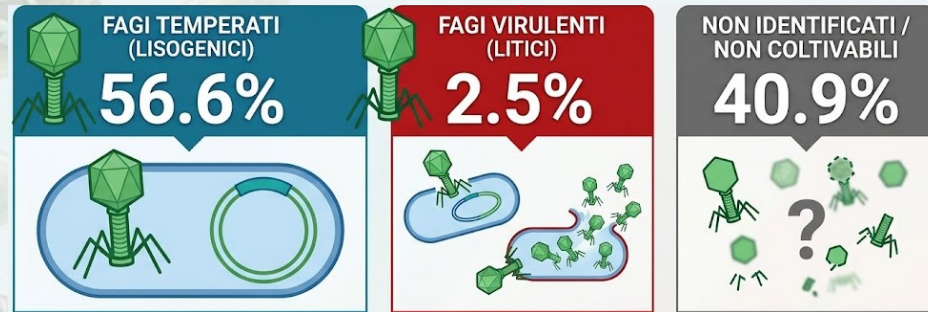


Immagine generate con Google gemini 2026

	Actinobacteria
	Bacteroides
	Lactobacillus spp.
	Lactococcus spp.
	Listeria spp.
	Streptococcus spp.
	Staphylococcus spp.
	Eubacterium spp.
	Escherichia spp.
	Klebsiella spp.

Immagine generate con Google gemini 2026

Un equilibrio tra i fagi litici e lisogenici è essenziale per mantenere la salute umana.

POSSIBILI EFFETTI

- Cocktail di fagi commerciali contro :
 - *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae* e *Pseudomonadaceae*
- Effetto :
 - aumento della permeabilità della mucosa intestinale comportando quindi cambiamenti nella composizione del microbioma intestinale.

POSSIBILI SOLUZIONI

- Trasferimento del filtrato fecale sterile contenente metaboliti
- Trapianto di microbiota fecale liofilizzato

EFFETTO : ripristino microbioma intestinale sano

FAGI E INDUSTRIA ALIMENTARE

Passaggio malattie tramite industria alimentare



Immagini generate con Google gemini 2026

Studio OMS 2010

- 350 MILIONI Malattie Microbiche Trasmesse da Alimenti
- 187 MILA DECESSI

A. TECNICHE IN USO (TRATTAMENTI CONVENZIONALI)



Sostanze Chimiche



Tecniche di Distruzione Fisica o Irradiazione



Pastorizzazione (prodotti caseari)



Trattamento a Pressione (HPP)

SVANTAGGI DEI TRATTAMENTI IN USO



Corrosione attrezzature di lavoro



Possibile tossicità degli elementi



Riduzione valori nutrizionali a causa di a caldo o pressione



Costo: 10 - 30 centesimi per libra

B. BIOCONTROLLO CON L'USO DI FAGI



Alimenti Sicuri per il Consumatore

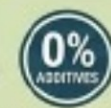
VANTAGGI DEL BIOCONTROLLO CON FAGI



Maggiore specificità



Costo: 1 - 4 centesimi per libra



Non contengono additivi o conservanti



ACCORGIMENTO: Controllo della quantità di endotossine; deve passare il controllo FDA e ottenere la certificazione GRAS



Immagini generate con Google gemini 2026



Valori MASSIMI di ENDOTOSSINE per ottenere la CERTIFICAZIONE GRAS

250.000 EU/mL



FAGI E ACQUACOLTURA

Paesi maggiori produttori ittici : Cina, Norvegia, Vietnam, India e Cile

Comuni agenti patogeni dei pesci

	<i>Aeromonas</i> spp.
	<i>Edwardsiella</i> spp.
	<i>Flavobacterium</i> spp.
	<i>Renibacterium</i> spp.
	<i>Streptococcus</i> spp.
	<i>Streptococcus</i> spp.
	<i>Vibrio</i> spp.
	<i>Yersinia</i> spp.

Immagine generate con Google gemini 2026

→ Penetra nella pelle e induce la produzione di composti tossici come :

	Trimetilammina
	Ammoniaca
	Idrogeno Solforato (H ₂ S)
	Indolo

Immagine generate con Google gemini 2026

Per debellarli vengono usati gli **ANTIMICROBICI**

↓
Limitazioni uso di questi prodotti a causa di studi che confermano i **RESIDUI DI ANTIMICROBICI NEL PRODOTTO FINALE**

→ Ciò comporta anche una **Perdita economica**

TERAPIA FAGICA

Parametri dell'acqua da considerare :

- Contenuto di materia organica
- Ossigeno disciolto
- Temperatura
- Salinità
- pH

TRATTAMENTO CON FAGI ED EFFETTI

Fago / Target Batterico	Condizioni di Utilizzo / Fattori Influenzanti	Effetto Finale / Risultati
Fago vs <i>Y. enterocolitica</i>	Basse temperature (Inattività OmpF)	Lisi dell'ospite
Fago vs <i>F. psychrophilum</i>	Variazioni di pH	Attività influenzata
Fago vs <i>V. harveyi</i>	Salinità (più favorevole a 25 ppt)	Attività osservata
Fago vs <i>V. alginolyticus</i>	Alto MOI (Molteplicità di Infezione)	Efficacia
Fago PAS-1	Alto MOI	Effetto significativo (su Trota Iridea)
Fago vs <i>A. salmonicida</i>	Basso MOI	Lisi significativa (in vitro)
Lisato di fagi vs <i>F. columnare</i>	Applicazione di lisato	Valore profilattico, miglior salute, riduzione infezioni
Fagi vs <i>A. salmonicida</i> (su Sogliole Senegalesi)	Applicazione	Effetto moderato su comunità intestinale
Cocktail BAFADOR vs <i>Aeromonas</i> & <i>Pseudomonas</i>	Infezione mista	Azione antibatterica + immunomodulazione (↑ Immunoglobuline, ↑ Proteine, ↑ Lisozima, ↑ Attività fagociti)

Immagini generate con Google gemini 2026

PRESENTE E FUTURO DELLA TERAPIA FAGICA

SFIDE ATTUALI

VS

POSSIBILI SOLUZIONI

Nonostante l'enorme abbondanza di batteriofagi in natura, la terapia basata su di essi incontra diversi ostacoli:



- **Conoscenza limitata** 30% conosciuti temperati - rischio trasferimento genico orizzontale



- **Eccessiva specificità**



- **Resistenza batterica**



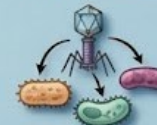
- **Rischi di tossicità** (Shock settico) causano infiammazione



- **Ostacoli economici e normativi**

Per superare questi limiti, la ricerca scientifica sta sviluppando diverse strategie:

1. AMPLIAMENTO DELLO SPETTRO E COCKTAIL



- **Fagi polivalenti**
- **Miscele di fagi diversi** (come il BFC-1)



2. MODIFICAZIONI CHIMICHE E GENETICHE



- **Modifiche chimiche**
- **Ingegneria genetica** (CRISPR-Cas, BRED) Modifica delle proteine di legame per variare l'ospite, o conversione di fagi temperati in fagi litici

3. ENZIMI



- **LISINE E CHIMEOLISINE** distruggono il peptidoglicano batterico
- **Depolimerasi dei polisaccaridi** rimuovono capsula esterna rendendo accessibile il batterio al sistema immunitario

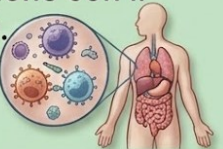
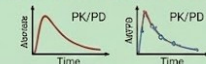
AZIONI NECESSARIE PER IL FUTURO PER CONSENTIRE L'USO SU LARGA SCALA

Per consentire l'uso clinico su larga scala della terapia fagica, il testo evidenzia la necessità di:



1. Intensificare la ricerca

Studiare a fondo la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'interazione con il sistema immunitario umano.



2. Creare Biobanche

Ampliare le banche di fagi per garantire una disponibilità tempestiva dei trattamenti.



3. Aggiornare le Normative



Definire un quadro giuridico e protocolli di approvazione internazionali adatti ai prodotti biologici.



4. Sensibilizzare la classe medica

Informare i medici per promuovere la terapia fagica come alternativa concreta nei casi di antibiotico-resistenza assoluta.





RIASSUNTO

Jaglan et al. (2022) Tracking the phage trends: A comprehensive review of applications in therapy and food production. Front. Microbiol. 13:993990. doi: 10.3389/fmicb.2022.993990

La terapia fagica è una promettente alternativa per contrastare la crisi globale dell'antibiotico resistenza e la limitata scoperta di molecole antibiotiche nuove per la terapia delle crescenti infezioni da batteri multiresistenti; la specificità, la capacità di auto-amplificazione e la bassa tossicità della terapia fagica ne permette l'uso in diversi ambiti: quello clinico, nell'industria alimentare e anche in acquacoltura. Nella terapia vengono privilegiati i fagi litici in quanto permettono una risposta immediata a differenza dei fagi temperati che, integrandosi nel DNA dell'ospite, non garantiscono la lisi immediata e possono comportare trasferimenti genici sfavorevoli per la terapia. La specificità dei batteriofagi è il punto forte dell'uso di essi nella terapia in quanto permettono di andare ad eliminare selettivamente i batteri bersaglio, questo di conseguenza permette di preservare il microbiota intestinale dell'organismo. L'applicazione di questa terapia richiede un attento processo di preparazione il quale comporta diversi step tra cui : isolamento, caratterizzazione, purificazione e alla fine la conservazione dei fagi in modo tale che questi possano essere usati negli studi clinici o nella terapia compassionevole. Un'attenzione particolare, durante la preparazione dei fagi per la terapia, si deve avere nella rimozione di tutte quelle componenti tra cui endotossine o tossine proteiche che potrebbero rimanere nel preparato da somministrare in quanto potrebbero causare effetti tossici nell'ospite se non rimosse adeguatamente. Per la terapia compassionevole sono stati stilati dei punti chiave di somministrazione i quali si trovano nell'articolo 37 della dichiarazione di Helsinki che regolano l'uso in medicina della terapia compassionevole. Un'altra cosa che bisogna tenere sotto controllo durante l'uso della terapia fagica è la risposta immunitaria dell'organismo la quale potenzialmente potrebbe rendere vana la terapia stessa; infatti ci sono degli studi in merito che cercano di trovare delle modalità affinché il batteriofago sfugga al sistema immunitario dell'ospite. La formazione delle biobanche di fagi, inoltre, permette di avere informazioni sui fagi già studiati e il loro stoccaggio di essi il che comporta una più veloce disponibilità dei fagi in caso di un loro uso in studi clinici o terapie. In conclusione, la transizione verso un uso clinico su larga scala affronta ostacoli importanti, quali la limitata conoscenza dei meccanismi di trasferimento genico orizzontale, lo sviluppo di resistenze batteriche e i vuoti normativi. La ricerca scientifica si sta muovendo su tre fronti per superare questi limiti:

1. L'ampliamento dello spettro d'azione tramite cocktail di fagi polivalenti.
2. Modifiche chimiche e genetiche (es. tecnologia CRISPR-Cas).
3. L'uso di enzimi derivati come lisine, chemiolisine e depolimerasi, capaci di distruggere il peptidoglicano o rimuovere i biofilm batterici.

Le azioni chiave per il futuro saranno quindi: intensificare la ricerca farmacocinetica, espandere le biobanche, aggiornare le normative internazionali e sensibilizzare attivamente la classe medica

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Magri Emma