مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۱، شماره پیوسته ۱۲۳، ۱۶ مهر ۱۴۰۳ https://doi.org/10.47176/rjms.31.123

مقاله مروری

باکتریوفاژها: یک راهکار درمانی جدید درمانی برای مهار عفونت‌های باکتریایی

فاطمه توسلیان: دانشجوی کارشناسی، دانشگاه علوم پزشکی خمین، خمین، ایران
زهرا چگینی: دانشجوی دکتری، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
امین خوش بیان: دانشجوی دکتری، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
عباس فراهانی: استادیار، دانشگاه علوم پزشکی خمین، خمین، ایران
عارف شریعتی: استادیار، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران (* نویسنده مسئول) arefshariati0111@gmail.com

چکیده

امروزه مهم‌ترین م شکل در درمان عفونت‌های باکتریایی، ظهور باکتری‌های مقاوم به چند دارو و عدم وجود سرعت کافی در تولید آنتی بیوتیک‌های جدید می‌باشد. در این راستا، دانشمندان از عوامل ضد باکتری مختلف مانند باکتریوفاژها (فاژها) برای مهار عفونت باکتریایی و بهبود کارایی آنتی بیوتیک ها استفاده می‌کنند. فاژها ویروس‌هایی هستند که باکتری‌ها را آلوده می‌کنند و به دلیل مقاومت بسیار زیاد آنتی‌بیوتیکی در سال‌های اخیر، علاقه مجددی به بازنگری استفاده از فاژها برای درمان عفونت‌های باکتریایی ایجاد شده ا ست. فاژ درمانی، ا ستفاده از فاژها برای درمان عفونت های باکتریایی، تقریباً برای یک قرن ا ست که وجود دا شته ا ست. فاژ درمانی مبتنی بر ا ستفاده از فاژهای لیتیک و پروتئین های لیتیک خالص شده فاژی برای درمان و لیز باکتری در محل عفونت است. تحقیقات کنونی نشان داده است که که فاژ درمانی پتانسیل لازم برای معرفی به عنوان جایگزینی برای درمان های آنتی بیوتیکی را دارد. فاژها از طریق تخریب ماتریکس خارج سلولی، افزایش نفوذپذیری آنتی بیوتیک‌ها به لا یه داخلی بیوفیلم و مهار تشکیل بیوفیلم با مهار کوآروم سنسینگ، توانایی تخریب بیوفیلم باکتریایی را دارا می باشند. در همین راستا، مطالعات اخیر منتشر شده از فاژ درمانی برای مهار عفونت‌های باکتریایی مختلف مانند زخم‌ها، مجاری ادراری و عفونت‌های مزمن فیبروز سیستیک ا ستفاده کرده اند. با این حال، علی‌رغم ا ستفاده مثبت از فاژ درمانی، مطالعات مختلف سویه‌های مقاوم به فاژ را گزارش کرده‌اند که نشان می‌دهد تعاملات فاژ-میزبان پیچیده‌تر است و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. علاوه بر این، تحقیقات منت شر شده محدود می با شند و آزمایش‌های بالینی بی شتری لازم ا ست تا این درمان به طور گ سترده برای ا ستفاده ا سانی در د سترس با شد. مطالعه‌ی حا ضر تعامل فاژ با سلول های باکتریایی، ا ستفاده از فاژدرمانی برای عفونت های بالینی و نکات مهم در فاژدرمانی را مورد بررسی قرار داده است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.
منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها
مقاومت آنتی بیوتیکی،
بیوفیلم،
فاژدرمانی،
عفونت زخم،
عفونت مجاری ادراری،
سیستیک فیبروزیس

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۱۹
تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۰۷/۱۶

شیوه استناد به این مقاله:
Tavassolian F, Chegini Z, Khoshbayan A, Farahani A, Shariati A. Bacteriophages: A Promising Therapeutic Approach for Inhibition of Bacterial Infections. Razi J Med Sci. 2024(7 Oct);31.123.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en).

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]
[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

Razi Journal of Medical Sciences. 2024(7 Oct);31.123. https://doi.org/10.47176/rjms.31.123

Review Article

Bacteriophages: A Promising Therapeutic Approach for Inhibition of Bacterial Infections

Fatemeh Tavassolian: Student, Khomein University of Medical Sciences, Khomein, Iran
Zahra Chegini: Student, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
Amin Khoshbayan: Student, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Abbas Farahani: Assistant Professor, Khomein University of Medical Sciences, Khomein, Iran
Aref Shariati: Assistant Professor, Khomein University of Medical Sciences, Khomein, Iran (* Corresponding Author)
arefshariati0111@gmail.com

Abstract

Nowadays, the most important problem in the treatment of bacterial infections is the appearance of drug-resistant bacteria and the scarce prospects of producing new antibiotics. In this regard, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is an antibiotic-resistant agent that poses a remarkable threat to health care by causing 19,000 deaths and a cost of $3–4 billion annually in the US. The number of cases influenced by Multidrug-resistant (MDR), Extensively drug resistant (XDR), and Pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria, such as *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae, and Pseudomonas aeruginosa*, as well as MDR or XDR isolates of *Mycobacterium tuberculosis,* has been growing continuously in recent years. The limitation of current clinical options for confronting threats of infections caused by intricate pathogens has led to a critical problem that encourages researchers to discover new approaches to face the growing problem of drug-resistant bacteria. To this end, scientists are using different antibacterial agents, such as bacteriophages (phages), for the inhibition of bacterial infection and the improvement of antibiotic efficacy. Phages are viruses that infect bacteria, and due to the huge increase in antibiotic resistance in recent years, there is renewed interest in revisiting the use of phages to treat bacterial infections. The practice of phage therapy, the application of phages to treat bacterial infections, has been around for approximately a century. Phage therapy relies on using lytic phages and purified phage lytic proteins for the treatment and lysis of bacteria at the site of infection.

The use of two or more phage mixtures with different host ranges in a single suspension as a bacteriophage cocktail is usually more effective for inhibiting bacterial infections. Phage cocktail causes a better reduction of bacterial density and improves phages' efficiency, and *in vitro* studies have also shown that phage cocktail results in a higher reduction in bacterial infection. Additionally, polysaccharide depolymerase, a polysaccharide hydrolase encoded by phages, can specifically degrade the macromolecule carbohydrates of the host bacterial envelope. This enzyme helps the phage adsorb, invade, and disintegrate the host bacteria. Furthermore, phages generate peptidoglycan hydrolase enzymes, called Endolysins, at the end of the lytic cycle. They decompose peptidoglycan from the inside and assist in forming new progeny phages to release from the cell. Endolysins are always proposed as antibacterial agents because of their high specific activity and unique mode of action against bacteria. The activity of Endolysins is independent of antibiotic susceptibility patterns.

The combined use of phage and antibiotics also indicated promising effects for inhibition of MDR bacteria. The sub-lethal concentrations of conventional antibiotics, for example, ciprofloxacin, could lead to an increase in progeny production. Antibiotic treatments could enhance the release of progeny phages by shortening the lytic cycle and latent period. Thus, sub-lethal concentrations of antibiotics combined with phages can be used for the management of bacterial infections with high antibiotic resistance. In addition, combination therapy exerts various selection pressures that can mutually decrease phage and antibiotic resistance.

It's noteworthy to mention that bacterial biofilm was introduced for the first time in 1987 as a community of microorganisms capable of binding to surfaces and forming an exopolysaccharide and extracellular matrix. Biofilms are communities of bacteria that are surrounded by a complex polysaccharide matrix (glycocalyx). They are highly resistant to antibiotics, making them a major challenge. The antibiotics are unable to penetrate the matrix, which makes biofilms between 10 to 1000 times more resistant to antibiotics compared to individual planktonic cells. This has led to an increase in the prevalence of multi-drug resistant (MDR) strains of bacteria in recent years. Unfortunately, there are no fully effective antibiotics available to stop these bacteria. However, phages can be used to eradicate biofilms. They work by destroying the extracellular matrix of the biofilm, which increases the permeability of antibiotics into the inner layer of the biofilm. Phages also inhibit the formation of biofilm by stopping the quorum-sensing activity.

Keywords
Antibiotic Resistance,
Biofilm,
Phage,
Bacteriophage Therapy,
Wound Infections,
Urinary Tract Infections,
Cystic Fibrosis

Received: 08/06/2024
Published: 07/10/2024

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

Furthermore, the combined use of bacteriophages and other compounds with anti-biofilm properties, such as nanoparticles, enzymes, and natural products, can be of more interest because they invade the biofilm by various mechanisms and can be more effective than the one used alone. On the other hand, using bacteriophages to destroy biofilm has some drawbacks, like a limited range of hosts, high-density biofilm, subpopulation phage resistance in biofilm, and quorum sensing in biofilm, which stops phage infection. Therefore, phages not only kill MDR bacteria but also destroy their biofilm structure. To this end, recently published studies used phage therapy for the inhibition of different bacterial infections, such as wounds, urinary tract infections, and chronic cystic fibrosis infections. Recently published studies have proposed phage therapy as a potential alternative against MDR urinary tract infections (UTI) because the resistance mechanism of phages differs from that of antibiotics and few side effects have been reported for them. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* are the most common uropathogenic bacteria against which phage therapy has been used. Phages, in addition to lysing bacterial pathogens, can prevent the formation of biofilms. Besides, by inducing or producing polysaccharide depolymerase, Phage can easily penetrate into the deeper layers of the biofilm and degrade it. Notably, phage therapy has shown good results in inhibiting multiple-species biofilm, and this may be an efficient weapon against catheter-associated UTI.

Additionally, wound infections kill a large number of patients worldwide each year. *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, and *P. aeruginosa* are the most important colonizing pathogens of wounds that, with various virulence factors and an impaired immune system, cause extensive tissue damage and non-healing wounds. Furthermore, the septicemia caused by these pathogens increases the mortality rate due to wound infections. Because of the prevalence of antibiotic resistance in recent years, the use of antibiotics to inhibit these pathogens has been restricted, and the topical application of antibiotics to wound infections increases antibiotic resistance. The results of published studies showed that phages have an excellent ability to inhibit MDR bacterial pathogens and wound infections and accelerate wound healing. Studies have demonstrated that phages can prevent septicemia, which arises due to wound colonization by different pathogens. Furthermore, phages have good stability in different environmental conditions. Also, based on the studies, they have negligible side effects, which may increase their potential to be used for patients with underlying diseases or unstable physiological conditions, because they are more tolerable for patients than the toxic antibiotics.

Finally, pulmonary infections involving *P. aeruginosa* are among the leading causes of the deterioration of the respiratory status of cystic fibrosis (CF) patients. The emergence of MDR strains in such populations, favored by iterative antibiotic cures, has led to an urgent need for new therapies. Among them, phage-based therapies deserve a focus.

In this regard, studies have shown that phages can be used as a preventive or curative treatment for *P. aeruginosa* lung infections. However, the preferred route of administration, the dose, the duration of treatment, co-treatment with antibiotics, and the choice of a single agent or of a host-adapted or preexisting cocktail are still unclear.

Therefore, as mentioned, phages have shown promising results for managing bacterial infections. However, phages have different host ranges in various studies, which limits their use because MDR bacteria are usually nosocomial bacteria that may have different origins, and the isolated phage may not be able to infect some of them. Also, isolation of specific phages may be time-consuming and unnecessary for the patient. Furthermore, phages have low stability in long-term storage, but it is possible to use them in different ways, such as liposomal capsules and lyophilization. Therefore, using phages along with antibiotics, natural substances that have antimicrobial properties, or biological bands that increase wound healing can increase the chances of successful treatment. It is noteworthy that, using phage cocktails and providing phage banks can also increase their chances of success, as this is less time-consuming to isolate them and covers a wider host range. However, determining the use of phages to do the least harm to humans, methods to boost their effect on bacterial pathogens, the best time for the treatment, and the route or dosage of the administration need further studies.

Collectively, recently published studies used phage therapy for the inhibition of different bacterial infections, such as wounds, urinary tract infections, and chronic cystic fibrosis infections. However, despite the positive use of phage therapy, various studies have reported phage-resistant strains, indicating that phage-host interactions are more complicated and need further research. Additionally, these investigations are limited, and further clinical trials are required to make this treatment widely available for human use.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:
Tavassolian F, Chegini Z, Khoshbayan A, Farahani A, Shariati A. Bacteriophages: A Promising Therapeutic Approach for Inhibition of Bacterial Infections. Razi J Med Sci. 2024(7 Oct);31.123.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en).

*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.

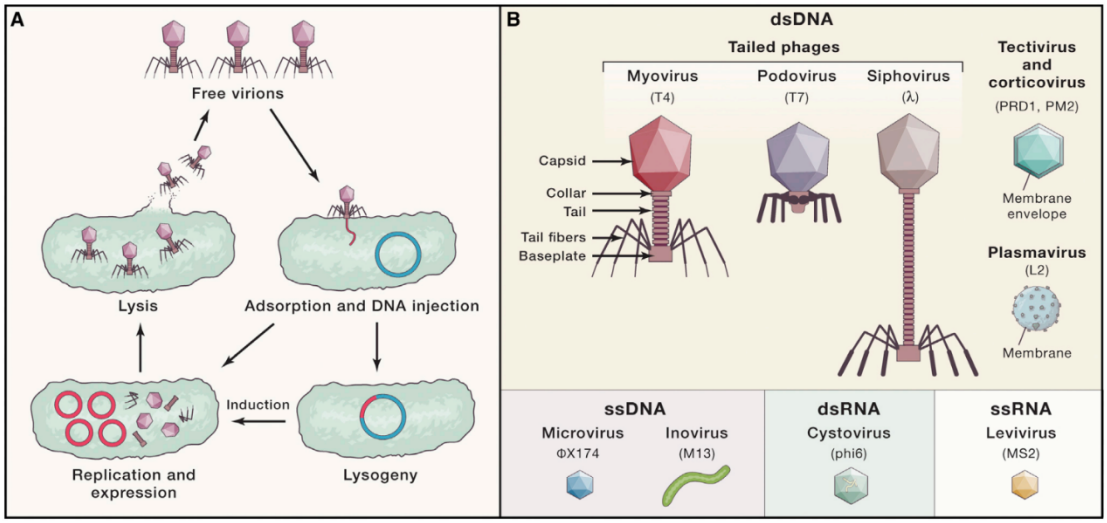
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

مقدمه

امروزه، کمتر از یک قرن پس از کشف آنتی‌بیوتیک‌ها، تهدید مقاومت‌های سطح بالا باعث ایجاد بحران در مراقبت‌های بهداشتی شده است. امروزه مقاومت های آنتی بیوتیکی و سویه های باکتریایی مقاوم به چند دارو (Multi-drug resistant (MDR)) یکی از بزرگترین مشکلات سازمان بهداشت جهانی می باشد که متاسفانه هر روزه در حال گسترش می‌باشد (۱). در حال حاضر گزینه های درمانی برای باکتری های با مقاومت آنتی‌بیوتیکی سطح بالا مانند *سودوموناس آئروژینوزا*، *استافیلوکوکوس اورئوس*، *انتروکوکوس فاسیوم*، *کلبسیلا پنمونیه* و *اسینتوباکتر بومانی* به حدی محدود هستند که نیاز فوری به تولید آنتی‌بیوتیک های جدید برای درمان این باکتری‌ها وجود دارد و این در حالی است که سرعت به‌کارگیری آنتی‌بیوتیک‌های جدید اصلاً متناسب با گسترش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی نیست (۲). بحران ایجادشده خواستار توسعه فوری، استانداردسازی و اجرای راهکارهای درمانی جدید در برابر عفونت‌ها مقاوم به دارو است که همین امر باعث شده که بار دیگر فاژدرمانی درکانون توجهات قرار بگیرد. محققین در حال جست و جوی یک راهکار درمانی جایگزین برای آنتی بیوتیک‌ها می باشند و باکتریوفاژها به عنوان یکی از مهم‌ترین جایگزینان آنتی بیوتیک‌ها معرفی شده اند (۳).

باکتریوفاژها (فاژها)، ویروس‌هایی هستند که قادر به عفونت و تکثیر درون میزبان‌های باکتریایی می‌باشند (۴، ۵). اولین مشاهداتی که وجود فاژها از آن ها تعبیر می‌شود به دوران باستان و کتاب مقدس برمی‌گردد درحالی که تحقیقات رسمی در مورد فاژها بیش از یک قرن پیش باکار ارنست هانبری هانکین، نیکولای گامالیا، فردریک ورت و فلیکس دی‌هرل آغاز شد. فاژدرمانی که برای اولین بار تقریباً یک قرن پیش مورداستفاده قرار می‌گرفت، اکنون به علت بحران مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در حال احیا است (۶، ۷). فاژها مانند هر ویروس دیگری، انگل های اجباری هستند و به اجزای سلول برای تولید مثل نیاز دارند. بعد از ورود به سلول باکتری، فاژ کنترل سلول را در دست می‌گیرد و مکانیسم های دفاعی آن را خاموش می‌کند. ژن‌های فاژ بیان می شوند و ژنوم فاژ تکثیر شده و در نهایت ذرات فاژی جدید تولید می‌شوند. در پایان چرخه عفونت لیتیک، ذرات فاژ در فرآیندی که معمولاً شامل لیز سلولی توسط پروتئین های فاژ می شود، از سلول خارج می شوند (۸، ۹). بیش از ۹۵٪ فاژهای تا به امروز کشف شده دارای ژنوم خطی و دو رشته ای DNA (dsDNA) هستند که داخل یک کپسید پروتئین دار دم دار قرار دارند. دیگر گروه های فاژ می توانند کپسیدهای غیر دم دار با ژنوم dsDNA یا کپسیدهای بدون دم با ژنوم DNA تک رشته ای (ssDNA) یا RNA داشته باشند



شکل ۱- چرخه زندگی فاژ و مورفولوژی. (A) چرخه زندگی فاژ. (B) طبقه بندی فاژ بر اساس مورفولوژی و ترکیب ژنوم. یک نوع فاژ نماینده برای هر گروه طبقه بندی در پرانتز قرار دارد (۱۰).

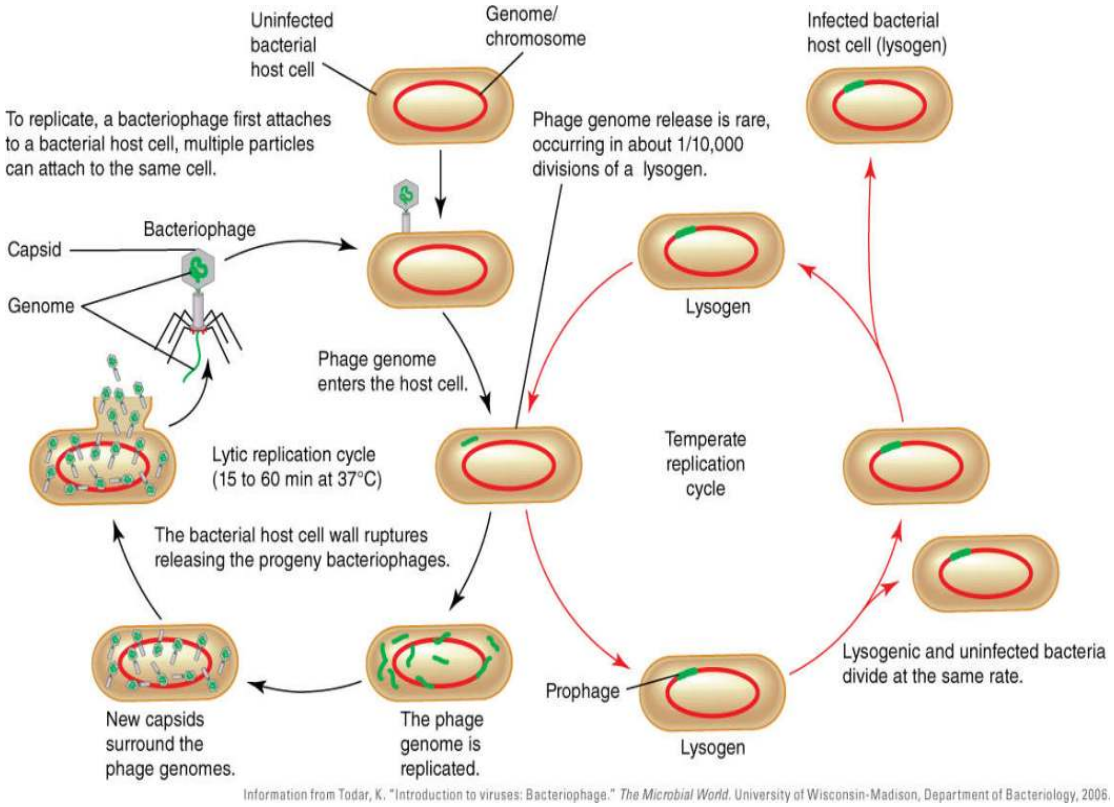
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

(شکل شماره ۱) (۱۱-۹).

فاژها در دو دسته اصلی طبقه بندی می شوند، دسته اول فاژهای ویرولانت یا لیتیک اجباری هستند که سلول میزبان باکتریایی خود را آلوده کرده و به سرعت از بین می برند، درحالی که دسته دوم فاژهای معتدل یا لیزوژنی هستند که می‌توانند به طور پایدار در ژنوم میزبان خود ادغام شوند یا وارد چرخه لیتیک شده و سلول میزبان خود را از بین ببرند. فاژهای معتدل می توانند میزبان خود را از عفونت دوباره توسط فاژهای دیگر محافظت کنند و یا ممکن است فنوتیپ باکتریایی را از طریق بیان ژن‌ها ویروسی تغییر دهند، فرآیندی که به‌عنوان تبدیل لیزوژنک شناخته می‌شود (۱۲).

چرخه تکثیر باکتریوفاژ معتدل به این شکل است که DNA فاژهای معتدل در DNA باکتری میزبان گنجانده می شود که در آن پروفاژ در چرخه تکثیر لیزوژنیک قرار دارد تا زمانی که حادثه‌ای رخ دهد که پروفاژ از DNA میزبان خارج شود و چرخه همانند سازی لیتیک توسط فاژ آغاز می‌شود (شکل شماره ۲). عفونت با فاژهای لیتیک پس از اتصال به گیرنده‌های خاص روی سطح باکتری شروع می‌شود. این گیرنده‌ها بر روی دیواره باکتری‌های گرم مثبت یا گرم منفی و همچنین کپسول‌های پلی ساکارید یا حتی بر سطح زائده هایی مانند پیلی و فلاژل قرار دارند. ارتباط بین فاژ و گیرنده‌های باکتریایی به‌طورمعمول دامنه میزبان‌هایی که فاژها قادر به آلوده کردن است را تعیین می‌کند و لیست گیرنده‌های فاژی که مشخص شده‌اند به‌طور مداوم در حال رشد است. پس از جذب، فاژ محتوای ژنتیکی خود را به درون میزبان وارد می‌کند سپس، ویروس کنترل تکثیر باکتری را به عهده می‌گیرد که باعث ایجاد نسل بعدی فاژ می شود. تکثیر تا زمان فعال شدن و لیز سلول میزبان توسط پروتئین‌های تولید شده به‌وسیله فاژ ادامه خواهد یافت. این اتفاق باعث مرگ



شکل ۲- چرخه تکثیر باکتریوفاژ معتدل. DNA فاژهای معتدل در DNA باکتری میزبان گنجانده می‌شود که در آن پروفاژ در چرخه تکثیر لیزوژنیک قرار دارد (سمت راست تصویر) تا زمانی که حادثه‌ای رخ دهد که پروفاژ از DNA میزبان خارج شود و چرخه همانندسازی لیتیک توسط فاژ آغاز می‌شود (سمت چپ تصویر) (۱۵).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

باکتری و آزاد شدن فاژهای تازه تولیدشده می‌شود. پس‌ازآن، فاژهای جدید چرخه عفونت تازه‌ای را شروع خواهند کرد (۱۲، ۱۳).

اکثر فاژهای لیتیک آلوده‌کننده پاتوژن‌های انسانی متعلق به راسته‌های کائودوویرالس (Caudovirales) و میکروویرالس (Microviridae) هستند که دارای ژنوم DNA دو یا تک‌رشته‌ای می‌باشند (۱۵). سپس، ویروس کنترل تکثیر باکتری را به عهده می‌گیرد که باعث ایجاد نسل بعدی فاژ می شود. تکثیر تا زمان فعال شدن و لیز سلول میزبان توسط پروتئین‌های تولیدشده به‌وسیله فاژ ادامه خواهد یافت. این اتفاق باعث مرگ باکتری و آزاد شدن فاژهای تازه تولید شده می شود. پس‌ازآن، فاژهای جدید چرخه عفونت تازه‌ای را شروع خواهند کرد. زمان لیز یا مدت‌زمان نهفته، مقدار زمانی است که یک فاژ برای تکمیل چرخه‌ی زندگی خود در داخل سلولی صرف می‌کند (۳).

اصلی‌ترین مزایای استفاده از فاژها که آن‌ها را به‌عنوان یک جایگزین مناسب برای آنتی‌بیوتیک ها معرفی می‌کند را می‌توان در قالب موارد زیر بیان کرد. عوامل کشنده باکتری (Bactericidal)، سمیت ذاتی پایین، حداقل اختلال در فلور نرمال بدن، امکان استفاده فاژ به شکل کوکتل، هزینه نسبتاً کم، عدم مقاومت متقاطع (Cross-resistance) با آنتی‌بیوتیک ها را می توان نام برد. به عنوان مثال، فاژها با استفاده از مکانیسم‌هایی که با آنتی‌بیوتیک ها متفاوت است باکتری ها را آلوده و سپس نابود می‌کنند. بنابراین، مکانیسم‌های خاص مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها تأثیری در ایجاد مقاومت به فاژها ندارند و به همین دلیل فاژها می‌توانند برای درمان عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها (همانند *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به چند دارو) به کار گرفته شوند (۱۶، ۱۷). همچنین تولید فاژها عمدتاً شامل ترکیبی از رشد میزبان و تصفیه کردن فاژ پس‌ازآن است. درحالی‌که هزینه رشد میزبان بسته به نوع باکتری متفاوت است، به نظر می‌رسد هزینه تصفیه سازی فاژ با پیشرفت فناوری روبه کاهش است (۱۸). به‌طورکلی، هزینه‌های تولید فاژ در هر واحد، با هزینه‌ها تولید دارویی قابل قیاس نیست. چراکه هزینه های کشف، جدا سازی و تعیین خصوصیات فاژها نسبتاً کم است (۱۹).

فاژ درمانی شامل محدودیت هایی می‌با شد، از جمله: باکتری‌ها می‌توانند به فاژها مقاوم شوند، امکان انتقال افقی ژن‌ها توسط فاژ، امکان برداشت عناصر ژنتیکی به‌وسیله انتقال افقی ژن‌ها توسط فاژ، طیف میزبان محدود، ناتوانی در آلوده ساختن عوامل بیماری‌زای درون سلولی، آزاد شدن غلظت بالای فاژ در اکوسیستم، محدودیت استفاده از فاژ در مقابله با بیوفیلم. البته که امروزه راه هایی برای رفع محدودیت استفاده از فاژ ها در حال طراحی و اجرا می باشد. به عنوان مثال در رابطه با طیف میزبان محدود فاژ ها، انتخاب یک فاژ منفرد که بتواند انواع مختلف پلیمرهای خارج سلولی از بین ببرد و استفاده از آن در کوکتل‌های فاژی می‌تواند راه‌حل مناسبی در مقابله با بیوفیلم‌های چند میکروبی در نظر گرفته شود (۲۰، ۲۱).

یکی از مشکلاتی که در درمان‌های فاژی با آن روبه‌رو می‌شویم تغییر و جهش در گیرنده های فاژ موردنظر می باشد. لذا یک استراتژی امیدوارکننده جهت جلوگیری از ایجاد مقاومت نسبت به فاژها تولید کوکتل متشکل از چندین فاژ است که هرکدام به گیرنده متفاوتی در سلول متصل می‌شوند. بنابراین، اگر یک گیرنده جهش یابد فاژ دیگری با گیرنده‌ی متفاوت وجود دارد. هرچه فاژهای بیشتری در کوکتل وجود داشته باشد احتمال مقاومت در برابر همه آن‌ها کاهش می‌یابد. همچنین استفاده از کوکتل فاژی طیف فعالیت را گسترده کرده و باعث می شود سویه های مختلف باکتریایی مورد هدف قرار گیرند (۲۲، ۲۳).

استفاده از فاژهای معتدل یا لیزوژنیک برای فاژدرمانی به‌طورمعمول توصیه نمی‌شود، به‌این علت که نه تنها ظرفیت کشتن آن ها به علت همواینمی باکتری (مصونیت باکتری به عفونت توسط همان فاژ که در حالت پروفاژی صورت می‌گیرد) مختل می‌شود، بلکه عواقب مضر ناشی از تبدیل لیزوژنیک مورد انتظار خواهد بود. با تبدیل لیزوژنیک، باکتری ها غالباً می‌توانند با کسب صفات بیماری‌زا مانند سموم تولید شونده توسط فاژ یا حتی کسب مقاومت‌های گسترده‌ی آنتی‌بیوتیکی،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

قادر به افزایش قدرت بیماری‌زایی خود هستند که این موضوع استفاده از فاژهای معتدل را با محدودیت مواجه می‌کند. همچنین ژنوم فاژهای لیتیک می‌تواند حاوی بیش از ۵۰ درصد ژن‌های فرضی بدون هیچ عملکرد شناخته‌شده‌ای باشند یا پروتئین‌های به عملکردهای مختلف را تولید کنند که می‌توانند فیزیولوژی باکتری را به روش‌هایی که کاملاً شناخته شده نیست، تغییر دهند (۲۴، ۲۵).

از جمله پیشرفت های اخیر در این زمینه می‌توان به اهمیت استفاده از فاژهای تغییریافته با مهندسی ژنتیک اشاره کرد. پیشرفت‌های اخیر در زمینه بیوتکنولوژی و زیست شناسی مصنوعی باعث شده که امروزه قادر به تولید نسل جدیدی از فاژهای طراحی شده برای اهداف خاص باشیم. یک محصول فاژی که بر اساس شناسایی عوامل بیماری‌زا موجود در بیوفیلم طراحی‌شده باشد، یکی از استراتژی‌ها موجود در فاژدرمانی هست. این واقعیت باید در نظر گرفته شود که شانس به دست آوردن یک فاژ خاص باقابلیت لیتیک بالا و ترجیحاً باقابلیت بیان یک آنزیم تخریب‌کننده پلیمرهای خارج سلولی به شکل طبیعی، احتمالاً کم است (۲۶). اما فاژهای مهندسی‌شده با استفاده‌ی از تکنیک‌های ژنتیکی هنوز هم می‌توانند نقش مهمی در این روند داشته باشند. در این راستا، فاژها را می‌توان دست‌کاری کرد تا دامنه میزبان خود را تغییر دهند و تولید دپلیمرازهایی با اهداف مشخص به آنان القا شود. به‌عنوان‌مثال، فاژ T7 تغییریافته‌ای که آنزیم اندوسیالیداز K1-5 را تولید می‌کند، قادر به ایجاد عفونت در یک‌سویه *اشریشیاکلی* که کپسول پلی‌ساکارید K1 را تولید می‌کند، هست. این در حالی است که این سویه به‌طورمعمول در برابر عفونت فاژ T7 مقاوم است (۲۷).

بنابراین، در مطالعه‌ی حاضر ما به بحث و بررسی ارتباط فاژها و باکتری‌ها و همچنین استفاده های بالقوه درمانی آن‌ها پرداخته ایم. این مطالعه با بررسی ظرفیت ها و توان فاژ ها در درمان عفونت های مهمی مثل عفونت زخم، عفونت های ادراری و سیستیک فیبروزیس به استفاده از فاژها در بالین می پردازد تا با مشخص شدن نقاط قوت و ضعف فاژدرمانی به استفاده‌ی هرچه بیشتر فاژها در مهار عفونت های باکتریایی کمک کرده باشیم.

مکانیسم عملکرد فاژی

فاژها از یکسری پروتئین‌هایی نظیر آمورین‌ها جهت لیز باکتری استفاده می‌کنند که سنتز پپتیدوگلیکان را مهار می‌کنند. همچنین، پروتئین‌هایی نظیر آمورین‌ها را جهت لیز باکتری استفاده می‌کنند که سنتز پپتیدوگلیکان را مهار می‌کنند. یکی دیگر از سیستم‌های مورداستفاده فاژها، سیستم هولین-لایزین (Holin–lysin) است (۲۸-۳۰). هولین ها باعث ایجاد منافذ بزرگی در غشای سیتوپلاسمی می شوند که کانال‌هایی را جهت آزاد سازی اندولایزین‌ها به دیواره سلولی فراهم کرده و منجر به تجزیه سریع پیوندهای بین شبکه‌ای پپتیدوگلیکان شده و درنتیجه بر یکپارچگی فیزیکی دیواره سلول باکتری تأثیر می‌گذارند (۳۱، ۳۲).

اندولایزین‌ها پس از ورود، دیواره‌ی سلولی را تخریب کرده و منجر به هیدرولیز پپتیدوگلیکان می‌شوند. اندولایزین ها از فعالیت های اندوپپتیداز، آمیداز، گلیگوزیداز و یا ترانس گلیکوزیلاز لایتیک جهت کشتن سلول های باکتریایی از طریق تخریب مورین تقلید می‌کنند و انتشار ویروس‌های نسل جدید را در پایان چرخه‌ی تکثیر افزایش می‌دهند (۳۳، ۳۴). شواهد نشان می‌دهند که برخی از فاژها توانایی انتشار اندولایزین‌های خود را در محیط خارج سیتوپلاسمیک سلول‌های میزبان از طریق درگیر شدن در فرآیندهای ترشحی سلول های میزبان، به‌ویژه مسیر ترشحی عمومی (سیستم Sec)، قبل از تکمیل چرخه تولیدمثل ویروسی دارند (۳۵). بااین‌حال، باید توجه داشت که این آنزیم‌ها در طی رشد فاژ به دیواره سلول منتقل می‌شوند، اما لیز سلول میزبان تا پایان چرخه لیتیک رخ نمی‌دهد. درواقع، لیز سلول میزبان هنگامی اتفاق می‌افتد که هولین‌ها، به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم، مکانیسم‌هایی را که فعالیت اندولایزین‌های ترشح‌شده را مهار می‌کنند از بین می‌برند. در برخی از فاژها، هولین ها می‌توانند فعالیت اتولیتیک میزبان را با عملکرد دپلاریزاسیون غشای خود تحریک کنند و باعث آزادسازی نسل جدید

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

ویریون‌ها شوند (۳۶، ۳۷).

مطالعات انجام شده بیش از یک دهه نشان داده‌اند که ترکیب فاژ های آلوده‌کننده‌ی باکتری در ترکیب با دوزهای مشخصی از آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به افزایش قدرت بیماری‌زایی فاژها می‌گردد و شانس نابودی پاتوژن باکتریایی را افزایش می‌دهد. این پدیده در ابتدا توسط کوما و همکارانش تحت عنوان هم‌افزایی فاژ-آنتی بیوتیک(Phage-antibiotic synergy (PAS)) نام‌گذاری شد که می‌تواند همراه با افزایش اندازه پلاک فاژی مشاهده شود (۳۸). پس از مطرح شدن این پدیده، کیم و همکارانش برای اولین بار این مکانیسم را به فرآیندی به‌عنوان تأخیر در لیز نسبت دادند. آن‌ها بر اساس مشاهدات خود از انواع ترکیبات باکتری- فاژ-آنتی بیوتیک نتیجه گرفتند که مواد استرس‌زا مانند آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است باعث طولانی شدن و کشیدگی سلول‌های باکتریایی شوند (۳۹). متعاقباً، افزایش سطح غشایی تحت تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به کاهش غلظت هولین در غشاء باکتری می‌گردد (هولین‌ها پروتئین‌های تولیدشده توسط باکتریوفاژ هستند که منجر به تشکیل منفذ در غشاء و دسترسی اندولایزین‌ها به پپتیدوگلیکان می‌گردند). بنابراین، این امر باعث تأخیر در لیز سلول‌های باکتریایی و درنتیجه افزایش تعداد فاژهای داخل آن‌ها می‌شود (۴۰). اخیراً مطالعه‌ای به‌منظور بررسی اینکه آیا نحوه و ترتیب استفاده از فاژ و آنتی‌بیوتیک در اثربخشی آن‌ها مهم و تأثیرگذار است یا نه انجام‌شده است. دریکی از این مطالعات از ۵ آنتی‌بیوتیک مختلف و یک فاژ علیه *استافیلوکوکوس اورئوس* تولیدکننده‌ی بیوفیلم استفاده کردند. فاژ و آنتی‌بیوتیک‌ها به روش‌های مختلف ازجمله: فاژ به‌تنهایی، آنتی‌بیوتیک به‌تنهایی، هر دو به‌طور هم‌زمان، آنتی‌بیوتیک به دنبال فاژ و فاژ به دنبال آنتی‌بیوتیک اعمال شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که آلوده شدن سلول‌های بیوفیلم به فاژ قبل از درمان با آنتی‌بیوتیک باعث کاهش حداکثر اندازه بیوفیلم می‌شود (۴۱).

بیوفیلم

به دلیل عدم نفوذ آنتی‌بیوتیک‌ها به ماتریکس پیچیده پلی‌ساکاریدی بیوفیلم یا گلیکوکالیکس، بیوفیلم تقریباً ۱۰ تا ۱۰۰۰ برابر مقاومت بیشتری به آنتی‌بیوتیک‌ها نسبت به سلول‌های پلانکتونی دارد (۴۲، ۴۳). به نظر می‌رسد که ایجاد فنوتیپ بیوفیلم ممکن است یک استراتژی برای فرار از عفونت فاژ توسط باکتری‌ها باشد (۴۴). ماتریکس مواد پلیمریک خارج سلولی (Extracellular polymeric substances (EPS)) که توسط آن باکتری در یک بیوفیلم محافظت می‌شود، ایجاد یک چالش بالقوه برای فاژها هست زیرا که فاژها باید به EPS نفوذ کنند تا به گیرنده‌های میزبان خود برسند و متصل شوند (۴۵).

لازم به ذکر است که فاژها در بیوفیلم پخش می‌شوند و آنزیم های متنوعی را تولید می‌کنند که با ایجاد گسستگی در ماتریکس بیوفیلم، تخریب EPS و افزایش حساسیت به آنتی‌بیوتیک در بیوفیلم را باعث می شوند. آغشته سازی سطح یک دستگاه پزشکی با محلول فاژ، استراتژی است که توسط *کرتین* و *دونلان* برای کنترل بیوفیلم‌های عفونی متصل به دستگاه‌های پزشکی پیشنهادشده است. این محققان گزارش کرده‌اند که استفاده از فاژهای اختصاصی استافیلوکوکوس‌های کوآگولاز منفی در پوشش هیدروژل کاتتر می‌تواند تشکیل بیوفیلم را به میزان قابل توجهی در *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* (میزبان فاژ) کاهش دهد (۴۶). باکتریوفاژها از طریق القای مرگ سلولی و تأمین آنزیم هایی که می‌توانند به تجزیه ماتریکس بیوفیلم کمک کنند، نقش مهمی در تجزیه بیوفیلم و به‌ویژه پراکندگی فاژها ایفا می‌کنند. به‌عنوان‌مثال فاژ های D1P12 و CP4-57 نقش مهمی در مرگ و پراکندگی سلول‌های موجود در بیوفیلم *اشریشیاکلی* دارند (۴۷).

علاوه بر این، فاژهای دارای آنزیم می‌توانند باعث مرگ و پراکندگی سلول های بیوفیلم از راه‌های دیگری نیز شوند. در بیوفیلم باکتری *ترپونما دنتی‌کولا* افزایش در بیان ژن‌ها، همسان با یک سیستم توکسین-آنتی‌توکسین مرتبط با انحلال بیوفیلم و انتشار سلول‌های آن هست. در مورد باکتری *اشریشیاکلی*،

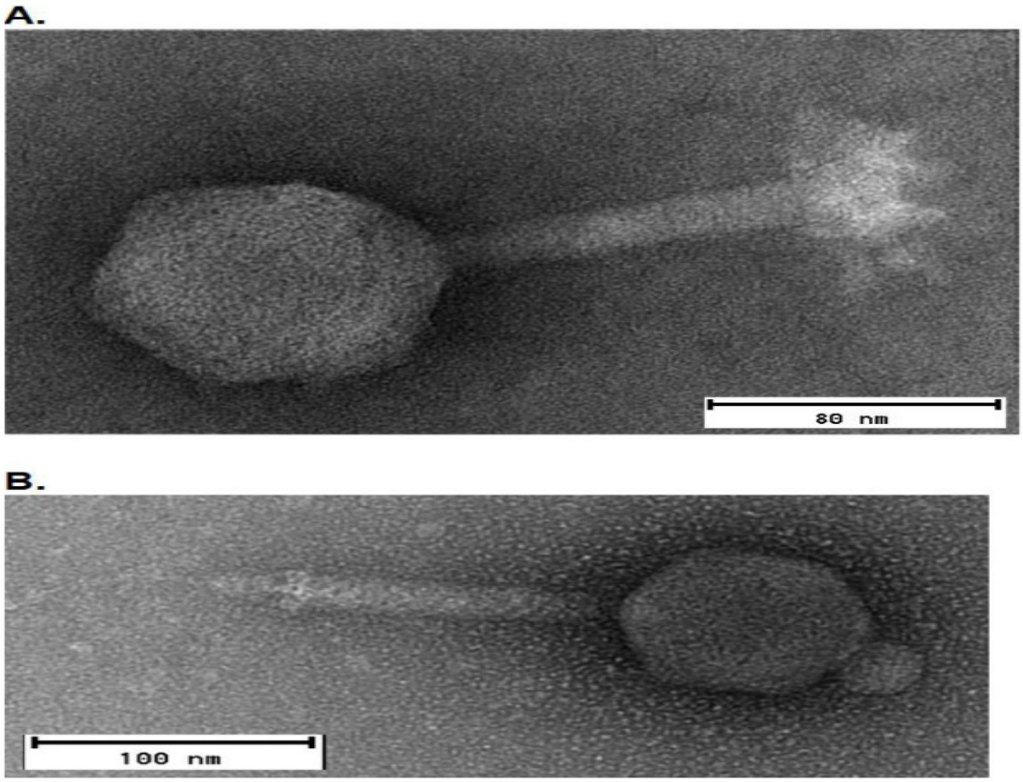
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

القای ژن‌های دارای هم سانی با برخی ژن‌های سیستم توکسین- آنتی‌توکسین مرتبط با ایجاد لایزیز در فاژ است که همچنین منجر به پراکندگی و مرگ سلول‌های بیوفیلم می‌گردد (۴۸). پروتئین‌های تولید شده از فاژ نیز می‌توانند مواد ضد میکروبی مفیدی باشند، زیرا باهدف قرار دادن دیواره سلولی باکتری‌ها باعث شکسته شدن دیواره و درنهایت منجر به مرگ سلول های باکتریایی می‌شوند (۴۹). در ضمن، فاژها می‌توانند ارتباطات باکتری‌ها را مهار کنند و با اختلال مستقیم در آن منجر به کنترل بیوفیلم شوند. تداخل در کوآروم سنسینگ که کوآروم کوئنچینگ نیز نامیده می شود از طریق آنزیم هایی که باعث تخریب ان- آسیل- ال- هموسرین لاکتون می‌شوند، صورت می‌پذیرد که مشخص‌شده است تشکیل بیوفیلم را تعدیل می‌کند (۵۰). از دیگر موارد می‌توان به استفاده‌ی ترکیبی فاژ با آنتی‌بیوتیک‌ها یا ترکیبات ضد میکروبی دیگری همچون ناونوپارتیکل‌ها و مواد طبیعی با خاصیت ضد باکتریایی، از بین بردن مکانیکی بیوفیلم و استفاده‌ی از فاژهای مهندسی‌شده اشاره کرد (۵۱).

فاژهای مهندسی‌شده با استفاده از تکنیک‌های ژنتیکی هنوز هم می‌توانند نقش مهمی در این رو ند داشته باشند. در این راستا، فاژها را می‌توان دست‌کاری کرد تا دامنه میزبان خود را تغییر دهند و تولید دپلیمرازهایی با اهداف مشخص به آنان القا شود. به‌عنوان‌مثال، فاژ T7 تغییریافته‌ای که آنزیم اندوسیالیداز K1-5 را تولید می‌کند، قادر به ایجاد عفونت در یک‌سویه *اشریشیاکلی* که کپسول پلی‌ساکارید K1 را تولید می‌کند، می‌باشد. این در حالی است که این سویه به‌طورمعمول در برابر عفونت فاژ T7 مقاوم است (۲۷).

تحقیقات اخیر نشان داده است که کوکتل فاژی ضد *پروتئوس میرابیلیس* اثرات ضد بیوفیلمی دارد و می‌تواند درمان خوبی برای مبارزه با عفونت‌های دستگاه ادراری مرتبط با کاتتر به دلیل مقاومت آنتی‌بیوتیکی بالا در آن باشد (۵۲). در یک مطالعه پیشگیری از تشکیل بیوفیلم *سودوموناس آئروژینوزا* بر روی کاتترهای هیدروژل شده



شکل ۳- تصویر میکروسکوپ الکترونی از یک باکتریوفاژ که برای درمان عفونت زخم در باکتری *استیتوباکتر بومانی* مورداستفاده قرارگرفته است (۶۷).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

که از قبل تحت درمان با فاژ قرارگرفته بودند موردبررسی قرار گرفت. یک کوکتل متشکل از ۵ فاژ پس از ارزیابی کارایی آن، علیه بیوفیلم مقاوم در برابر فاژ که از درمان با تک فاژ ایجادشده بود، استفاده شد. پیش‌درمان کاتترها با کوکتل فاژی، کاهش ۳ برابری در تعداد سلول‌های بیوفیلم پس از ۴۸ ساعت در مقایسه با کاتترهای درمان‌نشده را نشان داد (۵۳).

درمجموع، در سال‌های اخیر فاژدرمانی گزینه جذابی برای پیشگیری و کنترل عفونت‌های مربوط به بیوفیلم بوده است (شکل شماره ۳). ظاهراً به دلیل نزدیکی سلول‌ها، عفونت فاژ در بیوفیلم به نظر بسیار کارآمد است با این حال، با نگاهی دقیق‌تر مشخص می‌گردد که فنوتیپ بیوفیلم حتی امکان دارد از سلول‌های باکتریایی در برابر عفونت‌های فاژی محافظت کند. ماتریکس خارج سلولی متراکم بیوفیلم، حالت متابولیکی کم سلول‌های بیوفیلم (به‌خصوص سلول‌های باکتریایی موجود در لایه‌های عمقی) و تکثیر سریع سلول‌های مقاوم در برابر فاژ، برخی از ویژگی‌هایی است که باعث ایجاد مشکل در فعل‌وانفعالات بیوفیلم/ فاژ می‌گردد. درنتیجه، کنترل جمعیت بیوفیلم به‌طور کارآمد فقط با یک فاژ دشوار است و درمان‌های ترکیبی و یا استفاده‌ی از کوکتل‌های فاژی برای غلبه بر موانع پیشنهاد می‌شود. همچنین، ایجاد عفونت با فاژهایی که مهندسی ژنتیک شده‌اند، با عملکردهای جدید می‌توانند کنترل بیوفیلم را در سطح بهتری انجام دهند. در ضمن، برای درک چگونگی واکنش سلول‌های باکتریایی داخل اجتماع بیوفیلمی به رویکردهای مختلف درمانی ترجیحاً باید ابتدا تعاملات باکتریوفاژ در سطح تک‌سلولی بیشتر موردتحقیق و بررسی قرار بگیرد و بعد نتایج حاصل از این مطالعات برای نابودی هرچه بیشتر بیوفیلم به کار گرفته شود (۵۱).

اثربخشی فاژ درمانی در مطالعات انسانی و حیوانی

عفونت‌های دستگاه گوارش

طی دو دهه گذشته، تعداد کمی آزمایش بالینی با استفاده از فاژدرمانی در بیماری‌های گوارشی منتشرشده است. لازم به ذکر است که هدف از این مطالعات کنترل بیماری‌های عفونی ایجادشده در دستگاه گوارش با استفاده از فاژها بوده است (جدول ۱).

در بررسی‌های مرکز تحقیقات Nestlé (Nestlé Research Center)، در چندین مطالعه فاژهایی که اسهال عفونی ناشی از *شریشیاکلی* را هدف قرار می‌دادند موردبررسی قرار گرفتند. هارالد بروسو (Harald Brüssow) و همکارانش در ابتدا فاژهای اختصاصی *شریشیاکلی* را از مدفوع کودکان بنگلادشی بستری در بیمارستان که مبتلابه اسهال شدید بودند جدا کردند. آن‌ها پس از تجزیه‌وتحلیل ژنوم فاژ و بررسی‌های حیوانی، آزمایش را بر روی ۱۵ داوطلب انسانی ادامه دادند (۶۱-۵۹). در همین راستا، ۳ رژیم‌درمانی با دوزهای متفاوت فاژ برای بیماران در نظر گرفته شد. نتایج نشان داد که تعداد *شریشیاکلی* مدفوع پس از استفاده از فاژ کاهش چشمگیری نداشته است. اگرچه نتایج این آزمایش ممکن است مربوط به عدم اختصاصیت فاژ T4 به *شریشیاکلی* موجود در برخی از داوطلبان یا به دلیل دوز پایین فاژ باشد. درنتیجه جهت بررسی‌های دقیق‌تر نیاز به فاژهای اختصاصی و تعیین دوزهای مؤثر هست.

مطالعه‌ی مشابه دیگری توسط همین گروه جهت بررسی ایمنی کوکتل فاژ حاوی ۹ ایزوله مستقل از فاژ T4/*شریشیاکلی* انجام شد. آن‌ها پس از غربالگری ژن‌های نامطلوب، مانند ژن‌های مربوط به مقاومت آنتی‌بیوتیکی یا ژن‌های مربوط به فاکتورهای بیماری‌زایی باکتری، ۹ فاژ با فعالیت لیتیک بالا را در برابر سروتیپ‌های بیماری‌زای *شریشیاکلی* مرتبط با اسهال کودکان انتخاب کردند. دوزهای مختلف از فاژ کوکتل در چند گروه موردبررسی قرار گرفت و کوکتل فاژ بدون هیچ علائم مرتبط با فاژ، اختلالات و ناهنجاری‌های آزمایشگاهی یا تغییرات میکروبیوتای مدفوع به‌عنوان یک محصول ایمن گزارش شد. ولی اثر کوکتل فاژ قابل ارزیابی نبود، زیرا که داوطلبان سالم هیچ کلنی *شریشیاکلی* در نمونه مدفوع خود نداشته‌اند. در این مطالعه نیز اثبات شد که تشخیص فاژهای اعمال‌شده به میزان دوز مصرفی فاژها وابسته است

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

جدول ۱- مطالعات بالینی انجام‌شده جهت مهار عفونت‌های دستگاه گوارش با استفاده از باکتریوفاژها (از سال ۲۰۰۰ به بعد)

نویسنده و سال انتشار و منبع	توضیحات	نتیجه مطالعه
بروتین (۲۰۰۵) (۵۵)	از فاژ T4 باکتری اشرشیا کلی استفاده شد	فاژ عوارض جانبی نداشت ولی تعداد باکتری های اشرشیا کلی مدفوعی نیز کاهش پیدا نکرد
سارکر (۲۰۱۲) (۵۶)	از کوکتل فاژی اشرشیا کلی استفاده شد	کوکتل فاژی بی خطر بود و عوارض جانبی گزارش نشد
مک کالین ۲۰۱۳ (۵۷)	بر روی ۵ فرد بالغ و ۱۰ کودک انجام شد و از Microgen ColiProteus در این مطالعه استفاده شد.	منجر به افزایش آسپارتات امینو ترنسفراز در کودکان شد.
سارکر ۲۰۱۶ (۵۸)	برر روی بیماران مبتلا به اسهال از T4-like phage cocktail و Microgen ColiProteus استفاده شد.	عملکردی مشاهده نشد و تنها ۵۰ درصد از اشرشیا کلی ها به فاژ حساس بودند.
گرینیدین ۲۰۱۸ (۵۹)	بر روی افراد بالغ مبتلا به اختلالات دستگاه گوارش از PreforPro (Deerland Enzymes) استفاده شد.	عملکرد مناسبی نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. فاژ ایمن بود و عوارض جانبی نداشت.

به‌طوری‌که در شرایط استفاده از دوز بالا در ۶۴٪ از مدفوع بیماران میزان بالای فاژ جداسازی شد اما در مقابل در افرادی که تیتر پایین فاژ استفاده شد و گروه کنترل میزان تشخیص بسیار پایین‌تر بود. درواقع این احتمال را باید در نظر گرفت که میزان تشخیص پایین ممکن است با کاهش بقاء فاژ در شرایط اسیدی معده در ارتباط باشد.

عفونت‌های ادراری

در مطالعه‌ی انجام شده در سال ۲۰۰۶ مشاهده شد که تلقیح هم‌زمان فاژ جداشده از کود گاوی و پاتوژن در موش عفونی با *شریشیاکلی* O157:H7 قادر به کاهش عفونت در موش پس از ۴۸ ساعت بوده است (۶۲). یک سال بعد، نتایج مشابهی برای ۲۰ سویه استافیلوکوکوس اورئوس، ازجمله سویه‌های مقاوم به متیسیلین، با استفاده از یک روش مشابه مشاهده شد (۶۳).

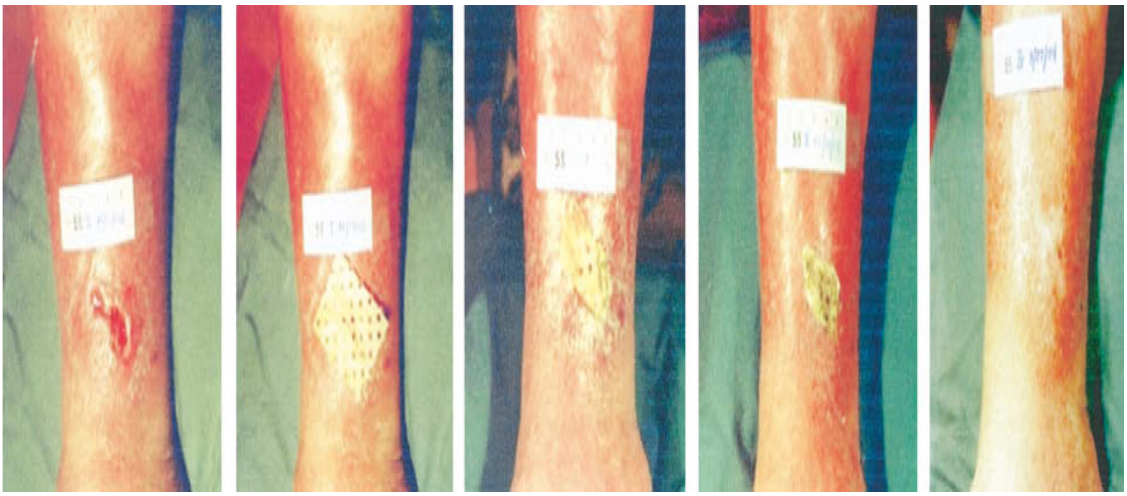
در همین راستا، نتایج مطالعه‌ای در شرایط In vitro نشان داد که استفاده از کوکتل فاژی حاوی فاژهای SP21 و SP22 ظهور سویه‌های مقاوم *شریشیاکلی* را تا ۳۰ ساعت به تأخیر انداخته است (۶۴). محدودیت دیگر استفاده از مونوفاژ درمانی، وجود طیف محدود میزبان است. استفاده از کوکتل فاژ طیف فعالیت را گسترده کرده و باعث می‌شود سویه‌های مختلف باکتریایی مسئول عفونت ادراری مورد هدف فاژ قرار گیرند. اخیراً در مطالعه‌ای استفاده از کوکتل فاژ حاوی ۶ فاژ جمع‌آوری‌شده از طبیعت در درمان موش‌های آلوده به *سودوموناس آئروژینوزا* موفقیت‌آمیز بوده است. نتایج نشان داد که کوکتل فاژ بسیار اثر درمانی مناسب‌تری نسبت به مونوفاژ داشته و همچنین قدرت بالایی در از بین بردن بیوفیلم نشان داده است (۶۵). . اگرچه فاژها به‌عنوان کاندیداهای مناسبی جهت درمان عفونت‌های ادراری مرتبط با کاتتر پیشنهادشده‌اند، اما این نگرانی وجود دارد که آیا آن‌ها قادر به تحمل شرایط داخل بدن و مایع سالین هستند یا اینکه در اثر عدم تحمل این عوامل حذف می‌گردند.

عفونت زخم

مطالعات چاپ شده در سال‌های گذشته نتایج امیدوار کننده ای را برای استفاده از فاژها در درمان عفونت زخم گزارش کرده‌اند (شکل شماره ۳ و ۴) (۶۶، ۶۷).در مطالعه‌ای نتایج نشان داد که استفاده از فاژها می‌تواند عفونت زخم سوختگی ایجادشده توسط سویه *سودوموناس آئروژینوزا* PAO1 را مهار کند. یک کوکتل فاژی متشکل از ۳ فاژ به‌صورت داخل صفاقی، داخل

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]



شکل ۴- استفاده از باکتریوفاژها در درمان عفونت‌های شدید و مقاوم به درمان زخم (۶۸).

عضلانی و به‌طور زیر جلدی در موش‌های سوئیسی وبستر (Swiss webster mice) در هر دو گروه یعنی گروه با زخم سوختگی آلوده به باکتری و گروه کنترل تجویز شد. نتایج مشخص کرد که تزریق فاژ به صورت داخل عضلانی و زیر جلدی می‌تواند میزان مرگ‌ومیر در موش‌ها را به ترتیب ۲۲ و ۱۶ درصد کاهش دهد، درحالی‌که تجویز داخل صفاقی فاژها میزان مرگ‌ومیر را ۸۲ در صد کاهش داد. در همین راستا، فارماکوکینتیک (Pharmacokinetics) انتقال فاژ نشان داد که وقتی فاژها به‌صورت داخل صفاقی تجویز می‌شوند دوز بالاتری از فاژ وارد بافت هدف می‌شود و همچنین فاژها سریع‌تر به محل‌های هدف خود می‌رسند. علاوه بر این، استفاده از فاژها به‌تنهایی هیچ اثر مخربی روی موش‌های آسیب‌دیده نداشت که احتمال استفاده از فاژها در مطالعات کار آزمایی بالینی را افزایش می‌دهد (۶۸). در مطالعه‌ای دیگر، پس‌ازآنکه زخم‌های زیرپوستی روی موش‌ها ایجاد شد،کاتترهای دارای بیوفیلم روی زخم‌ها قرار داده شد. کوکتل فاژی روزانه به مدت ۱۰ روز برای درمان استفاده شد. نتایج نشان داد که در موش‌های تحت درمان با فاژ تعداد باکتری‌ها به‌طور قابل‌توجهی در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافتند. در ضمن، افزایش قابل‌توجهی در تعداد فاژ نیز وجود داشت که نشان‌دهنده‌ی توانایی فاژها در از بین بردن بیوفیلم *سودوموناس آئروژینوزا* MDR ایجادشده در زخم بود (۶۹).

در یک مطالعه از فاژ برای مهار تخریب پیوندهای پوست توسط سویه ۳۷۱۹ *سودوموناس آئروژینوزا* در خوکچه‌هندی استفاده شد. نتایج نشان داد که فاژ می‌تواند از تخریب پوست پیوندی جلوگیری کند درحالی‌که در گروه کنترل که فاژی دریافت نکرده بود، باکتری سبب رد پیوند شد. همچنین پیشنهاد شد که از فاژها می‌توان به‌عنوان پروفیلاکسی استفاده کرد، زیرا درمان‌های موجود با پیوند تداخل ایجاد می‌کنند و مصرف آنتی‌بیوتیک‌های موضعی ممکن است بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی را افزایش دهد. به نظر می‌رسد که از فاژها می‌توان در بیمارانی که زخم سوختگی آن‌ها با *سودوموناس آئروژینوزا* کلونیزه شده است، قبل از پیوند پوست استفاده کرد هرچند که اثبات این موضوع نیازمند مطالعات گسترده‌تری هست (۷۰). در یک مطالعه آزمایشی، کوکتلی از فاژها (PP1131) برای درمان زخم‌های سوختگی آلوده توسط *سودوموناس آئروژینوزا* مورداستفاده قرار گرفت. نتایج نشان داد که استفاده موضعی از فاژ، تعداد باکتری‌های موجود در زخم را در نیمی از شرکت‌کنندگان در پایان درمان کاهش می‌دهد. علت استفاده موضعی از فاژها در این مطالعه به حداقل رساندن عوارض جانبی سیستماتیک بقایای اندوتوکسین بود که می‌تواند خطر عوارض جانبی را افزایش دهد (۷۱). در مطالعه‌ای دیگر از یک فاژ

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

لیتیک اختصاصی استنتوباکتر بومانی برای درمان زخم عفونی ناشی از استنتوباکتر بومانی MDR در موش استفاده شد. در این مطالعه پس از ایجاد زخم و عفونی کردن آن، فاژ با تزریق زیر جلدی یا استفاده مستقیم در زخم تلقیح شدند. نتایج نشان داد که استفاده موضعی از فاژ برای درمان عفونت زخم توسط استنتوباکتر بومانی MDR می‌تواند باعث بهبود زخم و کاهش عفونت شود. همچنین لازم به ذکر است که باکتریوفاژها باعث زنده ماندن موش‌های دارای باکتریمی تا هفت روز شدند و میزان باکتری در اندام‌های حیوان را نیز کاهش دادند (۷۲). همچنین در مطالعه‌ای دیگر برای درمان عفونت زخم ناشی از *استنتوباکتر بومانی* MDR در رت‌های با دیابت کنترل نشده از فاژ استفاده شد. نتایج این مطالعه نشان‌دهنده کاهش قابل‌توجه عفونت و مدت‌زمان تشکیل سلول‌های اپیتلیال و انقباض زودرس زخم در رت‌های تحت درمان با اسپری موضعی حاوی فاژ استنتوباکتر در مقایسه با گروه درمان‌نشده یا تحت درمان با کلیستین بود. از طرف دیگر، در این مطالعه هیچ عارضه جانبی در رت پس از درمان با فاژ گزارش نشد (۷۳).

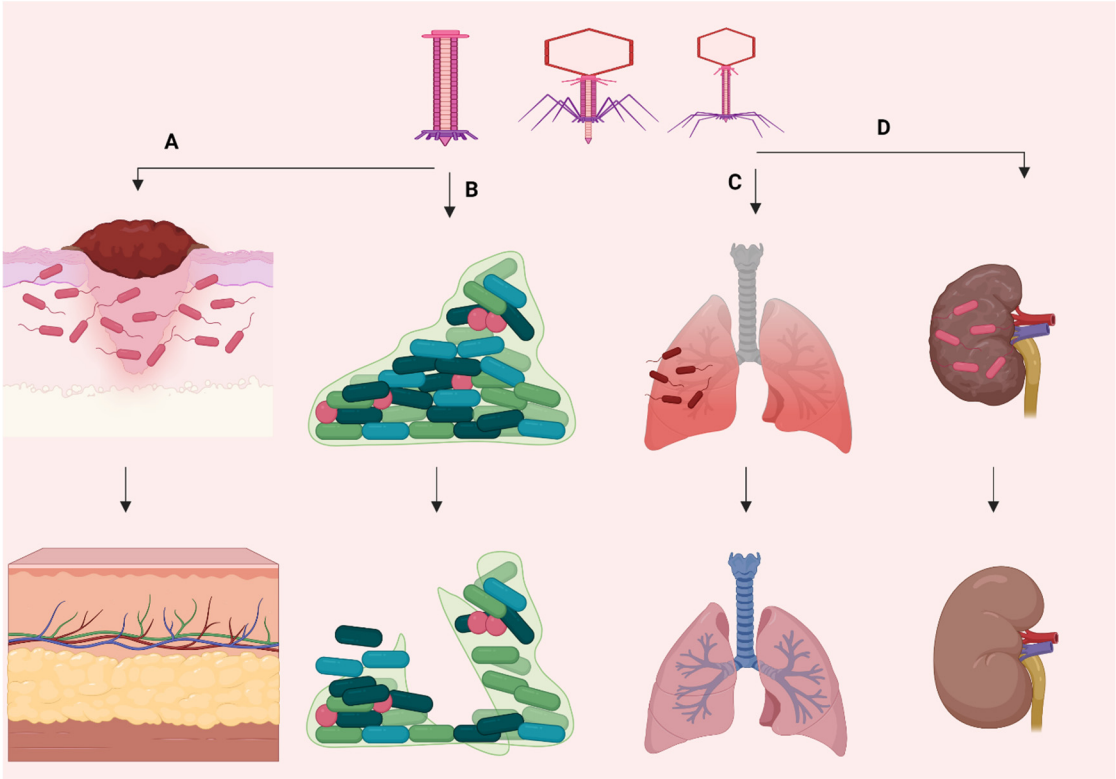
فیش (Fish) و همکاران در یک مطالعه بالینی، استفاده از فاژ Sb-1 را برای درمان زخم پا در شش بیمار ارزیابی کردند. در همه بیماران پاسخ به درمان با آنتی‌بیوتیک‌های معمول ضعیف بود، بنابراین، همه آن‌ها یک دوره درمان با فاژ دریافت کردند که با بهبودی موفقیت‌آمیز زخم در انگشتان پا همراه بود. در طول درمان با فاژ پیشرفت ترمیم زخم آرام و مداوم بود و هیچ‌گونه شکستگی بافتی، عوارض جانبی و عود عفونت مشاهده نشد (۷۴). در مطالعه دیگری در شش بیمار، فاژ Sb-1 بر روی زخم بیماران دیابتی آلوده به استافیلوکوکوس اورئوس بررسی شد. محلول فاژ به صورت موضعی بر روی ناحیه زخم به صورت هفته‌ای یک‌بار استفاده شد. نتایج مشخص کرد که به دلیل وضعیت عروقی ضعیف، درمان آنتی‌بیوتیکی برای از بین بردن عفونت کافی نبوده، اما استفاده موضعی به‌طور متوسط ۷ هفته‌ای از فاژهای اختصاصی استافیلوکوکوسی می‌تواند با موفقیت عفونت زخم پا با درگیری استخوان را بهبود ببخشد (۷۵).

سیستیک فیبروزیس

در یک کودک ۵ ساله با عدم موفقیت در درمان‌های متعدد آنتی‌بیوتیکی و درگیری مزمن مجاری تنفسی توسط *سودوموناس آئروژینوزا*، باکتریوفاژهای آئروسل شده از کوکتل Pyophage باهدف نابودی این باکتری (سه بار در روز)، ۶ تا ۱۰ روز در ماه در طول ۳ ماه متوالی استفاده گردید. محققین این مطالعه بهبود وضعیت بالینی بیمار را با تسهیل خلط و افزایش وزن گزارش کردند. در این مطالعه بعد از دور سوم درمان با آئروسل‌ها، *سودوموناس آئروژینوزا* دیگر در خلط بیمار جداسازی نشد(۷۶). اخیراً، یک مطالعه در شرایط In vitro اثر ضد باکتریایی باکتریوفاژها علیه سویه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس را ارزیابی کرده است. در این مطالعه شش فاژ مختلف از کوکتل Pyophage خالص‌سازی شد که ۴ جنس از باکتریوفاژهای موجود فعالیت ضد *سودوموناس آئروژینوزا* داشته‌اند. از ۴۷ ایزوله جداشده از خلط بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس، ۳۳ ایزوله حداقل به یکی از باکتریوفاژهای موجود در کوکتل فاژ حساسیت داشته‌اند. در مورد سویه‌های مقاوم به کوکتل، با تحقیقات جامع‌تر دو ویروس جدید از پسماند فاضلاب و ساحل جدا شدند. درواقع ترکیبی از کوکتل‌های مختلف فاژهای موجود با ویروس‌های تازه شناسایی شده، باعث ایجاد طیف عملکردی وسیع‌تری علیه گونه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* می‌شود. پیشنهاد می‌شود که ممکن است، از نمونه های بالینی بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس، یک ترکیب کوکتل جدید با اهداف ضد باکتریایی گسترده تشکیل شود. این موضوع از این نظر امیدوارکننده است که سویه‌های بالینی *سودوموناس آئروژینوزا* ممکن است نسبت به ایزوله‌های محیطی حساسیت بیشتری به باکتریوفاژها داشته باشند (۷۷). در مجموع برایند مطالعات آزمایشی حیوانی و انسانی فاژدرمانی نتایج امیدوار کننده ای داشته است که می‌تواند راه گشای مطالعات بیشتر و استفاده درمانی فاژ درمانی در آینده باشد (شکل شماره ۵).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]



شکل ۵- استفاده از باکتریوفاژها برای مهار بیوفیلم و عفونت‌های باکتریایی. A) استفاده از فاژتراپی برای مهار عفونت زخم، B) بیوفیلم باکتریایی، C) عفونت دستگاه تنفسی و D) عفونت مجاری ادراری.

غلبه فاژها بر سیستم‌های مقاومتی باکتری‌ها

زمانی که میزبان در اثر موتاسیون در محل اتصال باکتریوفاژها تغییر ایجاد می‌کند، فاژها می‌توانند ساختار گیرنده تغییریافته را تشخیص داده و از این طریق با اختلال ایجادشده در اتصال خود به میزبان مقابله می‌کنند. همچنین، زمانی که گیرنده‌های باکتریایی توسط اجزائی همچون کپسول و یا اگزوپلی‌ساکاریدهای دیگر پوشانده می‌شوند، فاژها می‌توانند با به‌کارگیری آنزیم‌های مختلفی ازجمله: اندوسیالیداز، آلژینات، آنزیم تجزیه‌کننده اگزوپلی‌ساکارید و هیالورونیلیاز (Hyaluronanlyase) این سدها را تجزیه کرده و امکان اتصال به گیرنده را افزایش دهند. از طرفی، هنگامی‌که گیرنده‌های میزبان تنها تحت شرایط خاص محیطی و یا مرحله‌ی مشخصی از رشد بیان می‌شوند، کد کردن پروتئین‌های متصل شونده به گیرنده با ویژگی‌های متنوع، فاژ را قادر می‌سازد تا احتمال آلودگی میزبان خود را افزایش دهد. درواقع کد کردن چندین پروتئین متصل شونده به گیرنده، منجر به گسترش دامنه میزبانی می‌گردد (۷۸، ۷۹). همچنین، فاژها می‌توانند یک مولکول شبه آنتی‌توکسین را کد کنند که عملکردی مشابه آنتی‌توکسین باکتریایی داشته و درنتیجه فعالیت سم را خنثی می‌کند و از مرگ میزبان جلوگیری می‌کند (۷۸).

چالش‌های اجرای بالینی و نیاز به پروتکل‌های استاندارد

یکی از چالش‌های استفاده بالینی فاژ درمانی شناسایی عوامل عفونی به‌منظور انتخاب مؤثرترین فاژ و در دسترس بودن فاژ مناسب می‌باشد. تعیین اینکه کدام گونه باکتریایی باعث ایجاد عفونت شده است بسیار مهم هست چراکه فاژها میزبان اختصاصی خود رادارند. همچنین ارزیابی فعالیت فاژ در شرایط آزمایشگاهی برای انتخاب بهترین گزینه در میان کتابخانه‌های فاژی برای اهداف درمانی ضروری است. این فرآیند در بیشتر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

آزمایشگاه‌ها زمان‌بر بوده و زمان صرف شده برای آماده‌سازی فاژها ممکن است استفاده از آن را در معالجه بیماران محدود کند. علاوه بر این، داشتن چندین فاژ مشخص برای درمان انواع مختلفی از عوامل بیماری‌زا بسیار حائز اهمیت است چراکه امکان دارد یکی از آن‌ها برای پاتوژن درگیر کننده‌ی بیمار کاربردی باشد (۲، ۷۶).

از دیگر چالش های استفاده بالینی فاژها ناتوانی در آلوده ساختن عوامل بیماری‌زای درون‌سلولی است. زنده ماندن در داخل سلول های یوکاریوتی برای برخی از باکتری‌ها به‌عنوان یک مزیت محسوب می‌شود. وقتی پاتوژن‌های باکتریایی وارد سلول میزبان می شوند، فاژها توانایی رسیدن به گیرنده‌های سطح سلول باکتری را از دست می‌دهند، بنابراین، قادر به آلوده کردن این باکتری ها و مهار عفونت نیستند (۸۰، ۸۱). از طرف دیگر، در سال‌های اخیر برخی از مطالعات به اثربخشی فاژدرمانی در برابر برخی از عوامل بیماری‌زای درون‌سلولی مانند عفونت های سالمونلا در طیور اشاره‌کرده‌اند (۸۲، ۸۳). در همین راستا به نظر می‌رسد فاژها ممکن است توانایی تعامل با سلول‌های یوکاریوتی، نفوذ به آن‌ها و کشتن باکتری‌های درون‌سلولی را داشته باشند، اما این مسئله بستگی به سویه باکتری و نحوه تجویز فاژ دارد. البته برای روشن کردن بهتر تعاملات بین فاژ و باکتری‌های داخل سلولی نیاز به مطالعات بیشتر هست و اطلاعات موجود برای حمایت از این فرضیه نیازمند مطالعات وسیع و دقیق‌تری هست (۸۳، ۸۴). مسئله مهم دیگر این است که وقتی‌که فاژ لیتیک به باکتری‌های گرم منفی حمله می‌کند، اندوتوکسین (Endotoxin) به‌عنوان یکی از اجزای سلولی ترشح می‌شود. این مسئله یکی از مشکلات مهم مرتبط به فاژدرمانی است، چون اندوتوکسین قادر به فعال کردن پاسخ‌های شدید سیستم ایمنی و درنتیجه ایجاد تب، شوک سپتیک (Septic shock) و حتی مرگ هست. راه‌حل این مشکل استفاده از فاژهای بدون لایزین است. اندولایزین‌ها (Endolysin) آنزیم‌هایی هستند که توسط فاژ تولیدشده و تخریب‌کننده پپتیدوگلیکان هستند. ایجاد فاژهای فاقد اندولایزین با استفاده از مهندسی ژنتیک، جلوگیری از واکنش‌های شدید سیستم ایمنی را امکان‌پذیر می‌کند و درنتیجه امکان کشته شدن عامل بیماری‌زا را باکار آیی بیشتری فراهم می‌کند (۲، ۸۰، ۸۵، ۸۶).

از دیگر مشکلات در راه فاژ درمانی نبود دستور العمل مشخص در درمان می‌باشد. در اروپای شرقی و اتحاد جماهیر شوروی سابق پیشینه‌ی طولانی در استفاده از فاژدرمانی وجود دارند. بااین‌حال، هنوز هیچ دستورالعمل مشخص و قابل‌اعتمادی برای استفاده از فاژها در درمان‌های عفونت‌های بالینی در کشورهای غربی وجود ندارد که یکی از مشکلات پیش رو در استفاده‌ی گسترده از فاژها ست و روش‌های فعلی فقط در برخی از کشورها مانند روسیه و گرجستان تائید شده‌اند (۸۷، ۸۸). البته لازم به ذکر است که فاز اول آزمایش‌ها بالینی توسط سازمان غذا و دارو (FDA) (Food and Drug Administratio) تأیید شده است و هیچ‌گونه نگرانی در مورد ایمنی فاژدرمانی پیدا نشده است (۱۶، ۸۷). بنابراین، درصورتی‌که یک راهنمای جامع و کاربردی تهیه گردد و در دسترس تمامی محققان باشد طیف وسیعی از موانع موجود بر سر راه فاژدرمانی مرتفع می‌شود. همچنین فاژدرمانی تحت پوشش بیمه‌های سلامت عمومی نیستند. در حال حاضر، فاژدرمانی تحت پوشش بیمه های سلامت عمومی در بسیاری از کشورهای جهان (به‌جز سوئیس و لهستان) نیست که این مسئله می‌تواند هزینه‌های اضافی برای بیماران ایجاد کند و از به‌کارگیری گسترده‌ی فاژها جلوگیری به عمل آورد (۱۳، ۸۹).در ضمن، فاژ ها به‌عنوان دارو مورد پذیرش نیستند و به عنوان یک عامل دارویی شناخته نمی‌شوند و تعاریف و استانداردهای مقررات دارویی اروپا به‌طور کامل با فاژها سازگار نیستند. بنابراین، یک سازمان بلژیکی یک گروه تحقیقاتی به نام P.H.A.G.E (Phages for Human Application Group Europe) را توسعه داد و همراه با برخی از اعضای انیستو پاستور فرانسه در پاریس، ساختاری را برای استفاده از فاژ ایجاد کرده‌اند (۲). به نظر می‌رسد که این فعالیت ها در آینده نزدیک با رفع موانع موجود و ایجاد دستورالعمل های مشخص راهگشای استفاده از

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

فاژ در درمان بیماری های عفونی خواهد بود.

نتیجه‌گیری و نگاهی به آینده

فاژها در طول فرآیند کشتن باکتری‌ها قادر به افزایش تعداد خود هستند.این موردنیاز به دوزهای متعدد و پی‌درپی را کاهش می‌دهد (۹۰). همچنین، حضور و تداوم فاژها از رشد بالقوه پاتوژن ثانویه جلوگیری می‌کنند که به‌نوبه خود، نیاز به دوزهای متعدد را برای درمان بیماری های عفونی کاهش می‌دهد و درنهایت اثربخشی آن را افزایش می‌دهد (۱۳). اختصاصیت به فاژ که در بین چند سویه از یک‌گونه باکتری یا به‌ندرت بیشتر از یک جنس باکتریایی وجود دارد، باعث به حداقل رساندن اثر کشندگی روی فلور نرمال بدن می‌شود (۹۰، ۹۱). دامنه میزبان نسبتاً محدود که در بیشتر فاژها وجود دارد باعث می‌شود که تعداد و انواع باکتری‌هایی که مکانیسم‌های خاص مقاومت در برابر فاژ در آن‌ها می‌تواند رخ دهد، کاهش یابد (۹۰). فاژها را می‌توان از محیط‌های مختلف مانند خاک، آب، پساب فاضلابی و بیمارستانی، چشمه‌های آب گرم، مدفوع و همچنین از مجرای گوارشی انسان و حیوانات جدا کرد (۹۲). آن‌ها همچنین در فرمولاسیون‌های متنوع مانند مایعات، کرم‌ها، ترکیب با مواد جامد و غیره، قابل‌استفاده هستند که مناسب برای اکثر مدل‌های تجویز دارو است (۹۳، ۹۴). فاژدرمانی ممکن است در پاسخ التهابی به عفونت‌ها تأثیر داشته باشد، کاهش در میانگین پروتئین واکنشی C و تعداد لکوسیت‌ها، و اثر مشابه در میزان رسوب گلبول های قرمز می‌تواند رخ دهد. اثری که می‌تواند یکی از امیدوارکننده‌ترین جنبه‌های فاژدرمانی باشد (۹۵).

باوجود مزایای زیاد فاژدرمانی امروزه کمتر از فاژدرمانی استفاده می‌گردد و استفاده‌ی گسترده از آن‌ها تنها محدود به چند مرکز خاص هست (۹۶). فاژها می‌توانند ژن‌های عامل بیماری‌زایی یا ژن مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها را با خود حمل کنند (۱۰۰-۹۷). آن‌ها برای سلول‌های یوکاریوتی پاتوژن نیستند، اما گاهی اوقات سیستم ایمنی آن‌ها را به‌عنوان مهاجمان خارجی تشخیص می‌دهد و آنتی‌بادی علیه آن‌ها تولید می‌کند (۸۰، ۱۰۱). وقتی که فاژ لیتیک به باکتری های گرم منفی حمله می‌کند، اندوتوکسین به عنوان یکی از اجزای سلولی ترشح می‌شود. این مسئله یکی از مشکلات مهم مرتبط به فاژدرمانی است، چون اندوتوکسین قادر به فعال کردن پاسخ‌های شدید سیستم ایمنی و درنتیجه ایجاد تب، شوک سپتیک و حتی مرگ هست. ایجاد فاژهای فاقد اندولایزین با استفاده از مهندسی ژنتیک، جلوگیری از واکنش‌های شدید سیستم ایمنی را امکان‌پذیر می‌کند و درنتیجه امکان کشته شدن عامل بیماری‌زا را باکارآیی بیشتری فراهم می‌کند (۲، ۸۰، ۸۵، ۸۶).

نکته حائز اهمیت این است که، گسترش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در سالیان گذشته باعث ایجاد نگرانی‌های بسیاری برای جامعه جهانی شده است و در کشورهای درحال‌توسعه همچون ایران، این موضوع نگرانی بیشتری را برای کادر درمانی ایجاد کرده است. چراکه در این کشورها تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها حتی خط‌های اول درمان هم بدون حساسیت و پایش‌ها مداوم انجام می‌شود تا جایی که این موضوع در حال رقم زدن یک فاجعه‌ی بزرگ هست. برای مثال در سالیان گذشته، شناسایی و جداسازی پاتوژن‌های باکتریایی مقاوم به کاربانپنم‌ها به شکل فوری گزارش می‌شد در حالی که امروزه این باکتری‌ها به‌وفور توسط آزمایشگاه‌ها جداسازی می‌شوند و میزان گزارش مقاومت به خط‌های درمان بعدی نیز افزایش قابل‌توجهی داشته است. بنابراین، مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی بدون شک یک معضل بزرگ جهانی است و همین امر محققین را برای پیدا کردن راهکار های درمانی جدید به چالش کشیده است. در این راستا، تولید آنتی‌بیوتیک‌های جدید با سرعت مناسب و را ضی‌کننده‌ای پیش نمی‌رود و از طرفی امکان استفاده از یک آنتی‌بیوتیک تازه تولیدشده توسط همه‌ی کشورها امری طولانی و هزینه‌بر است. به همین دلیل، یافتن راهکارهای مستقل از آنتی‌بیوتیک‌ها در سالیان گذشته بسیار موردتوجه قرارگرفته است که یکی از اصلی‌ترین آن‌ها فاژدرمانی است. از علت‌هایی که موجب توجه بسیار زیاد به این روش درمانی شده است می‌توان به آسان‌تر بودن و کم‌هزینه‌تر بودن جداسازی و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

خالص‌سازی باکتریوفاژها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها اشاره کرد و از طرفی معمولاً در مطالعات مختلف عوارض جانبی خاصی برای آن‌ها گزارش نشده است که این موضوع فاژها را در کانون توجهات قرار داده است.

علی‌رغم پیشرفت‌هایی که فاژدرمانی در سالیان گذشته داشته است هنوز هم‌طیف وسیعی از متخصصان عفونی و البته محققین با این روش آشنایی کامل ندارند که این موضوع می‌تواند مرتبط با بیشتر کار شدن باکتریوفاژها در مطالعات آزمایشگاهی و تحقیقاتی نسبت به مطالعات بالینی باشد. بنابراین، فاژدرمانی نیاز به یک گام اساسی روبه‌جلو دارد تا نتایج موفقیت‌آمیز مطالعات آزمایشگاهی مختلف کم‌کم برای عفونت‌های بالینی مورداستفاده قرار بگیرند و عیار درمانی این میکروارگانیسم‌ها پس از گذشت چندین سال از معرفی آن به‌طور واقعی مشخص شود. هرچند که فاژها برای اهداف درمانی در چندین کشور و مرکز خاص برای اهداف درمانی مورداستفاده قرار می‌گیرند ولی اطلاعات و داده‌ها در این زمینه واقع اندک است. همچنین، نکته مهمی که پس از گذشت مدت‌های زیاد هنوز هم وجود دارد این است که نحوه استفاده از فاژها باید در عفونت‌های بالینی چگونه باشد. چراکه زمانی که باکتریوفاژها در دماهای خیلی پایین نگهداری می‌شوند امکان استفاده مجدد از آن‌ها بسیار سخت است و امکان دارد که این میکروارگانیسم‌ها در طول این فرآیند از بین بروند. از طرفی، زمانی که یک بیمار با عفونت‌های مقاوم به درمان معرفی می‌شود چه زمانی موردنیاز است که فاژها شناسایی و برای بیمار مورداستفاده قرار بگیرند چراکه همان‌طور که به آن اشاره شد فاژها گیرندگان اختصاصی خود را دارد و باید به شکل خاص برای یک باکتری مشخص مورداستفاده قرار بگیرند و آیا این چالش اجازه استفاده‌ی گسترده از آن‌ها در بالین را می‌دهد و یا راهکارهای غلبه بر این مشکلات چیست؟؟. چرا که شروع هر چه زودتر درمان در بیماران با عفونت‌های منتشره امری ضروری و حیاتی است و شاید مدت‌زمان طی شدن برای جداسازی و خالص‌سازی فاژها روند درمانی را با موانعی مواجه کند. بنابراین، هنوز هم بعد از گذشت سالیان طولانی از ظهور فاژدرمانی سؤالات زیادی در مورد چگونگی استفاده‌ی گسترده از آن‌ها در بالین وجود دارد ولی مشخصات این میکروارگانیسم‌ها به علت دلایل متعددی که در طول این مقاله به آن‌ها اشاره شد یکی از اصلی‌ترین کاندیدهای جایگزینی آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشند و محققین سراسر جهان با تمرکز کافی بر روی این زمینه میکروبی می‌توانند با سرعت بیشتری به سؤالات و چالش‌های متعددی ایجادشده در این زمینه پاسخ دهند و امکان استفاده‌ی گسترده از فاژدرمانی را در سراسر دنیا فراهم کنند هرچند که شاید هنوز راه طولانی در پیش باشد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه از نوع مروری می باشد و نیاز به دریافت کد اخلاق از کمیته های اخلاق دانشگاهی نمی باشد. در بازنگری منابع و استفاده از مقالاتی که در فهرست منابع ذکر گردیده رعایت صداقت و امانت انجام گرفته است.

مشارکت نویسندگان

فاطمه توسلیان، زهرا چگینی و امین خوش بیان نگارش مقاله و عباس فراهانی و عارف شریعتی ویراستاری مقاله را برعهده داشتند.

References

1. Shariati A, Dadashi M, Moghadam MT, van Belkum A, Yaslianifard S, Darban-Sarokhalil D. Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate Staphylococcus aureus clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2020;10:12689.
2. Wittebole X, De Roock S, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. Virulence. 2014;5:226-235.
3. Altamirano FLG, Barr JJ. Phage therapy in the postantibiotic era. Clin Microbiol Rev. 2019;32.
4. Clokie MR, Millard AD, Letarov AV, Heaphy S. Phages in nature. Bacteriophage. 2011;1:31-45.
5. Aliakbar Ahovan Z, Hashemi A, De Plano LM, Gholipourmalekabadi M, Seifalian A. Bacteriophage based biosensors: Trends, outcomes and challenges.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

Nanomaterials. 2020;10:501.
6. Chanishvili N. Phage therapy—history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. In Advances in virus research. Volume 83: Elsevier; 2012: 3-40
7. Duckworth DH. " Who discovered bacteriophage?". Bacteriol Rev. 1976;40:793.
8. Calendar R. The bacteriophages. Oxford University Press; 2006.
9. Ofir G, Sorek R. Contemporary phage biology: from classic models to new insights. Cell. 2018;172:1260-1270.
10. Ackermann HW. Classification of bacteriophages. Bacteriophages. 2006;2:8-16.
11. Ackermann HW. 5500 Phages examined in the electron microscope. Archives of virology. 2007;152:227-243.
12. Bertozzi Silva J, Storms Z, Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. FEMS Microbiol Lett. 2016, 363:fnw002.
13. Moghadam MT, Amirmozafari N, Shariati A, Hallajzadeh M, Mirkalantari S, Khoshbayan A, et al. How phages overcome the challenges of drug resistant bacteria in clinical infections. Infect Drug Resist. 2020;13:45.
14. The Best for Last: Bacteriophages (https://basicmedicalkey.com/the-best-for-last-bacteriophages/)
15. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2017;8:162.
16. Kutter E, De Vos D, Gvasalia G, Alavidze Z, Gogokhia L, Kuhl S, et al. Phage therapy in clinical practice: treatment of human infections. Curr Pharm Biotechnol. 2010;11:69-86.
17. McGrath S, Sinderen Dv. Bacteriophage: genetics and molecular biology. Caister Academic Press; 2007.
18. Kramberger P, Honour RC, Herman RE, Smrekar F, Peterka M. Purification of the Staphylococcus aureus bacteriophages VDX-10 on methacrylate monoliths. J Virol Methods. 2010; 166:60-64.
19. Skurnik M, Pajunen M, Kiljunen S. Biotechnological challenges of phage therapy. Biotechnol Lett. 2007;29:995-1003.
20. Donlan RM. Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophage. Trends Biotechnol; 2009;17:66-72.
21. Cerca N, Oliveira R, Azeredo J. Susceptibility of Staphylococcus epidermidis planktonic cells and biofilms to the lytic action of staphylococcus bacteriophage K. Lett Appl Microbiol. 2007;45:313-317.
22. Goodridge LD: Designing phage therapeutics. Curr Pharm Biotechnol. 2010;11:15-27.
23. Chegini Z, Khoshbayan A, Taati Moghadam M, Farahani I, Jazireian P, Shariati A. Bacteriophage therapy against Pseudomonas aeruginosa biofilms: a review. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020;19:45.
24. Haaber J, Leisner JJ, Cohn MT, Catalan-Moreno A, Nielsen JB, Westh H, et al. Bacterial viruses enable their host to acquire antibiotic resistance genes from neighbouring cells. Nat Commun. 2016;7:1-8.
25. Fortier LC, Sekulovic O: Importance of prophages to evolution and virulence of bacterial pathogens. Virulence. 2013;4:354-365.
26. Projan S: Phage-inspired antibiotics? Nat Biotech. 2004;22:167-168.
27. Scholl D, Adhya S, Merril C. Escherichia coli K1's capsule is a barrier to bacteriophage T7. Appl Environ Microbiol. 2005;71:4872-4874.
28. Cisek AA, Dąbrowska I, Gregorczyk KP, Wyżewski Z. Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. Curr Microbiol. 2017;74:277-283.
29. Woźnica WM, Bigos J, Łobocka MB. (Lysis of bacterial cells in the process of bacteriophage release--canonical and newly discovered mechanisms). Postepy Hig Med Dosw (Online). 2015;69:114-126.
30. Drulis-Kawa Z, Majkowska-Skrobek G, Maciejewska B. Bacteriophages and phage-derived proteins--application approaches. Curr Med Chem. 2015;22:1757-1773.
31. Dewey JS, Savva CG, White RL, Vitha S, Holzenburg A, Young R. Micron-scale holes terminate the phage infection cycle. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:2219-2223.
32. Shi Y, Yan Y, Ji W, Du B, Meng X, Wang H, et al. Characterization and determination of holin protein of Streptococcus suis bacteriophage SMP in heterologous host. Virol J. 2012;9:70.
33. Donovan DM, Foster-Frey J. LambdaSa2 prophage endolysin requires Cpl-7-binding domains and amidase-5 domain for antimicrobial lysis of streptococci. FEMS Microbiol Lett. 2008;287:22-33.
34. Linden SB, Zhang H, Heselpoth RD, Shen Y, Schmelcher M, Eichenseher F, Nelson DC. Biochemical and biophysical characterization of PlyGRCS, a bacteriophage endolysin active against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Appl Microbiol Biotechnol. 2015;99:741-752.
35. Tran TA, Struck DK, Young R. Periplasmic domains define holin-antiholin interactions in t4 lysis inhibition. J Bacteriol. 2005;187:6631-6640.
36. Catalão MJ, Gil F, Moniz-Pereira J, São-José C, Pimentel M: Diversity in bacterial lysis systems: bacteriophages show the way. FEMS Microbiol Rev. 2013;37:554-571.
37. Frias MJ, Melo-Cristino J, Ramirez M. The autolysin LytA contributes to efficient bacteriophage progeny release in Streptococcus pneumoniae. J Bacteriol. 2009;191:5428-5440.
38. Comeau AM, Tétart F, Trojet SN, Prere M-F,

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

Krisch H. Phage-antibiotic synergy (PAS): β-lactam and quinolone antibiotics stimulate virulent phage growth. PloS One. 2007;2:e799.

39. Kim M, Jo Y, Hwang YJ, Hong HW, Hong SS, Park K, et al. Phage-antibiotic synergy via delayed lysis. Appl Environ Microbiol. 2018;84.

40. Young R, Bläsi U. Holins: form and function in bacteriophage lysis. FEMS Microbiol Rev. 1995;17:191-205.

41. Kumaran D, Taha M, Yi Q, Ramirez-Arcos S, Diallo JS, Carli A, Abdelbary H. Does Treatment Order Matter? Investigating the Ability of Bacteriophage to Augment Antibiotic Activity against Staphylococcus aureus Biofilms. Front Microbiol. 2018;9.

42. Spoering AL, Lewis K. Biofilms and planktonic cells of Pseudomonas aeruginosa have similar resistance to killing by antimicrobials. J Bacteriol. 2001;183:6746-6751.

43. Ma L, Conover M, Lu H, Parsek M, Bayles K. Wozniak DJ. PLoS Pathog. 2009;5:e1000354.

44. Lacqua A, Wanner O, Colangelo T, Martinotti MG, Landini P. Emergence of biofilm-forming subpopulations upon exposure of Escherichia coli to environmental bacteriophages. Appl Environ Microbiol. 2006;72:956-959.

45. Doolittle M, Cooney J, Caldwell D. Lytic infection of Escherichia coli biofilms by bacteriophage T4. Can J Microbiol. 1995;41:12-18.

46. Curtin JJ, Donlan RM. Using bacteriophages to reduce formation of catheter-associated biofilms by Staphylococcus epidermidis. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:1268-1275.

47. García-Contreras R, Zhang XS, Kim Y, Wood TK. Protein translation and cell death: the role of rare tRNAs in biofilm formation and in activating dormant phage killer genes. PloS One. 2008;3:e2394.

48. McDougald D, Rice SA, Barraud N, Steinberg PD, Kjelleberg S. Should we stay or should we go: mechanisms and ecological consequences for biofilm dispersal. Nat Rev Microbiol. 2012;10:39-50.

49. Corbin BD, McLean RJ, Aron GM. Bacteriophage T4 multiplication in a glucose-limited Escherichia coli biofilm. Can J Microbiol. 2001;47:680-684.

50. Pei R, Lamas-Samanamud GR. Inhibition of biofilm formation by T7 bacteriophages producing quorum-quenching enzymes. Appl Environ Microbiol. 2014;80:5340-5348.

51. Pires DP, Melo LD, Boas DV, Sillankorva S, Azeredo J. Phage therapy as an alternative or complementary strategy to prevent and control biofilm-related infections. Curr Opin Microbiol. 2017;39:48-56.

52. Maszewska A, Zygmunt M, Grzejdziak I, Różalski A. Use of polyvalent bacteriophages to combat biofilm of Proteus mirabilis causing catheter-associated urinary tract infections. J Appl Microbiol. 2018;125:1253-1265.

53. Fu W, Forster T, Mayer O, Curtin JJ, Lehman SM, Donlan RM. Bacteriophage cocktail for the prevention of biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa on catheters in an in vitro model system. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:397-404.

54. Bruttin A, Brüssow H. Human volunteers receiving Escherichia coli phage T4 orally: a safety test of phage therapy. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2005;49:2874-2878.

55. Sarker SA, McCallin S, Barretto C, Berger B, Pittet A-C, Sultana S, et al. Oral T4-like phage cocktail application to healthy adult volunteers from Bangladesh. Virology. 2012;434:222-232.

56. McCallin S, Sarker SA, Barretto C, Sultana S, Berger B, Huq S, et al. Reuteler G: Safety analysis of a Russian phage cocktail: from metagenomic analysis to oral application in healthy human subjects. Virology. 2013;443:187-196.

57. Sarker SA, Sultana S, Reuteler G, Moine D, Descombes P, Charton F, et al. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from Bangladesh. EbioMedicine. 2016;4:124-137.

58. Gindin M, Febvre HP, Rao S, Wallace TC, Weir TL. Bacteriophage for gastrointestinal health (PHAGE) study: evaluating the safety and tolerability of supplemental bacteriophage consumption. J Am Coll Nutr. 2019;38:68-75.

59. Chibani-Chennoufi S, Sidoti J, Bruttin A, Dillmann ML, Kutter E, Qadri F, et al. Isolation of Escherichia coli bacteriophages from the stool of pediatric diarrhea patients in Bangladesh. J Bacteriol 2004;186:8287-8294.

60. Chibani-Chennoufi S, Canchaya C, Bruttin A, Brüssow H. Comparative genomics of the T4-Like Escherichia coli phage JS98: implications for the evolution of T4 phages. J Bacteriol. 2004;186:8276-8286.

61. Chibani-Chennoufi S, Sidoti J, Bruttin A, Kutter E, Sarker S, Brüssow H. In vitro and in vivo bacteriolytic activities of Escherichia coli phages: implications for phage therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:2558-2569.

62. Capparelli R, Ventimiglia I, Roperto S, Fenizia D, Iannelli D. Selection of an Escherichia coli O157: H7 bacteriophage for persistence in the circulatory system of mice infected experimentally. Clin Microbiol Infect. 2006;12:248-253.

63. Capparelli R, Parlato M, Borriello G, Salvatore P, Iannelli D. Experimental phage therapy against Staphylococcus aureus in mice. Antimicrob Agents

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

Chemother. 2007;51:2765-2773.
64. Tanji Y, Shimada T, Yoichi M, Miyanaga K, Hori K, Unno H. Toward rational control of Escherichia coli O157: H7 by a phage cocktail. Appl Microbiol Biotechnol. 2004;64:270-274.
65. Forti F, Roach DR, Cafora M, Pasini ME, Horner DS, Fiscarelli EV, et al. Design of a Broad-Range Bacteriophage Cocktail That Reduces Pseudomonas aeruginosa Biofilms and Treats Acute Infections in Two Animal Models. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62.
66. Leshkasheli L, Kutateladze M, Balarjishvili N, Bolkvadze D, Save J, Oechslin F, et al. Efficacy of newly isolated and highly potent bacteriophages in a mouse model of extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii bacteraemia. J Glob Antimicrob Resist. 2019;19:255-261.
67. Markoishvili K, Tsitlanadze G, Katsarava R, Glenn J, Morris Jr M, Sulakvelidze A. A novel sustained-release matrix based on biodegradable poly (ester amide) s and impregnated with bacteriophages and an antibiotic shows promise in management of infected venous stasis ulcers and other poorly healing wounds. Int J Dermatol. 2002;41:453-458.
68. McVay CS, Velásquez M, Fralick JA. Phage therapy of Pseudomonas aeruginosa infection in a mouse burn wound model. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:1934-1938.
69. Basu S, Agarwal M, Kumar SB, Nath G, Kumar VS. An In vivo Wound Model Utilizing Bacteriophage Therapy of Pseudomonas aeruginosa Biofilms. Ostomy Wound Manage. 2015;61:16-23.
70. Soothill J: Bacteriophage prevents destruction of skin grafts by Pseudomonas aeruginosa. Burns. 1994;20:209-211.
71. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que Y-A, Resch G, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by Pseudomonas aeruginosa (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis. 2019;19:35-45.
72. Yin S, Huang G, Zhang Y, Jiang B, Yang Z, Dong Z, et al. Phage Abp1 rescues human cells and mice from infection by pan-drug resistant Acinetobacter baumannii. Cell Physiol Biochem. 2017;44:2337-2345.
73. Shivaswamy VC, Kalasuramath SB, Sadanand CK, Basavaraju AK, Ginnavaram V, Bille S, et al. Ability of bacteriophage in resolving wound infection caused by multidrug-resistant Acinetobacter baumannii in uncontrolled diabetic rats. Microb Drug Resist. 2015;21:171-177.
74. Fish R, Kutter E, Wheat G, Blasdel B, Kutateladze M, Kuhl S. Compassionate use of bacteriophage therapy for foot ulcer treatment as an effective step for moving toward clinical trials. In Bacteriophage Therapy. Springer; 2018: 159-170
75. Fish R, Kutter E, Wheat G, Blasdel B, Kutateladze M, Kuhl S. Bacteriophage treatment of intransigent diabetic toe ulcers: a case series. JWC. 2016;25:S27-S33.
76. Kutateladze M, Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. Trends Biotechnol. 2010;28:591-595.
77. Selezska K, Kazmierczak M, Müsken M, Garbe J, Schobert M, Häussler S, et al. Pseudomonas aeruginosa population structure revisited under environmental focus: impact of water quality and phage pressure. Environ Microbiol. 2012;14:1952-1967.
78. Samson JE, Magadán AH, Sabri M, Moineau S. Revenge of the phages: defeating bacterial defences. Nat Rev Microbiol. 2013;11:675-687.
79. Tzipilevich E, Habusha M, Ben-Yehuda S. Acquisition of Phage Sensitivity by Bacteria through Exchange of Phage Receptors. Cell. 2017;168:186-199.e112.
80. Doss J, Culbertson K, Hahn D, Camacho J, Barekzi N. A review of phage therapy against bacterial pathogens of aquatic and terrestrial organisms. Viruses. 2017;9:50.
81. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG: Bacteriophage therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:649-659.
82. Wernicki A, Nowaczek A, Urban-Chmiel R. Bacteriophage therapy to combat bacterial infections in poultry. Virol J. 2017;14:179.
83. Żaczek M, Górski A, Skaradzińska A, Łusiak-Szelachowska M, Weber-Dąbrowska B. Phage penetration of eukaryotic cells: practical implications. Future Virol. 2019;14:745-760.
84. Jończyk-Matysiak E, Weber-Dąbrowska B, Owczarek B, Międzybrodzki R, Łusiak-Szelachowska M, Łodej N,et al. Phage-phagocyte interactions and their implications for phage application as therapeutics. Viruses. 2017;9:150.
85. Nobrega FL, Costa AR, Kluskens LD, Azeredo J. Revisiting phage therapy: new applications for old resources. Trends Biotechnol. 2015;23:185-191.
86. Paul VD, Sundarrajan S, Rajagopalan SS, Hariharan S, Kempashanaiah N, Padmanabhan S, et al. Lysis-deficient phages as novel therapeutic agents for controlling bacterial infection. BMC Microbiol. 2011;11:1-9.
87. Pirnay J-P, De Vos D, Verbeken G, Merabishvili M, Chanishvili N, Vaneechoutte M, et al. The phage therapy paradigm: pret-a-porter or sur-mesure? Pharm Res. 2011;28:934-937.
88. Chanishvili N, Sharp R. Eliava Institute of bacteriophage, microbiology and virology, Tbilisi,

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]
[DOI: 10.47176/rjms.31.123]

Georgia. A literature review of the practical application of bacteriophage research Tbilisi: Eliava Foundation. 2009.
89. Międzybrodzki R, Borysowski J, Weber-Dąbrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Szufnarowski K, et al. Clinical aspects of phage therapy. In Advances in virus research. Volume 83: Elsevier; 2012: 73-121.
90. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. Bacteriophage. 2011;1:111-114.
91. Fischbach MA, Walsh CT. Antibiotics for emerging pathogens. Science. 2009;325:1089-1093.
92. Pereira C, Moreirinha C, Teles L, Rocha RJ, Calado R, Romalde JL, et al. Application of phage therapy during bivalve depuration improves Escherichia coli decontamination. Food Microbiol. 2017;61:102-112.
93. Carlton RM. Phage therapy: past history and future prospects. Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis-English Edition. 1999;47:267-274.
94. Krylov V. Phagotherapy in terms of bacteriophage genetics: hopes, perspectives, safety, limitations. Genetika. 2001;37:869.
95. Górski A, Międzybrodzki R, Weber-Dąbrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Rogóż P, et al. Phage therapy: combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. Front Microbiol. 2016;7:1515.
96. Moghadam MT, Khoshbayan A, Chegini Z, Farahani I, Shariati A. Bacteriophages, a New Therapeutic Solution for Inhibiting Multidrug-Resistant Bacteria Causing Wound Infection: Lesson from Animal Models and Clinical Trials. Drug Des Devel Ther. 2020;14:1867.
97. Krylov V, Shaburova O, Krylov S, Pleteneva E. A genetic approach to the development of new therapeutic phages to fight Pseudomonas aeruginosa in wound infections. Viruses. 2013;5:15-53.
98. Vinatier C, Mrugala D, Jorgensen C, Guicheux J, Noël D. Cartilage engineering: a crucial combination of cells, biomaterials and biofactors. Trends Biotechnol. 2009;27:307-314.
99. Dearborn AD, Dokland T. Mobilization of pathogenicity islands by Staphylococcus aureus strain Newman bacteriophages. Bacteriophage. 2012;2:70-78.
100. Chen J, Novick RP. Phage-mediated intergeneric transfer of toxin genes. Science. 2009;323:139-141.
101. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris Jr J. Bacteriophage therapy, Antimicrob. In. Agents. 2001.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.47176/rjms.31.123]