

• 会议要闻 •

## 2011 年第一届牛津国际噬菌体大会介绍

范华昊, 童贻刚

军事医学科学院微生物流行病学研究所 病原微生物生物安全国家重点实验室, 北京 100071

### Phages 2011: the first international oxford bacteriophages conference

Huahao Fan, and Yigang Tong

State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Beijing Institute of Microbiology and Epidemiology, Beijing 100071, China

#### 1 会议简介

噬菌体是一类以原核生物(包括细菌、真菌、放线菌或螺旋体等)为宿主的病毒,它最早于1915年被发现,之后,d'Herelle在1917年再次发现了这种能裂解细菌的生物类群,并将其命名为“bacteriophage”,简称“phage”<sup>[1]</sup>。近年来随着细菌耐药形势的日益严峻,越来越多有远见和责任感的科学家和企业开始把目光投向这种细菌的天然病毒,越来越多的科学家开始对噬菌体产生浓厚的兴趣,更多噬菌体产品开始走向市场。

第一届世界噬菌体大会(1st International Oxford Bacteriophage Conference,简称Phages 2011)于2011年9月19日-9月21日在英国牛津大学举行,会议讲座安排在牛津大学圣修达学

院 Jacqueline du Pre 音乐厅举行。此次大会由英国的 RecipharmCobra 生物公司、Arcamis 有限公司、Library Publishing Media 出版社赞助,主要侧重于介绍噬菌体的应用,包括特殊导向的商业应用和噬菌体产品开发过程的最新进展。会议分为4部分,分别由法国巴斯德研究所的 Laurent Debarbieux 教授、比利时基因技术实验室(Laboratory of Gene Technology)的 Rob Lavigne 教授、英国 Arcamis 公司的 Nick Housby 教授、瑞士雀巢研究中心的 Harald Brüssow 教授主持,参加会议的代表共110人,分别来自欧盟、美国、加拿大、日本和中国等25个国家和地区。中国大陆地区有军事医学科学院微生物流行病学研究所和首都医科大学附属北京佑安医院的代表参加了这次学术会议。

## 2 学术交流

此次会议包括特邀讲座、大会报告和壁报展示。根据内容分为 4 个部分进行。第一、二部分为噬菌体及其商业应用介绍。第一部分包括 6 个讲座：噬菌体的特异诊断应用、噬菌体治疗研究现状、噬菌体的免疫调控作用、噬菌体裂解酶 ARTILYSIN、假单胞杆菌与噬菌体之间的分子作用机制、噬菌体裂解酶对革兰氏阳性细菌的杀灭作用。第二个部分包括 5 个讲座：自然噬菌体与基因改造噬菌体的比较、噬菌体在兽医学中的应用、用病毒样颗粒（VLP）介导的小干扰 RNA 和 aptamer 靶向治疗肿瘤、分支杆菌噬菌体的开发利用、巨噬菌体基因组学、噬菌体编码整合酶的作用机制与应用。英国诺丁汉大学、法国巴斯德研究所、波兰生命科学学院、德国的 LISANDO 股份有限公司、比利时的基因技术实验室、美国的洛克菲勒大学、法国的 Pherecyde Pharma 公司、英国利兹大学、美国匹斯堡大学、英国 Aberdeen 大学等 10 家单位 11 位学者就不同的讲座内容进行了交流。

在第一部分报告中，法国巴斯德研究所 Laurent Debarbieux 教授作了题为“噬菌体治疗现状”的大会报告，讲述了他们如何从环境中分离了临床耐药铜绿假单胞杆菌噬菌体，并以小鼠为动物模型，用该噬菌体治疗肺部感染耐药铜绿假单胞杆菌的小鼠，其成活率超过 90%，而对照组全部死亡，这为进一步进行临床试验奠定了良好的基础<sup>[2-3]</sup>。在第二部分中，美国匹斯堡大学的 Graham Hatfull 教授作了题为“分支杆菌噬菌体的开发利用”的报告，讲述了他们研发分支杆



菌噬菌体的经历。他们利用同一株耻垢分枝杆菌分离到二百多株噬菌体，并对这些噬菌体进行基因组测序，结果发现这些噬菌体在基因组水平有巨大的差异，他们所获得的分支杆菌噬菌体的巨大基因库为结核病防控提供了巨大的潜力<sup>[4]</sup>。来自匹斯堡大学的另一位教授 Roger Hendrix 作了题为“巨噬菌体基因组学”的报告，介绍了他们对 7 株巨噬菌体（噬菌体基因组大于 200 kb）的全基因组测序结果，并据此提出了一种“headful ratchet”模型，阐明了巨噬菌体大衣壳蛋白的进化机制，及其与噬菌体基因组大小的的内在联系<sup>[5]</sup>。

第三部分为噬菌体的相关产品研究及应用技术。五位学者从自己的研究内容出发探讨了噬菌体药物研发与应用的关键问题。英国伦敦国王

学院的 John Ward 教授、英国 Recipharm Cobra 生物制品有限公司的 Tony Hitchcock 教授、斯洛文尼亚的 BIA Separations 有限公司的 Petra Kramberger 教授、美国奥本大学的 Deepa Bedi 教授、澳大利亚特殊噬菌体服务中心的 Anthony Smithyman 教授分别作了大会发言,内容涉及噬菌体的大规模制备、人体临床试验用噬菌体的生产、在甲基丙烯酸酯填料上对金黄色葡萄球菌噬菌体 VDX-10 的一步纯化、基于噬菌体的生物传感器、赛马的个性化噬菌体治疗。第三部分中 Tony Hitchcock 教授作的“人体临床试验用噬菌体的生产”的报告中谈到了抗生素耐药的严峻形势以及噬菌体产品用于临床应用的紧迫性,同时他还指出目前已经用于临床试验的噬菌体产品很难符合目前美国和欧盟 GMP 管理规范。他指出,由于噬菌体产品的宿主范围、用药路径和使用剂量的差异,我们不能按照标准的药品生产检验规程对噬菌体制剂进行生产和检验,但是我们可以借鉴近来在临床研究中广泛应用的病毒载体和质粒产品的相关管理规范开发噬菌体药物<sup>[6]</sup>。Anthony Smithyman 教授在题为“赛马的个性化噬菌体治疗”的报告中讲述了他们在赛马的繁殖季节对赛马的耐抗生素细菌感染进行个性化治疗的经验,强调噬菌体治疗不能采用单一的治疗方案,而必须对每一个病例制订个性化的治疗方案:包括用药间隔、剂量、给药方法的选择等<sup>[7]</sup>。

第四部分为噬菌体产品的监管障碍,瑞士雀巢公司的 Harald Brüssow 教授发表了题为“T4 类大肠杆菌噬菌体鸡尾酒制剂的安全评估”的主旨演讲。其后英国 AmpliPhi 生物科技有限公司的 David Harper 教授作了题为“临床试验的管理

在噬菌体治疗研究中的作用”的演讲,比利时的 Queen Astrid Military Hospital 的 Gilbert Verbeken 教授作了题为“噬菌体治疗管理的现状与未来”的报告,荷兰 EBI 食品安全公司的 Stephen Hagens 教授作了“模式噬菌体产品 Listex P100”的报告。新西兰梅西大学的 Jasna Rakonjac 教授作了“丝状噬菌体装配的可塑性”的汇报。最后,巴基斯坦国立科技大学的 Waqas Nasir Chaudhry 教授作了“烈性弗氏柠檬酸杆菌噬菌体 LK1 的分离和特性研究”的实验进展介绍。此部分演讲中 Harald Brüssow 博士对他们开发的一种 T4 类大肠埃希菌噬菌体鸡尾酒制剂进行的安全评估给人以深刻印象。他们设计了一种对致病性大肠杆菌具有广泛覆盖度的噬菌体鸡尾酒制剂,这个噬菌体组合由 10 株 T4 类噬菌体组成。对这 10 株噬菌体进行了全基因组测序没有发现其中含有有害基因,然后对其在老鼠中进行口服实验,实时监测其肠道、血液、肝脏、脾脏和粪便中的噬菌体含量,证实了其良好的治疗效果并且没有发现任何不良反应。在征得伦理委员会的同意后,对成人、8 岁儿童、1 至 2 岁儿童 3 个试验组进行了该鸡尾酒制剂的临床试验,同时密切进行相关的体格检查、临床化学、血液学、微生物评估等试验,没有不良反应发生,相关的安全性评估在孟加拉国首都达卡的国际腹泻疾病研究中心进行<sup>[8]</sup>。

会议在每个部分安排一个单元时间作壁报展示,参加会议的一百多位代表展示了各自的展板,进行面对面的交流,内容涉及噬菌体的基础研究和实际应用,噬菌体、裂解酶和整合酶等。会议闭幕式由英国 Arcamis 有限公司的 Nick

Housby 先生致辞。

### 3 国内外噬菌体治疗研究概况及我国未来的努力方向

在过去十多年的时间里,由于抗生素耐药形势的日益严峻,噬菌体治疗及相关产业在全球范围内迅猛复苏。相对于传统的抗生素治疗细菌感染,噬菌体治疗具有其独特的优势:能自我扩增,消灭病原菌之后自我死亡;特异性强,只针对特定的病原菌,对人体、动植物和环境没有任何毒副作用等。在东欧的一些国家,如格鲁吉亚、波兰等国,噬菌体的研究与发现有近百年的历史,位于格鲁吉亚的噬菌体治疗中心具有超过 80 年的噬菌体治疗经验,其产品包括针对各类细菌感染的个性化治疗<sup>[9]</sup>。此外,英、美等国的一些科研机构与大学都积极开展了噬菌体治疗的研究与临床工作<sup>[10]</sup>。近年来细菌耐药问题非常严峻,尤其是我国特殊的医疗利益关系导致抗生素滥用严重,很多耐药菌已经无抗生素可医,特别是很多肿瘤患者、器官移植患者等由于自身免疫力低下,一旦被这些多重耐药菌感染,往往会被一些平时看起来微不足道的细菌夺去宝贵的生命<sup>[11]</sup>。

世界卫生组织于 2011 年 8 月 20 日敦促世界各国采取措施抗击耐药性细菌,减少细菌对抗生素产生抗药性的机会<sup>[12]</sup>,与噬菌体研究与应用发达国家相比,我国目前噬菌体治疗的基础研究非常薄弱,实际应用更是几乎空白。其实我国早在 1958 年就有人在上海应用绿脓杆菌噬菌体治愈全国著名劳模邱财康大面积烧伤的事迹,备受各方关注<sup>[13]</sup>。卫生部大连生物制品研究所(后并入

成都生物制品研究所)曾经有生产痢疾噬菌体用于痢疾防治的报道。我国市场上曾经有过沙门氏菌噬菌体、炭疽杆菌噬菌体、霍乱菌噬菌体、志贺氏菌噬菌体、大肠埃希菌噬菌体、伤寒菌 ViD 噬菌体、金黄色葡萄球菌噬菌体等细菌诊断和分型用噬菌体。提及噬菌体治疗,国内很多同行的印象都是离应用太遥远,然而目前一些发达国家被多重耐药菌感染的患者由于没有合适的抗生素医治都选择去这些前东欧国家进行个性化的噬菌体治疗,取得良好的效果<sup>[14]</sup>。本实验室近年来与中国人民解放军第 307 医院开展合作,建立了包含临床上广泛耐药大肠埃希菌、铜绿假单胞杆菌、麦芽假单胞杆菌的噬菌体库,希望能尽快完成相关的动物试验与临床试验,为挽救那些广泛耐药菌感染患者生命做出自己的贡献。同时也希望国家加大在噬菌体治疗方面的资金投入与政策支持,设立噬菌体治疗研究专项基金,使我们国家噬菌体研究与应用后来居上,造福人类生命健康。

### REFERENCES

- [1] Duckworth DH. History and basic properties of bacterial viruses. *Phage Ecology*, 1987: 1–44.
- [2] Debarbieux D, Leduc D, Maura D, et al. Bacteriophages can treat and prevent *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *J Infect Dis*, 2010, 201(7): 1096–1104.
- [3] Morello E, Saussereau E, Maura D, et al. Pulmonary bacteriophage therapy on *pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis strains: first steps towards treatment and prevention. *PLoS ONE*, 2011, 6(2): e16963.
- [4] Hatfull GF, Jacobs-Sera D, Lawrence JG, et al. Comparative genomic analysis of 60

- mycobacteriophage genomes: genome clustering, gene acquisition, and gene size. *J Mol Biol*, 2010, 397(1): 119–143.
- [5] Hendrix RW. Bacteriophages: Evolution of the majority. *Theor Popul Biol*, 2002, 61: 471–480.
- [6] Hitchcock T. Production of recombinant whole-cell vaccines with disposable manufacturing systems. *BioProcess International*, 2009: 36–44.
- [7] Smithyman A. Bacteriophage therapy-possible applications in the equine industry. *SPONSORS, equineacvscorgau*, 2010: 131–132.
- [8] Denou E, Bruttin A, Barretto C, et al. T4 phages against *Escherichia coli* diarrhea: potential and problems. *Virology*, 2009, 388(1): 21–30.
- [9] PHAGE THERAPY CENTER: Bacteriophage Therapy for Patients Across the Globe [EB/OL]. [2011-11-10]. [http://www.phagetherapycenter.com/pii/PatientServlet?command=static\\_home](http://www.phagetherapycenter.com/pii/PatientServlet?command=static_home).
- [10] U.S. needs to open eyes to 'phage therapy' [EB/OL]. [2011-11-10]. [http://www.usatoday.com/tech/columnist/andrewkantor/2006-07-06-phage-therapy\\_x.htm](http://www.usatoday.com/tech/columnist/andrewkantor/2006-07-06-phage-therapy_x.htm).
- [11] 中国抗生素人均消费量是美国十倍 滥用有三大源头 [EB/OL]. [2011-11-10]. <http://health.people.com.cn/GB/10937954.html>.
- [12] 世界卫生组织敦促各国采取措施抗击耐药性细菌 [EB/OL]. [2011-11-10]. [http://news.xinhuanet.com/society/2010-08/21/c\\_13455345.html](http://news.xinhuanet.com/society/2010-08/21/c_13455345.html).
- [13] 大面积烧伤治疗的首次成功 [EB/OL]. [2011-11-10]. [http://www.archives.sh.cn/docs/200803/d\\_169119.html](http://www.archives.sh.cn/docs/200803/d_169119.html).
- [14] Medical Tourism: “You Either Go to Tbilisi or Die ” . [2011-11-10]. [www.amazingphage.info/USERIMAGES/GeorgiaToday.pdf](http://www.amazingphage.info/USERIMAGES/GeorgiaToday.pdf).

## 附录 会议报告详情

## Appendix Conference details

Name	Fundamental/ applied	Phage/lysin	Paper title
Catherine Rees	Applied	Phage	Podium presentation: Phage-specific diagnostics: application and future promise
Laurent Debarbieux	Applied	Phage	Bacteriophage therapeutics-where are we now?
Miedzybrodzki Ryszard	Applied	Phage	Immunomodulating effects of phage: new avenues for phage therapy?
Stefan Hertwig	Applied	Lysin	ARTILYSIN technology and application
Rob Lavigne	Fundamental	Phage	Elucidating the molecular interactions between <i>Pseudomonas</i> and its phage: linking the fundamental and applied
Vincent A Fischetti	Fundamental	Lysin	Using what phage have evolved to kill gram-positive bacteria
Jérôme Gabard	Applied	Phage	Nature versus engineered phage: benefits and drawbacks for industrial applications
Graham Hatfull	Applied	Phage	Explation and exploitations of mycobacteriophages
Peter G Stockley	Fundamental	Phage	Targeting tumors with VLP-mediated siRNA and aptamers
Roger Hendrix	Fundamental	Phage	Jumbo phage genomics and structure

续表

Name	Fundamental/ applied	Phage/lysin	Paper title
Maggie Smith	Both	Integrase	Mechanism and application of phage-encoded integrases
John Ward	Applied	Phage	Development of large scale bacteriophage preparations
Tony Hitchcock	Applied	Phage	Production of bacteriophage for human clinical trials
Deepa Bedi	Fundamental	Phage	Learning from phage-a paradigm shift in development of targeted medications and biosensors
Harald Brüßow	Applied	Phage	Safety evaluation of a T4 <i>Escherichia coli</i> phage cocktail
Gilbert Verbeke	Applied	Phage	Bacteriophage Therapy: the actual status, a regulatory perspective
David R Harper	Fundamental	Phage	The role of regulated clinical trials in the development of bacteriophage therapeutics
Stephen Hagens	Applied	Phage	Listex P100-a model product
Waqas Chaudhry	Fundamental	Phage	Isolation and characterization of virulent bacteriophage LK1 against <i>Citrobacter freundii</i>
Jasna Rakonjac	Fundamental	Phage	Plasticity of filamentous phage assembly
Petra kramberger	Fundamental /fundamental	Phage/phage	Single-step purification of <i>Staphylococcus aureus</i> bacteriophages VDX-10 on methacrylate monoliths// concentration of bacteriophages against strains of <i>Escherichia coli</i> using CIM monoliths
Anthony Smithyman	Applied/applied /applied	Phage/phage /phage	Phage therapy for racehorses: lessons learnt and a template for human patient-specific treatment?//Development of bacteriophage cocktails for the management of nosocomial and community-acquired MRSA//Development of phage therapy cocktails for the treatment of multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : activity against clinical bacterial isolates from four separate geographical regions
Jane Paget	Fundamental	Integrase	The mechanism of DNA substrate recognition by phiC31 integrase
Thanafez Khaleel	Fundamental	Phage	Excision of the phiC31 prophage from its <i>Streptomyces</i> host chromosome requires an early phage protein
Nina Lorenzen	Fundamental	Phage	The impact of tailspike protein binding and O-antigen hydrolysis for the infection of different bacteriophages
Beata Weber-Dabrowska	Fundamental	Phage	The biology and morphology of <i>Citrobacter freundii</i> bacteriophages from the IJET phage collection
Maciej Żaczek	Applied	Lysin	Application of tetrazolium for qualitative and quantitative colorimetric testing of phage lysis
Mark Fenton	Fundamental	Peptidase	In silico modeling of the staphylococcal bacteriophage-derived peptidase CHAP k

续表

Name	Fundamental/ applied	Phage/lysin	Paper title
Geok Hun Tan	Applied	Phage	Effect of phages on the pathogenicity study of <i>Ralstonia solanacearum</i> in tomato
Zachary Storms	Fundamental	Phage	The bacteriophage as a vector for recombinant protein production
Jiri Doskar	Applied	Phage	Susceptibility of MRSA strains isolated in the Czech Republic to antistaphylococcal bacteriophage preparation STAFAL®
Roman Pantucek	Fundamental	Lysin	Cloning, expression and structure determination of SH3b cell wall binding domain of bacteriophage 812 endolysin
Krystyna D browska	Fundamental	Phage	The effect of bacteriophage T4 head proteins:gp23,gp24 and gpHoc on <i>in vitro</i> melanoma migration
Paulina Budynek	Fundamental	Phage	Investigation of T4 phage head proteins effects on cancer-related cytokines
Debebe Alemayehu	Fundamental	Phage	Effective bacteriophage cocktail that cills <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolated from CF patients
Mark J van Raaij	Fundamental	Phage	Structure of the bacteriophage T4 long tail fibre needle-shaped receptor-binding tip
Kazuhisa Sugimura	Applied	Phage	M13 bacteriophage for vaccine vehicle of Alzheimer's disease
Charles Zhongxia Li	Fundamental	Phage	Isolation and characterization of lytic bacteriophage for mdr klebsiella pneumoniae carrying New Delhi metallo- $\beta$ -lactamases
Nidaa Y. Ali	Applied	Phage	Detection and identification of cyanophages in Kuwaiti seawater using polymerase chain reaction (PCR) technology and nanoscopy
M.R. Nassiri	Fundamental	Viral RNA	Impact of milk components on recovery of viral RNA
Hany Anany	Applied	Phage	Using immobilized bacteriophages for biocontrol and detection of <i>Escherichia coli</i> O157: H7 and <i>Listeria monocytogenes</i>
Samson P Salifu	Fundamental	Phage	Comparative genomics of the <i>Myoviridae</i> bacteriophages of <i>Rhodococcus equi</i> and <i>Mycobacterium</i>
Jin-Town Wang	Fundamental	Phage	Host specificity of Bacteriophage K5 of <i>Klebsiella pneumoniae</i> : potential in capsule typing
Stefanie Orquera	Fundamental	Phage	Reduction of <i>Campylobacter jejuni</i> and <i>Yersinia enterocolitica</i> by virulent bacteriophages
Ewa Olchawa	Applied	Phage	Studies on the development of bacteriophage preparation for therapeutic purposes

