

مجله ایمنی زیستی

دوره ۱۵، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۱

ISSN ۲۷۱۶-۹۸۰۴ الکترونیکی، ISSN ۲۷۱۷-۰۶۳۲ چاپی

بررسی ایمنی استفاده از باکتریوفازها در درمان و کنترل زیستی



نوع مقاله: مروری [20.1001.1.27170632.1401.15.3.3.1](https://doi.org/10.1001.1.27170632.1401.15.3.3.1)

اعظم علی اصغری و شاره^{۱،۲}، آمنه الیکائی^{۱،۲*}

۱- گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات میکروبیولوژی کاربردی و بیوتکنولوژی میکروبی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران

+ هر دو نویسنده به عنوان نویسنده اول هستند.

a.elikaei@alzahra.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۰۴، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۲۰

صفحه ۵۳-۶۴

چکیده

باکتریوفازها ویروس‌هایی هستند که به صورت اختصاصی باکتری‌ها را مورد هدف قرار می‌دهند. با توجه به فراوانی گسترده آنها در طبیعت و جداسازی آسان از محیط‌های مختلف و همچنین نگرانی در مورد مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها، به تازگی توجه زیادی به استفاده از باکتریوفازها برای درمان عفونت‌های باکتریایی شده است. همچنین مطالعات زیادی در مورد کاربرد و استفاده از باکتریوفازها در صنایع مختلف از جمله صنایع غذایی انجام گرفته است. اما قبل از استفاده و کاربردی کردن استفاده از فازها لازم است ایمن و بدون ضرر بودن آنها اثبات شود و در صورت نیاز الزامات قانونی لازم برای استفاده از آنها تعیین شود. در حالی که در مطالعات فاز درمانی به طور کلی تا به امروز ایمن اعلام شده است، اما هنوز درک جامعی از تعاملات بین فاز و میزبان انسانی وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: باکتریوفاز، سمیت، عوامل ایمن، فاز درمانی، کنترل زیستی.

مقدمه

فاژها عوامل ضدباکتری طبیعی هستند که باکتری‌های اختصاصی خود را بدون تأثیر بر سایر باکتری‌ها، هدف قرار می‌دهند. با این حال، هر فاژ به‌طور معمول محدوده میزبان خاص خود را دارد. در حالی که برخی از فاژها می‌توانند گونه‌ها یا حتی جنس‌های مختلف را آلوده کنند، اکثر فاژها فقط می‌توانند طیف بسیار محدودی از سویه‌های باکتریایی را در یک گونه خاص آلوده کنند. محدود بودن طیف میزبان فاژها احتمالاً یک ویژگی ذاتی فاژها و نتیجه تکامل طولانی برهمکنش‌های فاژ-باکتری در طبیعت است. با توجه به این ویژگی، فاژها می‌توانند به‌عنوان عوامل ضد باکتریایی دقیق عمل کنند (Kim et al. 2019). فاژ درمانی به‌ویژه در درمان عفونت‌های باکتریایی مزمن که نسبت به درمان‌های دیگر مقاومت دارند و در کنترل شیوع بیماری، به‌ویژه همه‌گیری‌های مکرر در کشورهای در حال توسعه، مفید است (Skurnik et al. 2007).

برخی از فاژها فعالیت ضد بیوفیلم نیز دارند که می‌توانند برای درمان عفونت‌های پایدار در دستگاه‌های مختلف بدن مفید باشند. مزایای دیگر استفاده از فاژها شامل هم‌افزایی ترکیبات فاژ-آنتی‌بیوتیک برای لیز کردن مستقیم سلول‌های

میزبان باکتریایی یا اعمال فشار انتخابی است که باعث کاهش بیماری‌زایی می‌شود و باکتری‌ها را دوباره به آنتی‌بیوتیک‌های خاص حساس می‌کند (Mu et al. 2021). فاژ درمانی همچنین می‌تواند جایگزین استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در کشاورزی و دامپروری شود، که بزرگترین عوامل در افزایش سریع بار مقاومت آنتی‌بیوتیکی هستند (Skurnik et al. 2007).

علی‌رغم مزایای فوق‌العاده فاژها، از جمله فراوانی گسترده، فعالیت در برابر باکتری‌های مقاوم به چند دارو (multidrug-resistant: MDR) و فعالیت در برابر بیوفیلم‌ها، فاژ درمانی به‌دلیل وجود موانعی مانند فقدان داده‌های قابل اعتماد در مورد ایمنی و کارایی آن‌ها در کارآزمایی‌های بالینی، همچنین عدم ایجاد دستورالعمل‌های نظارتی مناسب برای درمان (Liu et al. 2021)، مبهم بودن ماهیت مولکولی برهمکنش‌های فاژ با باکتری‌ها و میزبان انسان (Federici et al. 2021)، هنوز به‌عنوان یک درمان اصلی در نظر گرفته نمی‌شود. به‌علاوه صنایع داروسازی و بیوتکنولوژی هنوز فرآیندهای تولید اقتصادی و مقیاس‌پذیر را برای پذیرش گسترده فاژ درمانی توسعه نداده‌اند. در حالی که، پیشرفت‌های زیادی صورت گرفته است، سوالات زیادی در مورد

"اصغری وشاره و الیکائی، بررسی ایمنی استفاده از باکتریوفازها در درمان و کنترل زیستی"

شده‌اند و تقریباً هیچ گزارشی از آسیب توسط آنها وجود ندارد، می‌تواند نشان‌دهنده عدم ایجاد یا جزئی بودن اثرات منفی استفاده از فازها باشد. همچنین فازها برای آزمایش عملکرد آنتی‌بادی در بیماران مبتلا به نقص ایمنی مورد استفاده قرار گرفته‌اند که به این معنی است که فازها سمی نیستند و هیچ مدرکی که خلاف آن را نشان دهد در دسترس نیست. بنابراین می‌توان گفت فازها ذاتاً ایمن هستند (Henein, 2013).

مطالعه حاضر با هدف بررسی و مرور مطالعات انجام شده در مورد ایمن بودن استفاده از باکتریوفازها در درمان عفونت‌های باکتریایی و کنترل میکروبی در صنایع مختلف انجام گرفت.

رعایت ایمنی زیستی در پروژه‌های دستکاری

باکتریوفازها

اصل اساسی توسعه فاز درمانی برای اهداف بالینی، اطمینان از ایمن و مؤثر بودن محصولات بالقوه فاز است. گام اولیه برای دستیابی به این اهداف باید بر شناسایی فازها با ژنوم مناسب متمرکز شود. به‌طور ایده‌آل باید فازهای به‌طور کامل لیتیک طبیعی باشند که ژن‌های بیماریزا، سموم یا مقاومت ضد میکروبی را رمز نمی‌کنند، یا قادر به انتقال افقی ژن یا انتقال به سلول‌های آلوده

ایمنی و سمیت آماده‌سازی فاز وجود دارد (Liu et al. 2021).

به‌منظور کاربرد فاز در کنترل باکتری‌ها در غذا یا درمان دارویی، تمام جزئیات فازهای تازه جدا شده مانند تعیین توالی و ساختار ژنوم فاز، تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک همه پایگاه‌های داده مرتبط با فاز مورد نظر و اثبات کاربردی بودن آن‌ها باید مشخص شوند (Skurnik et al. 2007).

در حالی که بسیاری از فازها و عملکرد آنها ناشناخته باقی مانده است، ظهور توالی‌یابی نسل آینده به‌طور فزاینده محققان را قادر به رمزگشایی مکانیسم‌های جدید لیتیک و لیزوژنیک کرده است که به‌وسیله آنها باکتری‌ها را مورد حمله قرار داده و از بین می‌برند (Federici et al. 2021). همچنین توالی‌یابی ژنوم هر فاز می‌تواند تضمین کند که هیچ‌گونه بیماری‌زایی آشکار، مقاومت آنتی‌بیوتیکی یا ژن لیزوژنی ندارد. در واقع، این امر در دسترس بودن، ایمنی، اثربخشی و ارزیابی عوارض احتمالی در طول فاز درمانی را تا حد زیادی افزایش می‌دهد (Skurnik et al. 2007).

با توجه به این استدلال که فازها در محیط فراوان هستند و ما در حال حاضر دائماً در معرض آنها قرار داریم، و اینکه فازها به‌طور گسترده برای اهداف درمانی در برخی از نقاط جهان استفاده

نباشند (Fernández et al. 2019). با این حال، در جایی که چنین فاژهای لیتیک برای یک گونه یا سویه باکتری قابل دستیابی نیست، می توان از فاژهای مهندسی شده استفاده کرد. محصولات مشتق شده از فاژ، مانند لیزین ها و اندولیزین ها، پتانسیل بالایی برای اهداف درمانی دارند (Nale and Clokie, 2021).

استفاده از ذرات ویروسی نو ترکیب در برخی موارد ممکن است با ایجاد و انتشار بالقوه صفات ژنتیکی جدید در میان جمعیت های باکتریایی، نگرانی های ایمنی زیستی را مطرح کند. قبل از دست ورزی باکتریوفاژها، برخی از اقدامات احتیاطی اولیه، باید برای کاهش احتمال وقوع یک خطر زیستی در نظر گرفته شود (Verheust et al. 2010; Lee et al. 2023).

از جمله اینکه اگر توالی ژنوم فاژ در دسترس باشد، باید به حضور ژن های توکسین یا سایر عوامل بیماری زایی که خطرات زیستی را افزایش می دهند، توجه ویژه شود. در صورت عدم لزوم، باید از دست ورزی فاژهایی که فاکتورهای بیماریزا را رمزگذاری می کنند، اجتناب کرد. همچنین با توجه به اینکه فاژها می توانند عامل انتقال ژن های مخاطره آمیز برای سلامت انسان و محیط زیست مانند مقاومت آنتی بیوتیکی باشند، باید فاژهای

لیتیک که کمترین امکان انتقال را دارند، مورد استفاده قرار گیرند. بعلاوه استفاده از فاژهایی که طیف میزبان محدود دارند، خطر انتشار آنها را به ویژه در موارد انتشار تصادفی در محیط محدود می کند. برای رسیدن به این هدف می توان از فاژهای طبیعی با دامنه میزبان محدود یا با اصلاح ژنتیکی فاژها برای آلوده کردن تنها سویه های آزمایشگاهی خاص استفاده کرد (Verheust et al. 2010).

بررسی خطرات زیستی مربوط به استفاده از باکتریوفاژها و اقدامات انجام شده برای کاهش این خطرات، امکان تعیین سطح مهار کافی برای محافظت بهینه از سلامت انسان و محیط زیست در برابر خطرات شناسایی شده را فراهم می کند. اگر چه بیشتر باکتریوفاژها را می توان در گروه خطر ۱ طبقه بندی کرد چون خطری برای سلامت انسان ندارند، اما اقدامات کنترلی طراحی شده برای کاهش احتمال انتشار آنها باید برای حفاظت از محیط زیست اجرا شود. در واقع، باکتریوفاژها مخزن ژنی مهمی را نشان می دهند که می تواند بین باکتری ها منتقل شود و انتشار فاژهای نو ترکیب در محیط می تواند تأثیرات مهمی بر جمعیت باکتری های حساس اطراف داشته باشد (Verheust et al. 2010).

"اصغری وشاره و الیکائی، بررسی ایمنی استفاده از باکتریوفازها در درمان و کنترل زیستی"

ملاحظات ایمنی در استفاده از باکتریوفازها

از آنجایی که فازها از پروتئین و دی.ان.ا تشکیل شده‌اند، اثرات آلرژیک یا سمی اندکی نشان می‌دهند، به شرطی که از محصولات خالص شده فازای استفاده شود (Skurnik et al. 2007). فرآورده‌های فاز ناخالص، مانند لیزات فاز خام /استافیلوکوکوس (*Staphylococcus*)، حاوی مخلوطی از سلول‌های باکتریایی مرده (لیز شده)، ذرات فاز و محیط رشد باکتری هستند (Stacey et al. 2022). در برخی مطالعات، هنگامی که برای بررسی عملکرد ایمنی فازها را به صورت داخل وریدی تزریق کردند، اثرات آلرژیک مشاهده نشد. اما برخی مطالعات گزارش کردند که باکتریوفازها ایمونوژن‌های خوبی هستند و باعث ایجاد پاسخ ایمنی در طول فاز درمانی می‌شوند (Skurnik et al. 2007). واکنش‌های گزارش شده به احتمال زیاد منعکس‌کننده ترکیبی از واکنش در محل تزریق و پاسخ ایمنی از باقی مانده‌های استافیلوکوک‌ها است (Stacey et al. 2022). واکنش‌های مشابهی در سایر گزارش‌های بالینی قرن بیستم در مورد استفاده از لیزات فاز خام تزریق شده به صورت زیر جلدی مشاهده شده است (Stacey et al. 2022). یافتن روش‌های جدید برای خالص سازی باکتریوفاز که از حذف صحیح اجزای منشأ

باکتریایی اطمینان می‌دهد بسیار مهم است (Abbas et al. 2022). مطالعات نشان دادند که پس از خالص سازی کارآمد فاز با روش‌های مختلف مانند سانتریفیوژ با گرادیان سزیم کلراید (CsCl) و همچنین توسط رسوب سولفات آمونیوم و یا اولترافیلتراسیون و کروماتوگرافی دو مرحله‌ای، اثرات آلرژیک مشاهده نمی‌شوند (Skurnik et al. 2007).

اندوتوکسین یکی از قوی‌ترین القاء کننده‌های پاسخ سیتوکین التهابی در عفونت‌های باکتریایی گرم منفی است. از آنجایی که فازها می‌توانند باکتری‌ها را در عرض چند دقیقه بکشند، فاز درمانی به طور بالقوه می‌تواند منجر به آزادسازی سریع و قابل توجه اندوتوکسین شود (Liu et al. 2021).

هنگامی که فازها بر روی میزبان‌های باکتریایی گرم منفی تکثیر می‌شوند، اندوتوکسین‌ها یا لیپوپلی ساکاریدها (lipopolysaccharide: LPS) باید از این آماده‌سازی‌ها حذف شوند. اندوتوکسین‌ها بخشی از غشاهای خارجی باکتری‌های گرم منفی هستند و نقش مهمی در سازماندهی و پایداری سلول باکتری ایفا می‌کنند. اندوتوکسین‌های باکتریایی به دلیل اثرات ایمونوژنیک، پیش التهابی و تب‌زا به خوبی شناخته

شده‌اند. در شرایطی که بدن بیش از حد یا به‌طور سیستمیک در معرض اندوتوکسین‌ها قرار می‌گیرد، یک واکنش التهابی سیستمیک می‌تواند رخ دهد که منجر به اثرات پاتوفیزیولوژیک متعددی مانند شوک اندوتوکسین، آسیب بافتی و مرگ می‌شود (Van Belleghem et al. 2017).

اندوتوکسین‌ها و سایر اجزای باکتریایی شامل دی.ان.ای باکتری، انتروتوکسین B استافیلوکوک، آلفا همولیزین و سایر آگزوتوکسین‌ها یا اسید لیپوتیکوئیک که می‌توانند در آماده‌سازی فاژ وجود داشته باشند، به‌طور معمول نادیده گرفته می‌شوند. تشخیص آزادسازی اندوتوکسین و واکنش‌های مربوط به آن می‌تواند دشوار باشد، اما حضور این اجزای باکتریایی باید کمی‌سازی شود و در آماده‌سازی فاژ ثبت شود (Liu et al. 2021).

تأثیر باکتریوفاژها روی سیستم ایمنی بدن

فاژها به‌عنوان موجوداتی در نظر گرفته می‌شوند که فقط به‌طور غیرمستقیم از طریق تأثیر روی میکروبیوم پستانداران بر ایمنی تأثیر می‌گذارند (De Paepe et al. 2014; Liu et al. 2021). اما مطالعات نشان داده‌اند که فاژها می‌توانند بر ایمنی ذاتی و تطبیقی نیز تأثیر داشته باشند (Van Belleghem et al. 2018).

با این حال، نتایج مربوط به پاسخ ایمنی تحریک‌شده توسط فاژها متناقض است و نقش آنها در فاژ درمانی نیز نامشخص است. مدل‌های ریاضی توسعه یافته اهمیت بالقوه آنها را در یک محیط فاژ درمانی نشان می‌دهد. مستقل از بحث خالص‌سازی فاژ، نمی‌توان به راحتی این پاسخ‌های ایمنی را صرفاً به فاژ نسبت داد (Van Belleghem et al. 2018; Liu et al. 2021). این واقعیت که باکتریوفاژها ممکن است واکنش‌های هومورال آنتی‌بادی ایجاد کنند و ایمنی‌زا هستند، به‌طور معمول بر درمان فاژی هم در انسان و هم در سایر گونه‌ها تأثیر می‌گذارد. حتی اگر آزمایش اولیه ایمنی در انسان هیچ آنتی‌بادی ضد فاژی را نشان ندهد (Abbas et al. 2022).

مطالعات بالینی در بزرگسالان سالم و همچنین کودکان مبتلا به اسهال حاد باکتریایی، هیچ فاژ قابل تشخیصی را در جریان خون و هیچ افزایشی در IgA، IgM، IgG و sIgA نشان نداد. با این حال، هنگامی که فاژ از طریق مسیر داخل صفاقی تجویز می‌شود، باعث افزایش تیتراژ آنتی‌بادی IgG و IgM اختصاصی می‌شود. بنابراین تولید آنتی‌بادی ممکن است به مسیر تجویز فاژ بستگی داشته باشد. علاوه بر این، تولید آنتی‌بادی به نوع فاژ و زمان استفاده از آن نیز بستگی دارد. در حال

"اصغری وشاره و الیکائی، بررسی ایمنی استفاده از باکتریوفاژها در درمان و کنترل زیستی"

حاضر، تصور می‌شود که تولید آنتی‌بادی بر اثربخشی فاژ درمانی تأثیر می‌گذارد، اگرچه هنوز نقش آنها در ایمنی فاژ درمانی نامشخص است (Liu et al. 2021).

ایمن بودن تأثیر فاژ بر میکروبیوم

میکروبیوم وسیع و پیچیده بدن انسان در حفظ سلامت و جلوگیری از ایجاد بیماری موثر است. هنوز تأثیر فاژ درمانی بر این فلور طبیعی به‌طور کامل مشخص نشده است. فاژها به‌عنوان اصلاح‌کننده‌های میکروبی در بیماری میکروبیوتای نامتعادل روده مورد بررسی قرار گرفته‌اند (Liu et al. 2021). نتایج مطالعات مختلف گزارش کرده‌اند که فاژ درمانی تنوع میکروبیوتا را کمتر از آنتی‌بیوتیک‌ها تحت تأثیر قرار می‌دهد (Galtier et al. 2016). همچنین نشان داده شده است که فاژها ارگانیسم هدف را در مدفوع بدون تغییر قابل توجه در ترکیب میکروبیوتا کاهش می‌دهند (Febvre et al. 2019; Liu et al. 2021).

به‌علاوه مطالعه روی کودکان مبتلا به بیماری‌های اسهالی با استفاده از کلی‌فاژهای دهانی نشان داده است که فاژها بدون ایجاد عوارض جانبی در کودکان و به شکل ایمن قابل استفاده هستند (Sarker et al. 2017). همچنین گزارش

شده است که فاژ از روده افراد سالم تا حد زیادی به‌صورت غیرفعال عبور می‌کند. مضرات احتمالی و محدود، ناشی از حضور فیزیکی ذرات ویریون است، نه به خاطر ویروس‌های عفونی که تکثیر شده و باکتری‌های هدف را از بین می‌برند (Liu et al. 2021).

در مطالعه‌ای با هدف بررسی ایمن بودن فاژ درمانی روی داوطلبان انسانی که فاژ T4 را به‌صورت خوراکی دریافت کردند، نشان داده شد که کاربرد فاژ خوراکی باعث کاهش تعداد کل *E. coli* مدفوع نمی‌شود. به‌علاوه هیچ عارضه جانبی مربوط به کاربرد فاژ دیده نشد، سطح سرمی ترانس آمیناز در محدوده طبیعی باقی ماند و فاژ T4 و آنتی‌بادی اختصاصی T4 در سرم افراد در پایان مطالعه مشاهده نشد (Bruttin and Brüssow, 2005).

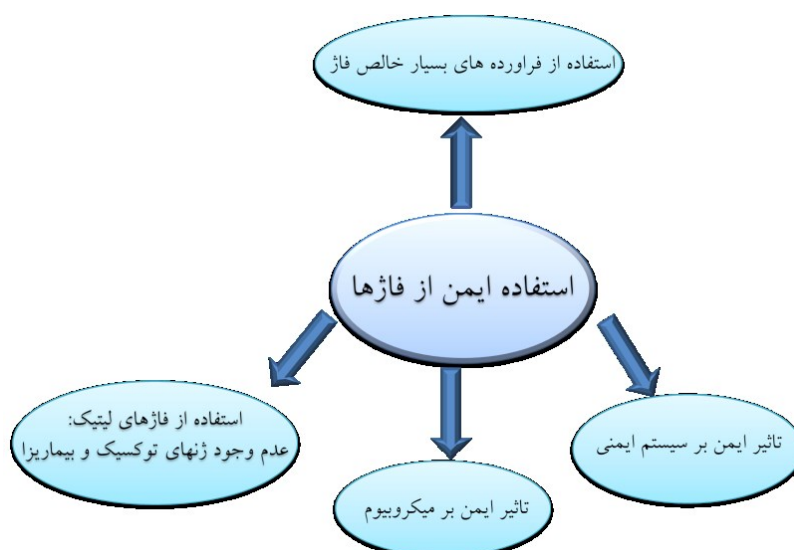
همچنین در مطالعه‌ای موردی از عفونت استافیلوکوکی با بررسی میکروبیوم روده، بزاق و پوست در طول ۴ هفته فاژ درمانی همراه با استفاده از آنتی‌بیوتیک به‌طور سیستمیک گزارش شد که تغییر قابل توجهی در میکروبیوم روده و بزاق بیمار در طول زمان فاژ درمانی ایجاد نمی‌شود. با این حال، کاهش قابل توجهی در استافیلوکوک‌ها از نمونه‌های پوست زیر بغل در

طول دوره فاژ درمانی مشاهده شد (Mu et al. 2021).

ایمن بودن و اثربخشی فاژ درمانی از راه داخل وریدی

رشد روزافزون مقاومت میکروبی باعث افزایش علاقه به استفاده از باکتریوفاژها برای درمان عفونت‌های باکتریایی شده است. از آنجایی که عملکرد لیتیک باکتریوفاژها تحت تأثیر وضعیت مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری هدف آنها قرار نمی‌گیرد، تصور می‌شود که فاژ درمانی ممکن است پتانسیل قابل توجهی در درمان طیف وسیعی از عفونت‌های موضعی داشته باشد (Speck and Smithyman, 2016). سوابق تاریخی نشان می‌دهد که فاژها در هنگام تجویز از مسیر داخل وریدی

(intravenous: IV) احتمالاً ایمن و مؤثر هستند. تقریباً ۱۰۰ سال پیش، فاژها به صورت داخل وریدی در درمان عفونت‌های سیستمیک از جمله تیفوئید و باکتری می‌استافیلوکوک استفاده می‌شدند. در دهه ۱۹۴۰ استفاده گسترده‌ای از فاژها برای درمان تیفوئید به صورت IV وجود داشت که طبق گزارش‌ها کارایی و ایمنی فوق العاده‌ای داشته است. در سیاتل بیش از چهار دهه تجربه تزریق IV دوزهای بالا از کلی‌فاژ بسیار خالص شده PhiX174 به انسان وجود دارد. با اینکه این افراد شامل تعداد زیادی از کودکان دارای نقص ایمنی بودند، هیچ عارضه جانبی جدی در این دوره زمانی طولانی مشاهده نشده است (Speck and Smithyman 2016).



شکل ۱- اثرات مهم استفاده ایمن از فاژها.

ایمن بودن و کارایی استفاده از باکتریوفاژ در

صنایع غذایی

باکتریوفاژها و یا فرآورده‌های حاصل از آن‌ها توانایی زیادی برای استفاده به عنوان عواملی برای کنترل زیستی و تشخیص عوامل بیماری‌زا در غذاها دارند. تا به امروز، هیچ مدرکی مبنی بر اینکه فاژها اثرات مضری بر انسان یا حیوانات دارند، وجود ندارد. آنها در محیط به وفور یافت می‌شوند و ناخواسته به صورت روزانه از طریق آب و غذا مصرف می‌شوند. علاوه بر این، نتایج مطالعات متعدد حیوانی شواهد قانع‌کننده‌ای در مورد ایمنی باکتریوفاژها به عنوان درمان زیستی ارائه می‌دهد. مطالعات نشان دادند فاژها هیچ تأثیری بر رفتار یا ظاهر فیزیکی جوندگان ندارند (Endersen et al. 2014).

فرآورده LISTEX P100 اولین محصول باکتریوفاژ است که در اکتبر ۲۰۰۶ نشان GRAS (generally recognized as safe) توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) را دریافت کرد (Skurnik et al. 2007). اگرچه از زمان پذیرش اولین محصول مبتنی بر فاژ در سال ۲۰۰۶، چند محصول مبتنی بر فاژ دیگر وارد بازار شدند، مسائل نظارتی مربوط به کاربرد فاژها در غذاها هنوز به عنوان یک مانع بزرگ در نظر گرفته می‌شود.

تاکنون، هیچ مدرک علمی مبنی بر اینکه خود فاژها می‌توانند مشکل ایمنی ایجاد کنند، وجود ندارد. با وجود این، مقامات نظارتی هنوز فاژها را به عنوان یک خطر بالقوه در نظر می‌گیرند، صرفاً به این دلیل که، فاژها دستورالعمل‌های موجود طراحی شده برای داروهایی مانند آنتی‌بیوتیک‌ها را برآورده نمی‌کنند. بنابراین، پژوهش‌های بیشتر برای استفاده گسترده از فاژها ضروری به نظر می‌رسد (Leon-Velarde et al. 2019).

با اینکه فاژها می‌توانند اثرات مفیدی برای حفظ مواد غذایی از آلودگی‌های میکروبی داشته باشند، نگرانی در مورد انتشار فاژها، مانع سرعت توسعه استفاده از آنها به عنوان کنترل زیستی در صنایع غذایی شده است. فاژها از یک طرف توانایی بالقوه در مبارزه با باکتری‌های بیماری‌زا و عامل فساد مواد غذایی دارند و از طرف دیگر حضور آنها در تخمیر غذا، به ویژه تخمیر لبنیات، نامطلوب است. آلودگی کشت‌های آغازگر در تخمیرهای غذایی ممکن است تأثیر منفی بر خواص محصول نهایی، از جمله طعم، عطر و یا بافت آن داشته باشد. به علاوه امکان از بین رفتن جزئی یا کامل تخمیر وجود دارد (Mahony et al. 2020). در مجموع، فاژها به عنوان دشمن تخمیر مواد غذایی در نظر گرفته می‌شوند، در حالی که مزایای قابل

توجهی برای ایمنی محصولات گوشتی و سبزی‌ها با حداقل فراآوری ارائه می‌دهند. در هر دو مورد، ضروری است که ما تنوع و تعاملات این موجودات زیستی جذاب را درک کنیم تا بتوانیم ایمنی غذاها را بهبود ببخشیم (Mahony et al. 2020).

نتیجه‌گیری

در طول چند دهه گذشته، تجویز درمانی باکتریوفاژها اگرچه از نظر مفهومی امیدوارکننده بوده است، اما اجرای گسترده فاژ درمانی در عملکرد بالینی معمول به دلیل کمبود داده‌های ایمنی و اثربخشی به دست آمده بر اساس استانداردهای سختگیرانه مقررات کارآزمایی بالینی قابل اجرا، محدود شده است (Uyttebroek et al. 2022).

تجزیه و تحلیل ایمنی‌زایی فاژها باید بخش مهمی از مطالعات حیوانی و همچنین گزارش‌های موردی باشد. در مورد ارزیابی داروهای جدید، تجزیه و تحلیل داده‌های ایمنی بالینی شامل

گزارش عوارض جانبی، اختلالات آزمایشگاهی، تغییرات در علائم حیاتی، بررسی سیستم‌ها و معاینات فیزیکی افراد است. محصولات زیستی مانند سیتوکین‌ها، آنتی‌بادی‌ها و پروتئین‌های نو ترکیب به‌طور معمول ایمنی‌زایی خود را نشان می‌دهند. در مورد فاژها نقص مطالعات در این موارد وجود دارد. ارزیابی ایمنی و سمیت باید در تمام مطالعات بالینی و پیش‌بالینی فاژ درمانی انجام شود. مطالعاتی که در مورد ایمنی فاژ انجام می‌شود باید اطلاعاتی در مورد سلامت عمومی شرکت‌کنندگان، عوارض جانبی، داده‌های شیمیایی و آزمایش‌های خونی ارائه دهند. همچنین اطلاعات مربوط به پاسخ‌های ایمنی باید قبل، در طول و بعد از فاژ درمانی ارزیابی شود (Mu et al. 2021).

بنابراین به نظر می‌رسد با تداوم مطالعات و برای اثبات ایمن بودن باکتریوفاژها در پزشکی و صنایع مختلف، این موجودات می‌توانند جایگزین مناسبی برای مواد شیمیایی سنتی در درمان و کنترل باکتری‌های بیمارزا در نظر گرفته شوند.

References

فهرست منابع

- Abbas RZ, Alsayeqh AF, Aqib AI. 2022. Role of bacteriophages for optimized health and production of poultry. *Animals*. 12(23): 3378.
- Bruttin A and Brüssow H. 2005. Human volunteers receiving Escherichia coli phage T4 orally: a safety test of phage therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 49(7): 2874-2878.
- Crutchfield E and Stout B. 1930. Treatment of staphylococcal infections of the skin by the bacteriophage. *Archives of Dermatology and Syphilology*. 22(6): 1010-1021.
- De Paep M, Leclerc M, Tinsley CR, Petit MA. 2014. Bacteriophages: an underestimated role in human and animal health? *Frontiers in cellular and infection microbiology* 4: 39.
- Endersen L, O'Mahony J, Hill C, Ross RP, McAuliffe O, Coffey A. 2014. Phage therapy in the food industry. *Annual Review of Food Science and Technology*. 5: 327-349.
- Febvre HP, Rao S, Gindin M, Goodwin ND, Finer E, Vivanco JS, Lu S, Manter DK, Wallace TC, Weir TL. 2019. PHAGE study: effects of supplemental bacteriophage intake on inflammation and gut microbiota in healthy adults. *Nutrients*. 11(3): 666.
- Federici S, Nobs SP, Elinav E. 2021. Phages and their potential to modulate the microbiome and immunity. *Cellular and Molecular Immunology*. 18(4): 889-904.
- Fernández L, Gutiérrez D, García P, Rodríguez A. 2019. The perfect bacteriophage for therapeutic applications- a quick guide. *Antibiotics*. 8(3): 126.
- Galtier M, De Sordi L, Maura D, Arachchi H, Volant S, Dillies MA, Debarbieux L. 2016. Bacteriophages to reduce gut carriage of antibiotic resistant uropathogens with low impact on microbiota composition. *Environmental Microbiology*. 18(7): 2237-2245.
- Henein A. 2013. What are the limitations on the wider therapeutic use of phage? *Bacteriophage*. 3(2): e24872.
- Kim B-o, Kim ES, Yoo Y-J, Bae H-W, Chung IY, Cho YH. 2019. Phage-derived antibacterials: Harnessing the simplicity, plasticity, and diversity of phages. *Viruses*. 11(3): 268.
- Lee C, Kim H, Ryu S. 2023. Bacteriophage and endolysin engineering for biocontrol of food pathogens/pathogens in the food: recent advances and future trends. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 63(27): 8919-8938.
- Leon-Velarde CG, Jun JW, Skurnik M. 2019. Yersinia phages and food safety. *Viruses*. 11(12): 1105.
- Liu D, Van Belleghem JD, de Vries CR, Burgener E, Chen Q, Manasherob R, Aronson JR, Amanatullah DF, Tamma PD, Suh GA. 2021. The safety and toxicity of phage therapy: a review of animal and clinical studies. *Viruses*. 13(7): 1268.
- Mahony J, Casey E, van Sinderen D. 2020. The impact and applications of phages in the food industry and agriculture. *Viruses*. MDPI. 12(2): 210.
- Mu A, McDonald D, Jarmusch AK, Martino C, Brennan C, Bryant M, Humphrey GC, Toronczak J, Schwartz T, Nguyen D. 2021. Assessment of the microbiome during bacteriophage therapy in combination with systemic antibiotics to treat a case of staphylococcal device infection. *Microbiome*. 9: 1-8.
- Nale JY, Clokie MR. 2021. Preclinical data and safety assessment of phage therapy in humans. *Current Opinion in Biotechnology*. 68: 310-317.
- Sarker SA, Berger B, Deng Y, Kieser S, Foata F, Moine D, Descombes P, Sultana S, Huq S, Bardhan PK. 2017. Oral application of E scherichia coli bacteriophage: safety tests in healthy and diarrheal children from B angladesh. *Environmental Microbiology*. 19(1): 237-250.
- Skurnik M, Pajunen M, Kiljunen S. 2007. Biotechnological challenges of phage therapy. *Biotechnology Letters*. 29: 995-1003.
- Speck P and Smithyman A. 2016. Safety and efficacy of phage therapy via the intravenous route. *FEMS Microbiology Letters*. 363(3).
- Stacey HJ, De Soir S, Jones JD. 2022. The safety and efficacy of phage therapy: A systematic review of clinical and safety trials. *Antibiotics*. 11(10): 1340.
- Uyttebroek S, Chen B, Onsea J, Ruythooren F, Debaveye Y, Devolder D, Spriet I, Depypere M, Wagemans J, Lavigne R. 2022. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*. 22(8):e208-e220.
- Van Belleghem JD, Dąbrowska K, Vaneechoutte M, Barr JJ, Bollyky PL. 2018. Interactions between bacteriophage, bacteria, and the mammalian immune system. *Viruses*. 11(1): 10.
- Van Belleghem JD, Merabishvili M, Vergauwen B, Lavigne R, Vaneechoutte M. 2017. A comparative study of different strategies for removal of endotoxins from bacteriophage preparations. *Journal of Microbiological Methods*. 132: 153-159.
- Verheust C, Pauwels K, Mahillon J, Helinski DR, Herman P. 2010. Contained use of bacteriophages: risk assessment and biosafety recommendations. *Applied Biosafety*. 15(1): 32-44.

Safety Investigation of Using Bacteriophages in Treatment and Biological Control

Azam Aliasghari Veshareh^{1,2} and Ameneh Elikaei^{1,2*}

1- Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran

2- Research Center for Applied Microbiology and Microbial Biotechnology, Alzahra University, Tehran, Iran.
a.elikaei@alzahra.ac.ir

Abstract

Bacteriophages are viruses that specifically target bacteria. Due to their wide abundance in nature and easy isolation from different environments, as well as concern about antibiotic resistance, recently there has been a great interest in using bacteriophages in the treatment of bacterial infections. Also, many studies have been conducted on the application and use of bacteriophages in various industries, including the food industry. However, before using phages, it is necessary to prove that they are safe and harmless, and if necessary, determine the legal requirements for their use. While to date studies of phage therapy have generally been shown to be safe, still, there isn't a comprehensive understanding of the interactions between phage and the human host.

Keywords: Bacteriophage, Immune Factors, Toxicity, Phage therapy, Biocontrol.