

Review

Phage Therapy – an Alternative to Antibiotic Therapy of Infectious Diseases

Erfan Darban Razavi¹, Bahareh Lashtoo Aghae^{2*}

1.Pharm.D. Student, Department of Pharmacy, Faculty of pharmacy, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical sciences, Ramsar, Iran.

2.Assistant Professor, Department of Microbiology, Faculty of medicine, Ramsar Campus, Mazandaran University of medical Sciences, Ramsar, Iran

*.Corresponding Author: E-mail: b.aghaee@mazums.ac.ir

(Received 4 September 2024; Accepted 26 december 2024)

Abstract

The emergence of multi-drug resistance pathogenic bacteria and lack of novel antibiotic classes in the past decades have raised serious concerns about the future of infectious diseases control. Since the recognition of antibiotic resistance phenomenon, a wide variety of alternative methods for antibiotic therapy have been proposed. However, due to various limitations, such as fatal side effects or low efficacy in controlling infection, almost none of them gained significant attention. Bacteriophages are the most abundant biological creatures on Earth which target bacterial cells in specific. Their discovery put forward another alternative to antibiotic therapy; bacterial infections could be specifically restricted using phages. Owing to their specificity to prokaryotic cells, no adverse effects will be forced on human cells. Desirable efficacy and absence of adverse effects at the same time, have made “phage therapy” a promising method. In this review, we aimed to gather previously done researches on “phage therapy” and its role in the treatment of antibiotic-resistant infections, to emphasize the efficacy and safety of this method to specialists and researchers. Our suggestion to future researchers is to carry out further structural studies to be able to use phage therapy to combat antibiotic resistance.

Keywords: Antibiotic Resistance, Infectious Disease, Phage Therapy.

فاژتراپی، جایگزین احتمالی آنتی بیوتیک تراپی بیماری های عفونی

عرفان دربان رضوی^۱، بهاره لشتو آقائی^{۲*}

چکیده

با پیدایش باکتری های پاتوژن مقاوم به چند دارو (MDR) و کشف نشدن کلاس های آنتی بیوتیکی جدید در دهه های اخیر، نگرانی های بسیاری درباره آینده کنترل بیماری های عفونی به وجود آمده است. از زمانی که پدیده مقاومت آنتی بیوتیکی مورد توجه قرار گرفت، روش های جایگزین بسیار متنوعی برای آنتی بیوتیک تراپی ارائه شد، اما محدودیت های بسیار، مثل عوارض جانبی تهدیدکننده حیات یا کارایی پایین در کنترل عفونت باعث عدم پیگیری جدی این روش های درمانی شد. باکتریوفاژها گسترده ترین خانواده ویروسی شناخته شده هستند که به طور اختصاصی سلول های باکتریایی را هدف قرار می دهند. کشف این عوامل باعث ارائه یک روش جایگزین دیگر برای آنتی بیوتیک درمانی شده است؛ با استفاده از فاژها می توان عفونت های باکتریایی را به طور هدفمند کنترل کرد و به دلیل اختصاصیت برای سلول های پروکاریوتی، هیچ گونه تاثیری بر سلول های انسانی ایجاد نمی شود. این اثرگذاری مطلوب و همزمانی آن با ایجاد نشدن عوارض جانبی جدی، فاژتراپی را به روشی بسیار امیدوارکننده تبدیل کرده است. در این مطالعه مروری، کوشیده شده است با جمع آوری و ارائه مطالعات انجام شده پیشین درباره فاژتراپی و جایگاه آن در کنترل عفونت های مقاوم به آنتی بیوتیک، بر اثرگذاری و ایمنی این روش تاکید شود و نظر متخصصان و محققان این حوزه به این روش جلب شود تا با طراحی مطالعات ساختارمند بیشتر، ارائه روشی مفید برای مقابله با مقاومت آنتی بیوتیکی ممکن شود.

واژه های کلیدی: بیماری های عفونی، فاژتراپی، مقاومت آنتی بیوتیکی.

۱. دانشجوی، گروه داروسازی، دانشکده داروسازی، پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران.

۲. استادیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران.

*نویسنده مسئول: مازندران، رامسر، پردیس رامسر، دانشکده پزشکی، گروه میکروبیولوژی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۰۹/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۰۶

Email: b.aghaee@mazums.ac.ir

مقدمه

باکتریوفاژها (فاژها) انگل‌های داخل سلولی اجباری از خانواده ویروس‌ها هستند که به‌طور اختصاصی باکتری‌ها را آلوده می‌کنند (۱). آن‌ها فراوان‌ترین موجودات شناخته‌شده روی زمین با تعداد تخمینی 10^{31} هستند که ده‌ها برابر بیشتر از جمعیت باکتریایی زمین است (۳-۲). کشف فاژها تاثیر گسترده‌ای بر شناخت انسان از جهان زیستی گذاشته است؛ پیچیده نبودن سازمان زیستی این موجودات امکان مطالعه آن‌ها را برای انسان ساده‌تر کرده که منجر به شناخت دقیق‌تر چرخه‌های زیستی، تغذیه‌ای، بیماری‌زایی و... در کل علوم زیستی شده است. همچنین فاژها باعث پیشرفت‌هایی در دیگر علوم نیز شده‌اند؛ مثلاً علم بیوتکنولوژی با کشف آنزیم‌های محدودکننده^۱ و آنزیم رونوشت‌بردار معکوس^۲ به مرحله جدیدی وارد شده است. در علوم پزشکی با بروز مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی، به فاژ درمانی توجه شده است. فاژها همچنین در زمینه‌های دیگر مثل اکولوژی و تکامل نیز نقش پررنگی داشته‌اند (۱).

باکتریوفاژها از دو بخش کلی ژنوم و پوششی برای آن تشکیل شده‌اند: ژنوم آن‌ها دارای ماده ژنتیکی به شکل DNA یا RNA است که هرکدام می‌توانند به صورت تک‌رشته‌ای یا دورشته‌ای وجود داشته باشند (۴). این ماده ژنتیکی (به هر صورتی که باشد) داخل پوششی از جنس پروتئین قرار می‌گیرد که کپسید^۳ نامیده می‌شود و می‌تواند ظاهر بسیار متنوعی داشته باشد. تا به امروز، بیشتر باکتریوفاژهای ایزوله‌شده دارای ماده ژنتیکی از جنس DNA دورشته‌ای و کپسید به شکل دم‌دار^۴ هستند (۲).

Dion و همکاران در یک مطالعه مروری فاژها را بر اساس مورفولوژی به ۳ گروه تقسیم کرده‌اند: فاژهای دم‌دار: بیشتر جمعیت فاژها در این گروه

طبقه‌بندی می‌شوند و کپسید آن‌ها دارای بخش‌های سر و دم است. بخش سر کپسید در بیشتر این فاژها به شکل بیست وجهی^۵ و در باقی موارد به شکل کشیده است. همچنین ژنوم این گروه به شکل DNA دورشته‌ای است. خانواده‌های *Myoviridae* و *Podoviridae* در این گروه قرار دارند (۲).

فاژهای غشادار: این گروه از باکتریوفاژها شامل DNA دورشته‌ای خطی یا رشته‌ای پوشیده‌شده با کپسید و یک غشای لیپیدی داخلی هستند. کپسید آن‌ها به شکل بیست وجهی و بدون دم است و خانواده‌های *Tectiviridae* و *Corticoviridae* در این گروه حضور دارند (۲).

فاژهای رشته‌ای یا فاژهای دارای کپسید بیست‌وجهی کوچک: خانواده‌های ویروسی *Microviridae* و *Leviviridae* از اعضای این گروه هستند. کپسید آن‌ها به شکل بیست‌وجهی کوچک بوده و ژنومشان نیز از نوع DNA یا RNA تک‌رشته‌ای است.

بیولوژی و اکولوژی فاژ

از آنجایی که فاژها انگل‌های داخل سلولی اجباری باکتری‌ها هستند، برای تکثیر خود احتیاج دارند که به سلول باکتری وارد شوند. این وارد شدن با شناسایی و اتصال فاژ به گیرنده‌های اختصاصی سطح سلول باکتری اتفاق می‌افتد؛ سپس کل محتوای ژنتیکی فاژ به داخل باکتری تزریق می‌شود و کنترل سیستم رونویسی میزبان را به عهده می‌گیرد. با تکثیر شدن ژنوم فاژ، توالی‌های مربوط به پروتئین‌های کپسید ترجمه می‌شود و همه این قطعات به صورت خودبه‌خودی کنار هم جمع می‌شود تا ذرات ویرونی را تشکیل دهند (۵).

فاژها به طور معمول می‌توانند ۴ چرخه زندگی متفاوت را پیش بگیرند: لیزوژنیک، سودولیزوژنیک و عفونت مزمن. در همه این چرخه‌ها چندین مرحله مشترک اتفاق می‌افتد که عبارتند از: اتصال فاژ به میزبان، تزریق ژنوم به داخل سلول میزبان، تشکیل ذرات

1. Restriction Enzymes

2. Reverse Transcriptase – RT

3. Capsid

4. Tailed

5. Icosahedral

ویریونی، آزاد شدن ویریون‌ها و انتقال بیشتر.

اتصال به سلول باکتریایی که از طریق شناسایی پروتئین، لیپوپلی ساکارید یا مولکول اختصاصی دیگری در دیواره سلولی باکتری رخ می‌دهد، بسیار مرحله بااهمیتی برای فاز است؛ زیرا برای مرحله بعدی یعنی تزریق ژنوم ضروری است. قسمت انتهایی دم فاز می‌تواند شامل آنزیم‌هایی برای هیدرولیز دیواره سلولی باکتری مثل لیزوزیم پتیدوگلیکان وابسته به ویریون که پیوند بین N-استیل مورامیک اسید و N-استیل-D-گلوکوز آمین موجود در ساختار دیواره را هیدرولیز می‌کند، باشد. سپس ماده ژنتیکی ویروس وارد شده که با توجه به طبیعت خود می‌تواند به صورت یک پلازمید مستقل باقی بماند یا وارد ژنوم باکتریایی شود. تا این مرحله تمام چرخه‌های مورد بحث مشابه بوده‌اند، اما از این پس تفاوت‌ها آغاز می‌شود. چرخه سودولیروزنیک زمانی اتفاق می‌افتد که باکتری دچار کمبود مواد غذایی در محیط باشد؛ به این صورت که ژنوم ویروس داخل سلول به صورت غیرفعال باقی می‌ماند تا زمانی که شرایط برای رشد بهبود یابد، از این چرخه خارج و تکثیر پیدا کند. در مقابل، چرخه لیتیک به این صورت رخ می‌دهد که ژنوم فاز تکثیر می‌شود، پروتئین‌های کسپید ترجمه می‌شوند، ذرات ویریونی شکل می‌گیرد و این ویریون‌ها با پاره کردن غشای سلول باکتریایی که منجر به مرگ سلول می‌شود، آزاد می‌شوند. همچنین چرخه لیزوزنیک می‌تواند اتفاق افتد، به این صورت که ژنوم ویروسی پس از ورود به سلول، همراه ژنوم باکتری رونویسی می‌شود؛ اما ترجمه و تشکیل ذرات ویریونی اتفاق نمی‌افتد (۶). در چرخه عفونت مزمن نیز ذرات ویریونی به طور مداوم ولی با مقدار کمتر تولید می‌شود و بدون کشته شدن سلول باکتریایی میزبان این ذرات آزاد می‌شوند (۷). مطالعات قبلی نشان می‌دهد فازها می‌توانند یکی از این چرخه‌ها را در پیش گرفته و سپس با تغییر شرایط محیطی وارد چرخه متفاوتی شوند (۸). همچنین مشاهده شده است که شروع چرخه لیزوزنیک یا لیتیک در باکتریوفاز با یک سیگنال پتیدی

رمزگذاری شده توسط فاز کنترل می‌شود که نشان‌دهنده ارتباط بین جمعیت فاز است (۹).

از کشف فازها تا به امروز، عموماً نگاه انسان به این عوامل برای بررسی بیولوژی و ژنتیک آن‌ها بوده است؛ تا اینکه در چند دهه گذشته برخی صاحب‌نظران این عوامل را از بعد اکولوژیک و تکاملی بررسی کرده‌اند. از آن جایی که فازها بسیار متنوع هستند و در محیط‌های متفاوتی نیز می‌توانند حضور داشته باشند، بررسی آن‌ها می‌تواند کمک بزرگی به شناخت بهتر جهان میکروبی و کنترل شرایطی که ممکن است تهدیدی برای سلامت انسان به شمار رود، باشد (۱۰).

تاریخچه استفاده از فاز و معرفی «فاز تراپی»

کشف پدیده باکتریوفاز و شروع این عصر جدید در علوم زیستی به سال‌های ۱۹۱۵ و ۱۹۱۷ و با نام دو دانشمند انگلیسی و فرانسوی-کانادایی به طور مستقل با نام‌های Twort و Felix d'Herelle پیوند خورده است، به طوری که وجود عوامل ویروسی ناشناخته طی بررسی بیماران dysentery باکتریایی مشخص شده است. در این بیماران مشاهده شده است که غلظت این ویروس‌ها طی پیشرفت بیماری تغییر می‌کرده و در دوره بهبودی به اوج خود می‌رسیده است. همچنین رابطه متضادی بین تیترو ویروس و شدت بیماری مشاهده شده بود که باعث جلب توجه‌ها به این موضوع شده است (۱۱).

بعد از آنکه Felix d'Herelle از فازها برای کنترل عفونت سالمونلا در بیماری تیفوس پرندگان و عفونت ناشی از پاستورلا در بیماری سپسیس هموراژیک در حیوانات نتایج امیدوارکننده‌ای مشاهده کرد، برای بررسی ایمنی^۶ این روش سوسپانسیونی از فاز را روی خود و اطرافیانش آزمود و وقتی واکنش آسیب‌زایی مشاهده نشد، نقطه آغاز کارآزمایی‌های بالینی فاز برای انسان رقم خورد (۱۲-۱۱). با وجود همه این نتایج امیدوارکننده، در سال‌های بعد تا دهه ۱۹۷۰ استفاده از

^۶. Safety

Aranaga و همکاران در سال ۲۰۲۲ با بررسی ۲۷ تحقیق پیشین، که در مجموع بر روی ۱۶۵ بیمار صورت گرفته بود، در یک مطالعه مروری سیستماتیک با هدف بررسی موفقیت فائترایی بر عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به چند دارو، مشاهده کرده‌اند که این تکنیک با کارایی ۸۵ درصد موفق به کاهش یا حذف لود باکتریایی شده است (به صورت موضعی و سیستمیک) و هیچ عارضه جانبی مرتبط با این روش درمانی نیز مشاهده نشده است (۱۶).

در یک مطالعه مروری سیستماتیک دیگر که در آن کارایی و ایمنی فائترایی را در عفونت‌های موضعی بررسی شده است، ۲۷ تحقیق در زمینه عفونت زخم‌های مزمن، عفونت‌های درماتولوژیک و عفونت زخم‌های سوختگی مطالعه شده‌اند که به ترتیب ۸۶/۱ درصد، ۹۴/۱۴ درصد و ۷۷/۵ درصد درمان یا بهبودی حاصل شد. این مطالعه آشکار کرده است که استفاده از فائز خالص‌شده از راه‌های تجویز مختلف، ایمن و بدون عارضه جانبی است (۱۷).

در سال ۲۰۲۳ در انگلستان یک مطالعه مروری سیستماتیک بر اثر و ایمنی فائترایی در عفونت‌های جراحی قلب و عروق محیطی انجام شده است که ۱۴ پروژه تحقیقاتی در آن بررسی شده‌اند و شواهد درمان کامل و بهبودی به ترتیب ۷۰/۳ درصد و ۱۰/۸ درصد از ۴۰ بیمار مورد مطالعه را نشان می‌دهد. این درمان بدون عوارض جانبی و کاملاً ایمن گزارش شده است (۱۸).

در سال ۲۰۲۳ مطالعه مروری سیستماتیک دیگری در کانادا با موضوع بررسی فائترایی در عفونت‌های مجاری ادراری بر روی ۵۵ تحقیق in-vivo و کارآزمایی بالینی انجام شده است. در ۷۲ درصد این مطالعات پیشرفت‌های کلینیکال و میکروبیولوژیکال گزارش شده است که بیانگر پتانسیل فائترایی در این دسته عفونت‌ها است (۱۹).

جداسازی (ایزوله کردن) باکتریوفاژها

جداسازی یا ایزوله کردن فائز به اولین مرحله کشت

فاژها کنار گذاشته شد. این اتفاق به ۳ دلیل رخ داد:

۱- پس از مطالعات Felix d'Herelle تحقیقات جدید انجام شد و با استناد به نبود شناخت کافی از فاژها و محدودیت‌های استفاده از آن‌ها، این نتایج مورد انتقاد و بحث قرار گرفت.

۲- با شروع جنگ جهانی دوم و کشف آنتی‌بیوتیک‌ها (که بسیار شناخته‌شده‌تر بودند و کارایی بالاتری داشتند) توجه‌ها به سمت این داروها جلب شد.

۳- با ایجاد گونه‌های باکتریایی مقاوم به فائز و نبود شناخت کافی از مکانیسم‌های این امر، فائترایی برای مدتی رها شد (۱۱).

اما در سال‌های پس از آن به دلایلی که در ادامه به تفصیل بررسی خواهند شد، استفاده از فاژها مورد توجه قرار گرفت و کارآزمایی‌های بالینی بسیاری انجام شدند که در این مقاله به بررسی برخی از آن‌ها پرداخته شده است (جدول شماره ۱).

در دهه ۱۹۷۰ در پاکستان ۲ مطالعه پیاپی با موضوع مقایسه فائترایی و آنتی‌بیوتیک تراپی با تتراسایکلین‌ها در درمان بیماری وبا صورت گرفت. در یکی از مطالعات که دوز پائینی از فائز استفاده شده بود، هیچ تاثیری در بهبود بیماری مشاهده نشد؛ اما در مطالعه دیگر که دوزهای بسیار بالای فائز به بیماران داده شده بود، مشاهده شد که کوکتل فائزی در حذف باکتری‌های ویبریو کلرا بسیار موفق عمل کرده و مهم‌تر از آن، بر فلور نرمال روده اثر منفی نداشته است و برای بیمار سمیت ایجاد نمی‌کند (۱۴-۱۳).

در یک مطالعه مروری سیستماتیک که توسط کلارک و همکاران در سال ۲۰۲۰ در اروپا انجام شد، ۱۷ مقاله با موضوع بررسی اثر و ایمنی فائترایی در درمان عفونت‌های استخوان و مفصل وارد شدند که نتیجه باورنکردنی ۹۳/۱ درصد موفقیت در درمان با این روش مشاهده شد. این مطالعه مروری بیان کرده است که کارایی و ایمنی فائترایی با کوکتل‌های خالص‌سازی‌شده در این دسته از عفونت‌ها بسیار بالا است (۱۵).

ویروس در میزبان باکتریایی گفته می‌شود. اصلی‌ترین روشی که برای این امر استفاده می‌شود، همان روشی است که برای اولین بار Felix d'Herelle پس از شناسایی این عوامل، آن را استفاده کرد؛ این روش همچنین به عنوان غنی‌سازی فاز نیز شناخته می‌شود. در این روش ابتدا نمونه‌ای که احتمال حضور فاز در آن بالا است (مثل فاضلاب و خاک) با باکتری میزبان فاز احتمالی مخلوط و کشت داده می‌شود. سپس توسط فیلتراسیون یا سانتریفیوژ باکتری از نمونه جدا می‌شود و آزمایش تعیین مقدار^۷ برای اطمینان از حضور باکتریوفاز در نمونه انجام می‌شود. در آخرین مرحله نیز خصوصیات حیاتی فازها مانند طیف میزبان، قدرت آلوده کردن باکتری و لیتیک بودن یا نبودن چرخه زندگی ویروس بررسی می‌شود (۲۱-۲۰).

فازتراپی، جایگزین مناسب آنتی‌بیوتیک درمانی

«فازتراپی» عنوانی برای توصیف استفاده درمانی از باکتریوفازها در آلوده کردن و سپس حذف باکتری‌های بیماری‌زا در بدن بیمار است. در این روش از فازهای لیتیکی که میزبان اختصاصی آن‌ها باکتری پاتوژن هدف است، استفاده می‌شود که به خوبی توانایی آلوده کردن آن را دارد و پس از حذف آن با آزاد کردن ویروئیدهای جدید و ادامه چرخه زندگی خود می‌توانند به دیگر سلول‌های باکتریایی در بدن بیمار نیز حمله کنند (۲۲).

چند سال پس از کشف پنی سیلین توسط آقای فلمینگ در سال ۱۹۲۸ ایشان طی مقاله‌ای نگرانی خود را درباره استفاده نادرست از آنتی‌بیوتیک‌ها بیان کرده‌اند که می‌تواند باعث بروز مقاومت در باکتری‌ها شود (با وجود نبود شناخت مکانیسم‌های مقاومت در زمان خود) (۲۳). با کشف آنتی‌بیوتیک‌ها دوره طلایی پزشکی در غرب آغاز شد و کشف و تولید کلاس‌های جدید این داروها، باعث افزایش چشمگیر استفاده از

آن‌ها در سراسر دنیا شده است. با شروع قرن ۲۱ تولید کلاس‌های جدید این داروها به شدت کاهش یافته و پیامدهایی را به دنبال داشته است:

۱- به دلیل استفاده زیاد و نادرست، برخی باکتری‌های پاتوژن به داروهای قبلی مقاومت نشان داده‌اند.

۲- آنتی‌بیوتیک‌های جدیدی که در دسترس قرار می‌گرفت از مکانیسم‌های مشابه با داروهای قبلی استفاده می‌کرده‌اند؛ که این امر نیز باعث ایجاد مقاومت متقاطع بین کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی مشابه شده است (۲۴).

مقاومت آنتی‌بیوتیکی یکی از بزرگ‌ترین تهدیدهای سلامت جهانی در دهه اخیر به شمار می‌آید؛ به طوری که سازمان بهداشت جهانی آن را مسئول ۱/۲۷ میلیون مرگ‌ومیر و مرتبط با ۴/۹۵ میلیون مرگ‌ومیر در سال ۲۰۱۹ در جهان معرفی کرده است. این پدیده بر تمام کشورهای جهان، در هر منطقه‌ای و با هر میزان ثروت، اثر سوء خود را می‌گذارد؛ اما آثار زیان‌بار آن در مناطق با امکانات و درآمد کم، به دلیل استفاده بیشتر و نادرست از آنتی‌بیوتیک‌ها، بیشتر به چشم می‌خورد (۲۵).

باکتری‌های مقاوم به چند دارو با سرعت هشداردهنده‌ای در چند دهه اخیر افزایش پیدا کرده‌اند که مسبب مشکلات بهداشتی بسیاری در مراکز درمانی شده‌اند؛ این پدیده یک اورژانس پزشکی به شمار می‌آید؛ به طوری که با افزایش بیماری و مرگ‌ومیر نیاز فوری به روش‌های جایگزین درمانی را اعلام می‌کند. در حال حاضر با کمبود روش‌های پیشگیری از بیماری‌های عفونی، کمبود داروهای موثر در درمان آن‌ها و تعداد اندک آنتی‌بیوتیک‌های جدیدی که در مراحل بالینی تحقیقات هستند، نیاز به روش‌های موثر جایگزین بیش از هر زمانی احساس می‌شود (۲۶).

سودوموناس آئروژینوزا یک پاتوژن گرم منفی فرصت‌طلب است که شایع‌ترین عفونت‌های بیمارستانی شدید را ایجاد می‌کند. این باکتری به ندرت اشخاص سالم را درگیر می‌کند، اما در افراد با ضعف سیستم

⁷. Assay

ایمنی و بیماریانی مثل مبتلایان به سیستمیک فیروزیس^۸ علت نرخ بالایی از مرگ و میر است. این پاتوژن در حال حاضر به بسیاری از کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی موجود مقاومت نشان داده است. مکانیسم‌های ایجاد این مقاومت که در بسیاری از باکتری‌های دیگر نیز مشابه هستند، به سه دسته کلی تقسیم می‌شوند:

مقاومت ذاتی که شامل نفوذپذیری کم غشای خارجی باکتری برای مولکول دارو می‌شود، آنزیم‌های غیر فعال‌کننده آنتی‌بیوتیک‌ها و بیان پمپ‌های خارج‌کننده دارو روی غشای باکتری که مولکول‌های داروی وارد شده به سلول را به محیط بیرون پرتاب می‌کند.

مقاومت اکتسابی که شامل انتقال افقی ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها بین سلول‌های باکتری است و تغییرات ژنتیکی که در اثر جهش‌ها ایجاد می‌شوند.

مقاومت انطباقی که همان تشکیل بیوفilm توسط سلول‌های باکتری پاتوژن است. در این روش، بیوفilm همانند سدی در مقابل نفوذ دارو به باکتری عمل می‌کند و مسئول عفونت‌های راجعه و طولانی‌مدت در بیماران CF است (جدول شماره ۲) (۲۷).

با توجه به اهمیت موضوع در دهه‌های اخیر روش‌های جایگزین بسیاری برای آنتی‌بیوتیک تراپی مطرح شده است، اما اکثر این روش‌ها به دلایلی مثل نبود پاسخ مناسب، دسترسی محدود و از همه مهم‌تر، عوارض جانبی جدی امیدبخش نبوده‌اند.

اولین روش جایگزین پیشنهادی استفاده از نانوپارتیکل‌های فلزاتی مثل نقره در درمان عفونت‌های مقاوم بوده است که با ایجاد اختلال در غشا و آنزیم‌های سلول باکتری و همچنان تولید گونه‌های ROS باعث مهار عفونت می‌شده‌اند؛ اما این روش به دلیل دوز بالای مورد نیاز نانوپارتیکل‌های فلزی برای بروز آثار ضد میکروبی، سمیت سلولی شدیدی در بیمار ایجاد می‌کند و این روش مورد توجه قرار نگرفته است (۲۹).

روش پیشنهادی دوم استفاده از ترکیبات آمونیوم

ترشیاری مثل بنزالکونیوم کلراید^۹ بوده است که با توجه به خاصیت آمفیفیلیک این مولکول‌ها می‌توانستند به غشای سلولی متصل شده و با ایجاد اختلال در آن، باعث مرگ سلول باکتری شوند. مشکل اساسی این روش به مکانیسم عمل آن بر می‌گردد که می‌توانست همین آثار را روی سلول‌های قرمز خونی ایجاد کند و باعث همولیز شود (۳۰).

با توجه به این موضوع که دیواره سلولی باکتری و بیوفilm ساختار آنیونی دارند، ترکیبات کاتیونی می‌توانند با برهمکنش‌های الکترواستاتیک باعث ایجاد منفذ در دیواره سلول و نشت سیتوپلاسم به بیرون شوند که برای سلول باکتری کشنده است. مشتقات کیتوزان با استناد بر این تئوری به عنوان یک روش جایگزین آنتی‌بیوتیک درمانی پیشنهاد شده‌اند. این ترکیبات پلیمری به دلیل محلولیت در آب پایین، ویسکوزیته بالا و تمایل به پروتئین‌های انعقادی خون با چالش‌های بسیار حیاتی مواجه شده‌اند (۳۱).

روش بعدی که پیشنهاد شد، استفاده از پپتیدهای ضد میکروبی بوده است که خود به دو دسته طبیعی و سنتتیک طبقه‌بندی می‌شوند. این پپتیدها به دلیل هزینه بسیار زیادی که برای استخراج یا سنتز آن‌ها مورد نیاز بوده است و همچنین کارایی پایین، کمتر مورد توجه قرار گرفته‌اند.

بسیاری روش‌های دیگر مثل استفاده از مواد پاسخ‌دهنده به محرک‌ها، استفاده از آنزیم DNase I و بسیاری دیگر نیز مطرح شده‌اند که در مراحل تحقیقاتی هستند یا به دلایل ذکر شده کنار گذاشته شده‌اند.

استفاده از باکتریوفاژها در کنترل عفونت‌های باکتریایی به دلیل اختصاصیت بالای فاژها در آلوده کردن پاتوژن و نرخ پایین بروز عوارض جانبی مثل تاثیر منفی بر سلول‌های انسانی یا فلور نرمال روده، آینده‌دارترین روش پیشنهادی به نظر می‌آید (۳۲). این روش همچنین مشخص شده است در ترکیب با آنتی‌بیوتیک می‌تواند آثار سینرژستیک ایجاد کرده و دوز مورد نیاز از هر

^۹. BAC

^۸. CF

عامل را کاهش دهد که بسیار مفید است (۳۰).

نتیجه گیری

با توجه به خطراتی که مقاومت آنتی بیوتیکی در دهه های اخیر برای سلامت انسان در همه مناطق جهان ایجاد کرده است و افزایش نرخ بیماری های عفونی مقاوم به چند دارو و همچنین تعداد اندک آنتی بیوتیک های جدیدی که احتمالا در سال های آینده وارد بازار دارویی می شوند، یافتن یک روش جایگزین کارا و ایمن برای درمان عفونت ها بسیاری حیاتی به نظر می رسد. با بررسی تحقیقاتی که در زمینه عفونت های مقاوم متفاوت در

سال های گذشته انجام شده است، مشاهده می شود که فاز تراپی بسیار ایمن بوده و کارایی بالایی از خود نشان می دهد. انجام مطالعات بالینی بیشتر برای یافتن رژیم های درمانی مطمئن و بی خطر که بتوانند جایگزین آنتی بیوتیک درمانی در برخی موارد مقاوم باشد، در این بازه زمانی می تواند بسیار مفید باشد.

جدول شماره ۱: تاریخچه فاز تراپی					
نویسندگان	سال چاپ	نوع مطالعه	درصد موفقیت «فاز تراپی»	نوع عفونت مورد مطالعه	نتیجه
Marcuk و همکاران	۱۹۷۱	مداخله ای	-	ویا	در دوز مطالعه شده تتراسایکلین ها عملکرد بهتری نشان داده اند.
Monsur و همکاران	۱۹۷۰	مداخله ای	-	ویا	موثر در حذف باکتری ویبریو کلرا، ایجاد نکردن اثر منفی بر فلور نرمال روده و ایجاد نکردن سمیت در بیماران مشاهده شده است.
Clarke و همکاران	۲۰۲۰	مروری سیستماتیک (۱۷ مقاله وارد مطالعه شد)	۹۳/۱٪	عفونت های استخوان و مفاصل	کارایی و ایمنی بسیار بالا کوکتل فازی در این نوع عفونت مشاهده شده است.
Aranaga و همکاران	۲۰۲۲	مروری سیستماتیک (۲۷ مقاله وارد مطالعه شد)	۸۵٪	عفونت های ناشی از باکتری های مقاوم به چند دارو	هیچ عارضه جانبی مرتبط با درمان مشاهده نشده است.
Steele و همکاران	۲۰۲۰	مروری سیستماتیک (۲۷ مقاله وارد مطالعه شد)	۸۶/۱٪ (عفونت زخم های مزمن) ۹۴/۱۴٪ (عفونت های درماتولوژیک) ۷۷/۵٪ (عفونت زخم های سوختگی)	عفونت های موضعی	ایمنی و عدم بروز عارضه جانبی مشاهده شده است.
Simpson و همکاران	۲۰۲۳	مروری سیستماتیک (۱۴ مقاله وارد مطالعه شد)	۷۰/۳٪ (درمان کامل) ۱۰/۸٪ (بهبودی)	عفونت های جراحی قلب و عروق	ایمنی و عدم بروز عارضه جانبی مشاهده شده است.
Al-Anany و همکاران	۲۰۲۳	مروری سیستماتیک (۵۵ مقاله وارد مطالعه شد)	۷۲٪	عفونت های مجاری ادراری	نتایج بیانگر پتانسیل فاز درمانی در این نوع عفونت بوده است.

جدول شماره ۲: خلاصه خصوصیات آنتی بیوتیک ها (۲۸)			
خانواده آنتی بیوتیکی	مثال (ها)	هدف دارو	مکانیسم مقاومت باکتریایی
بتا لاکتام ها	پنی سیلین (آمپی سیلین)، سفالوسپورین (سفالکسین)، کاباپنم (ایمی پنم)، مونوباکتام (آزترنونام)	دیواره سلولی	تجزیه آنزیمی، تغییر هدف، پمپ خارج کننده
گلیکوپتیدها	ونکو مایسین، تالوانسین، داپتومایسین	دیواره سلولی	تغییر هدف
تتراسایکلین ها	داکسی سایکلین، تیگسیکلین	سنتز پروتئین	تغییر هدف، تجزیه آنزیمی، پمپ خارج کننده
ماکرو لیدها	اریترومایسین، کلاریترومایسین، آزیترومایسین	سنتز پروتئین	تجزیه آنزیمی، تغییر هدف، پمپ خارج کننده
کتولیدها	کلیندامایسین	سنتز پروتئین	تغییر هدف، تجزیه آنزیمی
استرپتوگرامین ها	کوئینوپریستین، دالفوپریستین	سنتز پروتئین	تجزیه آنزیمی، تغییر هدف، پمپ خارج کننده
اگسازولیدونین ها	لینزولید	سنتز پروتئین	تغییر هدف
آمینو گلیکوزیدها	استرپتومایسین، جنتامایسین، آمیکاسین	سنتز پروتئین	تغییر هدف، تجزیه آنزیمی، پمپ خارج کننده
سولفونامیدها	سولفامتوکسازول، سولفادایازین	سنتز فولات	تغییر هدف، پمپ خارج کننده
فلوروکینولون ها	لووفلوکساسین، سیپروفلوکساسین	همانندسازی DNA	تغییر هدف

References

- Salmond GP, Fineran PC. A century of the phage: past, present and future. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(12):777-786.
- Dion MB, Oechslin F, Moineau S. Phage diversity, genomics and phylogeny. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(3):125-138.
- Kan L, Barr JJ. A Mammalian Cell's Guide on How to Process a Bacteriophage. *Annu Rev Virol.* 2023;10(1):183-198.
- Hitchcock NM, Devequi Gomes Nunes D, Shlach J, Valeria Saraiva Hodel K, Dantas Viana Barbosa J, Alencar Pereira Rodrigues L, et al. Current clinical landscape and global potential of bacteriophage therapy. *Viruses.* 2023;15(4):1020.
- Ofir G, Sorek R. Contemporary Phage Biology: From Classic Models to New Insights. *Cell.* 2018;172(6):1260-1270.
- Olszak T, Latka A, Roszniowski B, Valvano MA, Drulis-Kawa Z. Phage Life Cycles Behind Bacterial Biodiversity. *Curr Med Chem.* 2017;24(36):3987-4001.
- Clokier MRJ, Blasdel BG, Demars BOL, Sicheritz-Pontén T. Rethinking Phage Ecology by Rooting it Within an Established Plant Framework. *Phage (New Rochelle).* 2020;1(3):121-136
- Young R. Phage lysis: three steps, three choices, one outcome. *J Microbiol.* 2014;52(3):243-258.
- Erez Z, Steinberger-Levy I, Shamir M, Doron S, Stokar-Avihail A, Peleg Y, et al. Communication between viruses guides lysis-lysogeny decisions. *Nature.* 2017;541(7638):488-493.
- Blazanin M, Turner PE. Community context matters for bacteria-phage ecology and evolution. *ISME J.* 2021;15(11):3119-3128.
- 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(2):277-283.
- Summers WC. Bacteriophage therapy. *Annu Rev Microbiol.* 2001;55:437-451.
- Marcuk LM, Nikiforov VN, Scerbak JF, Levitov TA, KotljaroVA RI, Naumsina MS, et al. Clinical studies of the use of bacteriophage in the treatment of cholera. *Bull World Health Organ.* 1971;45(1):77-83.
- Monsur KA, Rahman MA, Huq F, Islam MN, Northrup RS, Hirschhorn N. Effect of massive doses of bacteriophage on excretion of vibrios, duration of diarrhoea and output of stools in acute cases of cholera. *Bull World Health Organ.* 1970;42(5):723-732.

15. Clarke AL, De Soir S, Jones JD. The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Bone and Joint Infections: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(11):795.
16. Aranaga C, Pantoja LD, Martínez EA, Falco A. Phage Therapy in the Era of Multidrug Resistance in Bacteria: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022 21;23(9):4577
17. Steele A, Stacey HJ, de Soir S, Jones JD. The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Superficial Bacterial Infections: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(11):754.
18. Simpson EA, MacLeod CS, Stacey HJ, Nagy J, Jones JD. The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Infections in Cardiac and Peripheral Vascular Surgery: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(12):1684
19. Al-Anany AM, Hooey PB, Cook JD, Burrows LL, Martyniuk J, Hynes AP, et al. Phage Therapy in the Management of Urinary Tract Infections: A Comprehensive Systematic Review. *Phage (New Rochelle)*. 2023;4(3):112-127.
20. Aghaee BL, Mirzaei MK, Alikhani MY, Mojtahedi A. Sewage and sewage-contaminated environments are the most prominent sources to isolate phages against *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):1-8.
21. Hyman P. Phages for phage therapy: isolation, characterization, and host range breadth. *Pharmaceuticals*. 2019;12(1):35.
22. Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, Kutter EM. Phage treatment of human infections. *Bacteriophage*. 2011;1(2):66-85.
23. Fleming A. Penicillin. Nobel Lecture. 1945.
24. Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):219-232.
25. WHO. Antimicrobial resistance. 2024
26. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *J Infect Public Health*. 2017;10(4):369-378.
27. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019;37(1):177-192.
28. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology 14th Edition: McGraw-Hill Education; 2017.
29. Sirelkhatim A, Mahmud S, Seeni A, Kaus NHM, Ann LC, Bakhori SKM, et al. Review on Zinc Oxide Nanoparticles: Antibacterial Activity and Toxicity Mechanism. *Nanomicro Lett*. 2015;7(3):219-242.
30. Xu Q, Hu X, Wang Y. Alternatives to Conventional Antibiotic Therapy: Potential Therapeutic Strategies of Combating Antimicrobial-Resistance and Biofilm-Related Infections. *Mol Biotechnol*. 2021;63(12):1103-1124.
31. Raafat D, von Bargen K, Haas A, Sahl HG. Insights into the mode of action of chitosan as an antibacterial compound. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(12):3764-3773.
32. Pirnay J-P, Djebara S, Steurs G, Griselain J, Cochez C, De Soir S, et al. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study. *Nat Microbiol*. 2024;9(6):1434-1453.