

Bölüm 15

DİRENÇLİ ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE BAKTERİYOFAJLAR

Taylan BOZOK¹

GİRİŞ

Günümüzde enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin keşfinden bu yana direnç problemi artarak devam etmektedir. Özellikle hastane kökenli *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* etkenlerine bağlı enfeksiyonlarda klinisyeni çoğu zaman çaresiz bırakacak direnç paternleri ile sık karşılaşılmaktadır ^(1, 2). Yine insanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan tüberküloz (TB) gibi sinisi, tedavisi uzun ve zahmetli enfeksiyonlarda son yıllarda görülen tüm ilaçlara dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşları dünya çapında halk sağlığı ve TB kontrolü için bir tehdit oluşturmaktadır ⁽³⁾.

Bu şekilde bakterilerin antibiyotiklere karşı yeni direnç mekanizmaları geliştirmesi sonucunda ortaya çıkan çoklu ilaca dirençli, yaygın ilaca dirençli ve hatta tüm ilaçlara dirençli bakterilerin hızlı bir şekilde küresel yayılımı endişe verici bir durumdur ⁽⁴⁾. Bu küresel yayılım hızı çağımızın getirdiği ulaşım kolaylıkları ile birlikte giderek artmış durumdadır ve yeni nesil antibiyotiklere bile dirençli bakterilerin kısa zamanda oluşması kaçınılmaz hale gelmektedir. Bu durum enfeksiyonlara bağlı ölümleri önlemeyi zorlaştırmakta ve acil bir şekilde yeni antimikrobiyallere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ancak son 35 yıldır yeni sınıf antibiyotik keşfedilmemiştir ve bu süreçte piyasaya sürülen antibiyotiklerin mevcut moleküllerin birlikteliği ya da iyileştirmesi ile oluşturulduğu görülmektedir ⁽¹⁾.

Faj olarak da bilinen bakteriyofajlar, yalnızca bakterileri enfekte etme ve öldürme özelliğine sahip virüslerdir. Dünyada en çok bulunan biyolojik ajan olarak kabul edilirler ⁽⁵⁾. Fajlar antibiyotik öncesi dönemde bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmış ve iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ancak yapılan ilk araştırmalarda uygun kontrollerin olmaması, tekrarlanabilirlik eksikliği ve çeşitli yayınlanmış çalışmalardan elde edilen tutarsız sonuçlar büyük eleştiriler almıştır ve

¹ Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı, Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji, taylanbozok@hotmail.com

si buna iyi bir örnek teşkil etmektedir. Biyomühendislik çalışmaları ile istenilen koşulları sağlayacak sentetik fajlar oluşturma deneyimi birçok konuda önümüze çıkan engelleri aşmamızı sağlayacaktır. Günümüzde önemi daha çok anlaşılan mikrobiyotaya zarar veren geniş spektrumlu antibiyotiklere nazaran direkt hedefe yönelik etki mekanizmalarına sahip olan fajların dirençli enfeksiyonların tedavisinde kullanılması umut verici bir durumdur.

Yakın gelecekte sentetik biyoloji devrimi ile beraber genomlara manipüle etme becerisinin en iyi düzeye taşınacağını düşünmek hiç de yanlış olmaz. Bu gelişmelerle bakteriyofajların antimikrobiyal etkisi dışında belki de insan hücrelerini hedefleyen fajların oluşturulması ile birçok hastalığın tedavisinde kullanımı mümkün olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Durand, G. A., Raoult, D., Dubourg, G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents*, 2019; 53 (4), 371-382. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010
2. Assimakopoulos, S. F., Karamouzou, V., Lefkaditi, A., et al. Triple combination therapy with high-dose ampicillin/sulbactam, high-dose tigecycline and colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*: a case series study. *Infez Med*, 2019; 27 (1), 11-16.
3. Allué-Guardia, A., Saranathan, R., Chan, J., et al. Mycobacteriophages as Potential Therapeutic Agents against Drug-Resistant Tuberculosis. *Int J Mol Sci*, 2021; 22 (2), 735. Doi: 10.3390/ijms22020735
4. WHO (2021). *Antimicrobial Resistance*. (21/05/2021 tarihinde (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. adresinden ulaşılmıştır).
5. Kasman, L. M., Porter, L. D. (2021). *Bacteriophages*. In: StatPearls[Internet].
6. Summers, W. C. Bacteriophage therapy. *Annu Rev Microbiol*, 2001; 55 (1), 437-451. Doi: 10.1146/annurev.micro.55.1.437
7. Wittebole, X., De Roock, S., Opal, S. M. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence*, 2014; 5 (1), 226-235. Doi: 10.4161/viru.25991
8. Arias, C. A., Murray, B. E. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century—a clinical super-challenge. *N Engl J Med*, 2009; 360 (5), 439-443. Doi: 10.1056/NEJMp0804651
9. Torres-Barcelo, C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria. *Emerg Microbes Infect*, 2018; 7 (1), 168. Doi: 10.1038/s41426-018-0169-z
10. Summers, W. C. Félix Hubert d'Herelle (1873–1949): History of a scientific mind. *Bacteriophage*, 2016; 6 (4), e1270090. Doi: 10.1080/21597081.2016.1270090
11. Chanishvili, N. Phage therapy—history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Adv Virus Res*, 2012; 83, 3-40. Doi: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3
12. Salmond, G. P., Fineran, P. C. A century of the phage: past, present and future. *Nat Rev Microbiol*, 2015; 13 (12), 777-786. Doi: 10.1038/nrmicro3564
13. d'Herelle, F. Bacteriophage as a treatment in acute medical and surgical infections. *Bull of the N Y Acad Med*, 1931; 7 (5), 329-348.
14. Bruynoghe, R. M. J. Essais de thérapeutique au moyen du bacteriophage du Staphylocoque. *Compt Rend Soc Biol*, 1921; 85, 1120-1121.
15. Summers, W. C. The strange history of phage therapy. *Bacteriophage*, 2012; 2 (2), 130-133. Doi: 10.4161/bact.20757

16. Ruska, H. Die Sichtbarmachung der bakteriophagen lyse im übermikroskop. *Naturwissenschaften*, 1940; 28 (3), 45-46.
17. Altamirano, F. L. G., Barr, J. J. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clin Microbiol Rev*, 2019; 32 (2), e00066-18. Doi: 10.1128/CMR.00066-18
18. Gardner, G. M., Weiser, R. S. A Bacteriophage for *Mycobacterium smegmatis*. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1947; 66 (1), 205-206. Doi: 10.3181/00379727-66-16037
19. Azimi, T., Mosadegh, M., Nasiri, M. J., et al. Phage therapy as a renewed therapeutic approach to mycobacterial infections: A comprehensive review. *Infect Drug Resist*, 2019; 12, 2943. Doi: 10.2147/IDR.S218638. eCollection 2019
20. Sulakvelidze, A., Alavidze, Z., Morris, J. G. Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45 (3), 649-659. Doi: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001
21. Summers, W. C. (1999). *Felix d'Herelle and the origins of molecular biology*. (1st Ed.) New Haven and London: Yale University Press
22. Fiers, W., Contreras, R., Duerinck, F., et al. Complete nucleotide sequence of bacteriophage MS2 RNA: primary and secondary structure of the replicase gene. *Nature*, 1976; 260 (5551), 500-507. Doi: 10.1038/260500a0
23. Young, R., Wang, N., Roof, W. D. Phages will out: strategies of host cell lysis. *Trends Microbiol*, 2000; 8 (3), 120-128. Doi: 10.1016/s0966-842x(00)01705-4
24. Ackermann, H-W. Frequency of morphological phage descriptions in the year 2000. *Arch Virol*, 2001; 146 (5), 843-857 Doi: 10.1007/s007050170120.
25. Aydođan, D. Y., Hadımlı, H. H. Bakteriyofaj tedavisi. *Etlık Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 2016; 27 (1), 38-47. Doi: 10.35864/evmd.514172
26. Merrill, C. R., Scholl, D., Adhya, S. L. The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine. *Nat Rev Drug Discov*, 2003; 2 (6), 489-497. Doi: 10.1038/nrd1111
27. Bradbury, J. 'My enemy's enemy is my friend'. *Lancet*, 2004; 363 (9409), 624-624. Doi: 10.1016/s0140-6736(04)15629-8
28. Parisien, A., Allain, B., Zhang, J., et al. Novel alternatives to antibiotics: bacteriophages, bacterial cell wall hydrolases, and antimicrobial peptides. *J Appl Microbiol*, 2008; 104 (1), 1-13. Doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03498.x
29. Ugorakova, J., Bukovska, G. Lysins and holins: tools of phage-induced lysis. *Biologia*, 2003; 58 (3), 327-334.
30. Roach, D. R., Donovan, D. M. Antimicrobial bacteriophage-derived proteins and therapeutic applications. *Bacteriophage*, 2015; 5 (3), e1062590. Doi: 10.1080/21597081.2015.1062590
31. Dubos, R., Avery, O. T. Decomposition of the capsular polysaccharide of pneumococcus type III by a bacterial enzyme. *J Exp Med*, 1931; 54 (1), 51-71. Doi: 10.1084/jem.54.1.51
32. Yacoby, I., Benhar, I. Targeted filamentous bacteriophages as therapeutic agents. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008; 5 (3), 321-329. Doi: 10.1517/17425247.5.3.321
33. Rhoads, D., Wolcott, R., Kuskowski M., et al. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. *J Wound Care*, 2009; 18 (6), 237-243. Doi: 10.12968/jowc.2009.18.6.42801
34. Wright, A., Hawkins, C., Änggärd, E., et al. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clin Otolaryngol*, 2009; 34 (4), 349-357. Doi: 10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x
35. Jault, P., Leclerc, T., Jennes, S., 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 (1), 35-45. Doi: 10.1016/S1473-3099(18)30482-1
36. Sarker, S. A., Berger, B., Deng, Y., et al. Oral application of *Escherichia coli* bacteriophage: safety tests in healthy and diarrheal children from Bangladesh. *Environ Microbiol*, 2017; 19 (1), 237-250. Doi: 10.1111/1462-2920.13574. Epub 2016 Nov 13

37. Gindin, M., Febvre, H. P., Rao, S., et al. Bacteriophage for gastrointestinal health (PHAGE) study: Evaluating the safety and tolerability of supplemental bacteriophage consumption. *J Am Coll Nutr*, 2019; 38 (1), 68-75. Doi: 10.1080/07315724.2018.1483783
38. Speck, P., Smithyman, A. Safety and efficacy of phage therapy via the intravenous route. *FEMS Microbiol Lett*, 2016; 363 (3), fnv242. Doi: 10.1093/femsle/fnv242
39. Fabijan, A. P., Lin, R. C., Ho, J., et al. Safety of bacteriophage therapy in severe Staphylococcus aureus infection. *Nat Microbiol*, 2020; 5 (3), 465-472. Doi: 10.1038/s41564-019-0634-z
40. Comeau, A. M., Tétart, F., Trojet, S. N., et al. Phage-antibiotic synergy (PAS): β -lactam and quinolone antibiotics stimulate virulent phage growth. *PLoS One*, 2007; 2 (8), e799. Doi: 10.1371/journal.pone.0000799.
41. Knezevic, P., Curcin, S., Aleksic, V., et al. Phage-antibiotic synergism: a possible approach to combatting Pseudomonas aeruginosa. *Res Microbiol*, 2013; 164 (1), 55-60. Doi: 10.1016/j.resmic.2012.08.008
42. Kamal, F., Dennis, J. J. Burkholderia cepacia complex phage-antibiotic synergy (PAS): antibiotics stimulate lytic phage activity. *Appl Environ Microbiol*, 2015; 81 (3), 1132-1138. Doi: 10.1128/AEM.02850-14
43. Kaur, S., Harjai, K., Chhibber, S. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus phage plaque size enhancement using sublethal concentrations of antibiotics. *Appl Environ Microbiol*, 2012; 78 (23), 8227-8233. Doi: 10.1128/AEM.02371-12
44. Chaudhry, W. N., Concepcion-Acevedo, J., Park, T., et al. Synergy and order effects of antibiotics and phages in killing Pseudomonas aeruginosa biofilms. *PLoS One*, 2017; 12 (1), e0168615. Doi: 10.1371/journal.pone.0168615
45. Edgar, R., Friedman, N., Molshanski-Mor, S., et al. Reversing bacterial resistance to antibiotics by phage-mediated delivery of dominant sensitive genes. *Appl Environ Microbiol*, 2012; 78 (3), 744-751. Doi: 10.1128/AEM.05741-11
46. Monteiro, R., Pires, D. P., Costa, A. R., et al. Phage therapy: going temperate? *Trends Microbiol*, 2019; 27 (4), 368-378. Doi: 10.1016/j.tim.2018.10.008
47. Bakhshinejad, LA-M., Baradaran, B., Motallebnezhad, M., et al. Phage display as a promising approach for vaccine development. *J Biomed Sci*, 2016; 23 (1), 66. Doi: 10.1186/s12929-016-0285-9
48. Keen, E. C. A century of phage research: bacteriophages and the shaping of modern biology. *Bioessays*, 2015; 37 (1), 6-9. Doi: 10.1002/bies.201400152
49. Lenneman, B. R., Fernbach, J., Loessner, M. J., et al. Enhancing phage therapy through synthetic biology and genome engineering. *Curr Opin Biotechnol*, 2021; 68, 151-159. Doi: 10.1016/j.copbio.2020.11.003
50. Furfaro, L. L., Payne, M. S., Chang, B. J. Bacteriophage therapy: clinical trials and regulatory hurdles. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018; 8, 376. Doi: 10.3389/fcimb.2018.00376
51. Torres-Barceló, C., Hochberg, M. E. Evolutionary rationale for phages as complements of antibiotics. *Trends Microbiol*, 2016; 24 (4), 249-256. Doi: 10.1016/j.tim.2015.12.011