استفاده از فاژ MRSA به عنوان آنتی بیوتیک فوق اختصاصی علیه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین

احمد ناصر[۱]، فرید عزیزی جلیلیان[۱،۲]*، رضا عزیزیان[۱]، حسن عسکری[۱]، ایرج پاکزاد[۱،۲]

۱) مرکز تحقیقات میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام
۲) گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۵/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۸/۱۵

چکیده

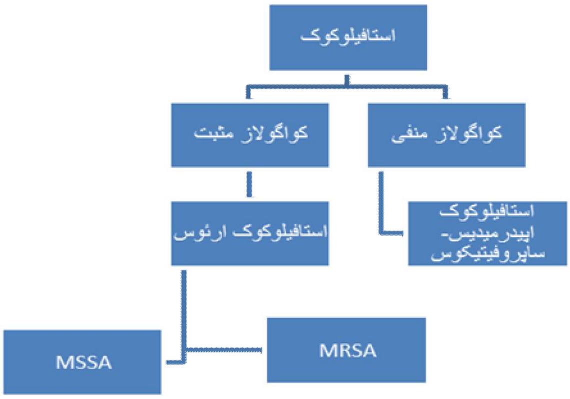
امروزه استفاده بیش از اندازه از آنتی بیوتیک در درمان بیماری های انسان و دام باعث ایجاد مقاومت چند دارویی باکتری ها نسبت به آنتی بیوتیک ها گردیده است. علاوه بر آن در صورت استفاده از نوع جدیدی از آنتی بیوتیک ژن های مقاومت شروع به ظاهر شدن می کنند که پس از مدتی انتقال گسترده آن به سایر باکتری ها باعث گسترش مقاومت و نیاز به آنتی بیوتیک جدید می گردد که این امر مستلزم صرف میلیون ها دلار هزینه است. استافیلوکوک های دارای مقاومت به متی سیلین(MRSA) از جمله مهم ترین باکتری های مهاجم هستند که به سرعت به آنتی بیوتیک های نسل جدید مقاوم می گردند. باکتریوفاژ(فاژ) نوعی از ویروس هاست که می تواند میزبان خود(باکتری) را آلوده کرده و درون آن تکثیر پیدا کرده و در نهایت باعث لیز میزبان خود گردد. ورود فاژ به داخل سلول باکتری نیاز به رسپتور خاصی دارد، فاژ قدرت شناسایی سایر سلول ها به خصوص سلول های یوکاریوتی را ندارد.

***نویسنده مسئول:** مرکز تحقیقات میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام-گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

Email: *azizijalilian@yahoo.com*

مقدمه

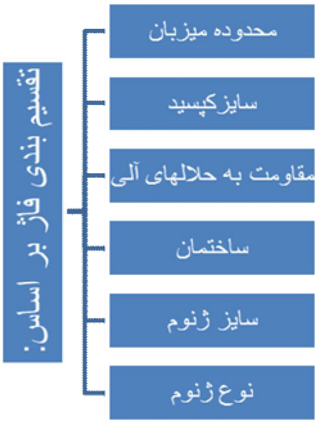
استافیلوکوک ها باکتری هایی گرم مثبت هستند که از دیر باز بیماری های ناشی از آن ها باعث عفونت و ایجاد چرک در انسان و دام می گردید استافیلوکوک ها با استفاده از روش های مختلف طبقه بندی می گردند که یکی از مهم ترین دسته بندی آن ها بر اساس کواگولاز می باشد. کواگولاز فاکتوری است که باعث ایجاد لخته در اطراف باکتری می شود و باکتری های فاقد این فاکتور بیماری زای ضعیفی هستند. بر این اساس تنها گونه استافیلوکوک کواگولاز مثبت که در این شاخه قرار می گیرد، اورئوس می باشد. اورئوس در ابتدا به راحتی با پنی سیلین ها درمان می شد ولی با گذشت زمان و استفاده بی رویه از آنتی بیوتیک ها سوش های مقاومی به وجود آمده اند که حتی به نسل های جدید خانواده بتالاکتام ها هم مقاوم هستند، از جمله این داروها می توان به متی سیلین اشاره کرد که بعد از مقاومت استافیلوکوک به پنی سیلین مورد استفاده قرار گرفت،(۱،۲). برای تفریق این دو زیر مجموعه، به سوش های مقاوم MRSA(methicillin resistance staphylococcus aureus) و به سوش های حساس MSSA(methicillin sensitive staphylococcus aureus) می گویند،(تصویر شماره ۱)(۳). بیماری هایی ناشی از استافیلوکوک ها شامل آندوکاردیت، عفونت زخم، کفگیرک، سندرم شوک سمی، استئومیلیت و بیماری های دیگر می باشد. این باکتری با تولید توکسین می تواند به سلول ها آسیب برساند، هم چنین می تواند با تهاجم مستقیم به سلول باعث آپوپتوز آن گردد که این تهاجم با کمک پروتئین متصل شونده به فیبرونکتین باکتری صورت می گیرد،(۴). علت مقاومت دارویی در MRSA وجود ژن mec A است که پروتئین متصل شونده به پنی سیلین با تمایل کم را تولید می کند.(۵)



تصویر شماره ۱. تقسیم بندی استافیلوکوک ها بر اساس کواگولاز و ژن مقاومت به پنی سیلین

فاژ: باکتریوفاژ یا فاژ خانواده ای از ویروس ها هستند که توانایی حمله و از بین بردن باکتری ها را دارند. نزدیک به ده میلیون ذره فاژ در هر میلی لیتر آب دریا وجود دارد، تخمین زده می شود که نزدیک به ۱۰^{۳۰} ذره فاژ در دنیا وجود داشته باشد. فاژها را می توان بر اساس ویژگی هایی از قبیل محدوده میزبان، خصوصیات فیزیکی مانند: سایز کپسید، مقاومت به حلال های آلی، شکل، ساختمان، سایز ژنوم و نوع آن از قبیل DNA یا RNA تقسیم بندی نمود،(تصویر شماره ۲)(۶). بر اساس طبقه بندی انجام شده توسط کمیته بین المللی تاکسونومی ویروس(ICTV) فاژها همگی درون یک راسته به نام کودوویراله بوده که خود شامل ۳ خانواده است قرار می گیرند. بیشتر فاژها دارای دم بوده و از نوع DNA دار هستند،(۷). حداقل ۱۳ گروه فاژ وجود دارد و هر فاژ نسبت به میزبان خود اختصاصی است. فاژها را می توان به سه نوع لیزوژنیک، لیتیک و مزمن تقسیم بندی نمود،(۸). فاژ لیزوژنیک ژنوم خود را به درون ژنوم میزبان وارد می کند در حالی که فاژ لیتیک با تزریق ژنوم خود به درون سیتوپلاسم سلول شروع به تکثیر فراوان کرده که نتیجه آن از بین رفتن سلول باکتریایی میزبان است نهایتاً فاژ مزمن می تواند به فضای خارج سلولی وارد

شود بدون آن که باعث از بین بردن میزبان خود گردد که در نتیجه می تواند به تقسیم خود درون میزبان ادامه دهد. فاژها می توانند خارج از سلول میزبان باقی بمانند اما برای تکثیر خود نیازمند حضور در درون سلول باکتریایی هستند،(۹). نکته دیگر در مورد فازهای لیزوژنیک این است که می توانند تحت شرایطی به صورت لیتیک درآمده و باعث از بین رفتن میزبان گردند،(۱۰). به دلیل این که اکثر فاژها دارای میزبان اختصاصی خود می باشند می توان از آن ها برای شناسایی و تعیین گونه و سوش باکتری به طور اختصاصی استفاده کرد که به این روش فاژتایپینگ phage typing گفته می شود.(۱۱،۱۲)



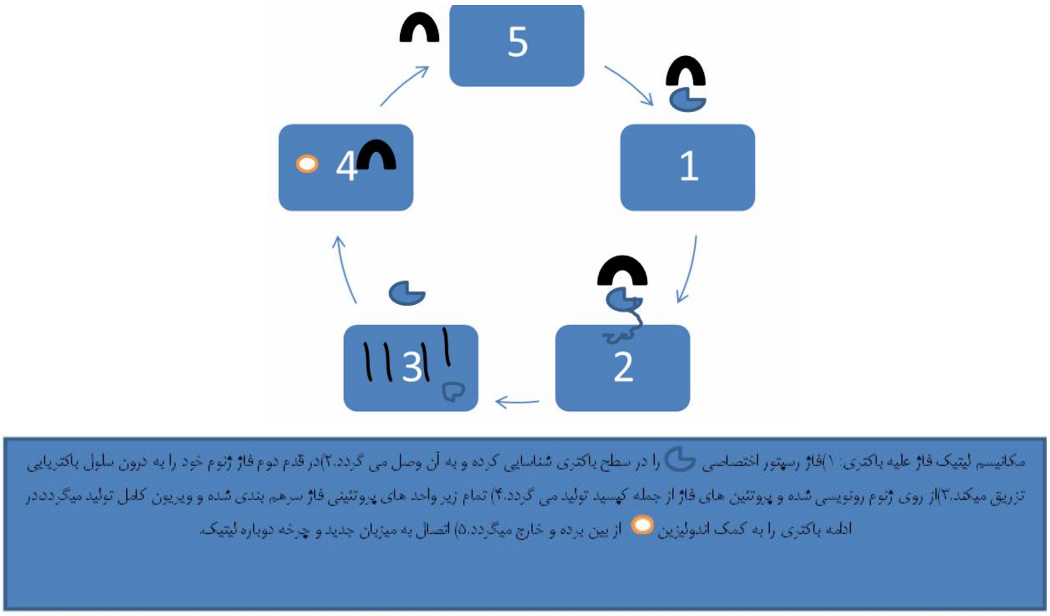
تصویر شماره ۲. تقسیم بندی فاژها بر اساس محتوای ژنومی و ساختمانی و سایز کپسید

در شناسایی فاژها مشکلات متعددی وجود دارد که از جمله آن می توان به عدم کشت آن ها در خارج از میزبان اشاره نمود، زیرا تا میزبان حضور نداشته باشد فاژ قادر به تکثیر نخواهد بود،(۱۳). ساختمان فاژ می تواند به صورت دارای دم، رشته ای، پلی مورف یا چند وجهی باشد،(۷). فاژ از نظر ساختمانی دارای ساختاری ساده شامل کپسید، صفحات دیسک، base plate، spike یا فیبر می باشد. از کاربردهای فاژ علاوه بر فاژتراپی می توان از فاژ برای مصارف صنعتی از جمله پاکسازی پاتوژن های احتمالی در مواد غذایی،(۱۴)، کشاورزی و دامداری به عنوان پروفیلاکسی و بیمارستان ها برای کنترل بیوفیلم،(۱۵)، استفاده کرد، امروزه شرکت های زیادی بر روی فاژ و محصولات آن چه به صورت تجاری و چه به صورت درمانی کار می کنند.(جدول شماره ۱)

جدول شماره ۱. شرکت ها و فعالیت آن ها بر روی فاژ

نام شرکت	فعالیت	آدرس وب سایت
انزوبیوتیک ۲۰۰۳ (ایالات متحده)	کار بر روی آنزیم لیزین استخراج شده از فاژ به عنوان ابزار شناسایی و درمان	http://www.nhdiag.com
MicroStealth Technologies ۲۰۰۲ (ایالات متحده)	استفاده از فاژ به عنوان ابزار انتقال پپتید آنتی بیوتیکی	-
فاژ بیوتک ۲۰۰۱ (اسرائیل)	استفاده از فاژ لیتیک برای درمان، کشاورزی، دام پزشکی و صنعت	http://www.phage-biotech.com
فاژ ژن ۲۰۰۰	فاژ درمانی و انتقال پروتئین	http://www.phagegen.com
AmpliPhi (ایالات متحده، بریتانیا، استرالیا)	فاژ درمانی	http://www.ampliphibio.com
فیکس فاژ	تولید فاژ به طور صنعتی برای از بین بردن باکتری در تولیدات تجاری	http://www.fixed-phage.com
فاژ فارما	تولید محصول برای پارگی پرده تمپان، بهبود زخم، تولید پروتئین های نوترکیب	http://www.phagepharma.com

طبقه بندی فاژ و نحوه تهاجم فاژ به باکتری: فاژها به بر اساس نوع نوکلئیک اسید، شکل، حضور یا عدم حضور پوشش و لیپید به ۱۳ خانواده تقسیم می شوند،(۱۶). اکثر فاژها از نوع فاژهای دارای دم هستند و بر اساس حضور دم به ۳ خانواده تقسیم می شوند: میوویریده مانند: دارای دم قابل انقباض مانند(T-even)، سیفوویریده(دم بلند و غیر قابل انقباض) مانند فاژ لامبدا و خانواده پودوویریده(دم خیلی کوتاه) مانند(T7)،(۷،۱۷،۱۸). فاژ مانند سایر ویروس ها در مرحله نخست خود به رسپتور خود متصل می شود که معمولاً قند یا پروتئینی است که در سطح باکتری قرار دارد. فاژ می تواند به گونه خاص باکتریایی یا سوش اختصاصی وصل شود و یا به راسته ای از باکتری ها متصل شود که در این صورت به آن فاژ پلی والانت می گویند،(۱۹). در مرحله دوم DNA فاژ به درون سیتوپلاسم باکتری تزریق می شود، در ادامه DNA همانندسازی کرده و سایر پروتئین ها از جمله کپسید، سر و دم سنتز شده و در نهایت این اجزاء پروتئینی به هم متصل شده و در آخر DNA به درون کپسید کشیده می شود که باعث شکل گیری فاژ کامل(ویریون) می گردد. در مرحله آخر فاژ با تولید اندولیزین، آنزیمی که باعث شکسته شدن پپتیدوگلیکن دیواره سلولی باکتری شده و فاژ آزاد می گردد.(تصویر شماره ۳)(۲۰)



مکانیسم لیتیک فاژ علیه باکتری: ۱)فاژ رسپتور اختصاصی ◔ را در سطح باکتری شناسایی کرده و به آن وصل می گردد.۲)در قدم دوم فاژ ژنوم خود را به درون سلول باکتریایی تزریق میکند.۳)از روی ژنوم رونویسی شده و پروتئین های فاژ از جمله کپسید تولید می گردد.۴) تمام زیر واحد های پروتئینی فاژ سرهم بندی شده و ویریون کامل تولید میگردددر ادامه باکتری را به کمک اندولیزین ○ از بین برده و خارج میگردد.۵) اتصال به میزبان جدید و چرخه دوباره لیتیک.

تصویر شماره ۳ . مکانیسم لیتیک فاژ علیه باکتری

فاژ و مهندسی ژنتیک: فاژ برای اتصال خود به میزبان نیاز به گیرنده اختصاصی دارد که معمولاً در سطح سلول میزبان قرار دارد. اکثر باکتری های گرم منفی دارای لیپوپلی ساکارید هستند که در این ساختمان اجزای مشترکی میان سوش های مختلف وجود دارد، به کمک مهندسی ژنتیک می توان لیگاند فاژ را طوری طراحی کرد که در سطح اکثر میزبان های آن حفاظت شده باشد که نتیجه آن تولید فاژی است که توانایی شناسایی محدوده وسیع تری از میزبان ها را دارد. در مطالعه ای توسط Lorena Rodríguez-Rubio سه پروتئین متفاوت مابین دو پروتئین lysostaphin و HydH5 قرار گرفت که نتیجه آن افزایش عملکرد هر دو پروتئین نسبت به سوش وحشی بود و باعث لیز باکتری در پلیت و کاهش کدورت باکتری در محیط مایع شدند.(۲۱)

فاژتراپی: باکتریوفاژ(فاژ) ویروسی است که به سلول های باکتریایی حمله کرده و باعث لیز شدن آن ها می گردد. فاژ تراپی به معنای استفاده از فاژ یا ترکیبات آن ها برای درمان یا پیشگیری از عفونت های باکتریایی می باشد. امروزه فراوانی زیاد و همه گیری باکتری های مقاوم به چند دارو(MDR(multidrug resistance یادآور دوران ماقبل آنتی بیوتیک است. عفونت های باکتریایی بافت و ارگان های مختلف که با آنتی بیوتیک قابل درمان نیستند مشکل مهمی است که جان انسان ها را به خطر می اندازد، این مشکل توسط باکتری های مقاوم به

آنتی بیوتیک ایجاد می گردد که اساساً ناشی از مصرف وسیع آنتی بیوتیک هاست،(۲۲). یکی از مشکلات امروزه افزایش سوش های MDR و بازگشت عفونت ها بوده که نیازمند جستجوی یک آنتی بیوتیک جدید است، امروزه استفاده از فاژ به عنوان درمان اولیه و بدون عوارض در حال افزایش است، کما این که مشکلات ناشی از مقاومت باکتری ها و عوارض جانبی رایج آنتی بیوتیک ها را ندارد.

مزایای استفاده از فاژ: ۱-علیه باکتری های MDR موثر است زیرا مکانیسم لیتیک آن کاملا متفاوت از اثر آنتی بیوتیک است. ۲-به دلیل این که خود فاژ هم قادر به جهش بوده پس می تواند به مقاومت های احتمالی باکتری واکنش نشان دهد. ۳-شیفت ارگانیسم اتفاق نمی افتد زیرا اختصاصیت زیادی برای میزبان باکتریایی است(جلوگیری از عفونت های ثانویه، زیرا فاژ به باکتری های همسایه تهاجم نمی کند که نتیجه آن عدم تغییر فلور طبیعی میزبان است)،(۲۳). ۴-فاژ و آنزیم های آن سلول های یوکاریوتی را تحت تاثیر قرار نمی دهد،(۱۶،۲۴). ۵-فاژ می تواند در محل عفونت تکثیر پیدا کرده و خلاف آنتی بیوتیک نیاز به تنظیم دوز ندارد. ۶-در صورت بروز مقاومت باکتری به فاژ کماکان نسبت به سایر فاژها حساس می ماند.(۲۵)

مشکلات فاژتراپی: در فاژ تراپی یک سری موانع و مشکلاتی وجود دارد: ۱-محدودیت شناسایی میزبان، طوری که فاژ توانایی شناسایی محدوده باریکی از میزبان ها را دارد. برای حل این مشکل می توان از فاژهایی استفاده کرد که پلی والانت بوده و توانایی شناسایی طیف وسیع تری از باکتری ها را دارند،(۲۶). ۲-وجود لاشه باکتری یا سایر پروتئین های موجود در مایع حاوی فاژ که در بدن می توانند باعث واکنش سیستم ایمنی گردند، برای رفع این مشکل می توان از روش های مدرن تر مانند سانتریفیوژ در شیب غلظت استفاده کرد،(۲۷). ۳-پاک سازی سریع فاژ در بدن، برای ماندگاری بیشتر می توان از سوش هایی استفاده کرد که دیرتر توسط بدن شناسایی شده و پاک سازی می شوند.(۲۸)

کدام درمان برای MRSA مناسب تر است، فاژتراپی یا آنتی بیوتیک تراپی؟

استفاده از فاژ به عنوان عنصری مشابه آنتی بیوتیک یا حتی قوی تر از آن یکی از مسائل خیلی جذاب درمان عفونت ها می باشد. بسیاری از مطالعات نشان دادند که فاژ برای سلول های یوکاریوتی خطرناک نیست و کارآیی فاژ خیلی بیشتر از آنتی بیوتیک است. به عبارتی دیگر به کمک فاژ می توان باکتری های پاتوژن را از بین برده طوری که به باکتری های همسایه آسیبی وارد نشود که این خطر عفونت ثانویه را کاهش داده و مانع از بین رفتن فلور طبیعی می گردد. اسمیت و همکاران نشان دادند که استفاده از تک دوز عضلانی از فاژ آنتی K موثرتر از درمان چند دوزی با تتراسایکلین، کلرآمفنیکل یا تری متوپریم به علاوه سولفافورازول در درمان عفونت عضلانی موش است،(۲۹). Sandra Chibani-Chennoufi و همکاران نشان دادند که تمام فاژها از مجرای سیستم گوارش عبور کرده و اکلای عامل اسهال را لیز کرده اند،(۳۰). Shigenobu Matsuzak و همکاران از ۴ نوع فاژ برای درمان ۷۲ سوش MRSA استفاده کرده و نشان دادند که تزریق دوز ۱۰×۱۰^{۸} باکتری به صورت داخل پریتونیت باعث باکتریمی و احتمالاً مرگ موش می شد اما زمانی که از فاژ خالص MR11 Ø استفاده شد باعث جلوگیری از ایجاد عفونت شدید منجر به مرگ توسط استافیلوکوک گردید. در ادامه از دوز بالای فاژ MR11 Ø استفاده شده و این محققین نشان دادند که این فاژ هیچ گونه اثر جانبی بر روی موش ندارد،(۳۱). Ryszard Międzybrodzki و همکاران مقایسه ای بین هزینه فاژتراپی و آنتی بیوتیک تراپی انجام دادند که استفاده از فاژتراپی در درمان عفونت هایی مانند MRSA هزینه کمتری در مقایسه با آنتی بیوتیک هایی مانند ونکومایسین، لینه زولید وتیکوپلانین دارد،(۳۲). Angela Clem از فاژ برای از بین بردن MRSA استفاده کرده و نشان داد که تعدادی از فاژها توانایی از بین بردن این باکتری را ندارند و پیشنهادی ارائه داد که احتمالاً این رفتار ناشی از حضور فاکتورهایی سطحی مانند فاکتور توده ای کننده A، فاکتور توده ای کننده B، پروتئین متصل شونده به فیبرونکتین A، پروتئین متصل شونده به فیبرونکتین B، ادهزین کلاژن، SdrC, SdrD, SdrE، پروتئین A و پروتئین سطحی وابسته به مقاومت به متی سیلین باشد،(۳۳). Jingmin Gu و همکاران از لیزین فاژ(LysGH15) برای محافظت موش در مقابل عفونت MRSA استفاده کردند که نتایج نشان دهنده محافظت موش در مقابل MRSA بود، در ادامه از ۵۰ میکروگرم فاژ برای محافظت موش در مقابل ۲ برابر حداقل دوز کشنده MRSA استفاده شد که نتایج نشان دهنده محافظت کامل موش مقابلMRSA بود،(۳۴). S. O’Flaherty و همکاران دو نوع فاژ جدید(DW2 and CS1) کشف کردند که علیه تمام استافیلوکوک های عامل عفونت پستان در دام موثر بودند و این فاژها را می توان به عنوان پیشگیری از عفونت به صورت پروفیلاکسی استفاده

نمود،(۳۵). در مطالعه ای جالب توسط Sanjay Chhibber و همکاران از ترکیب فاژ و آنتی بیوتیک برای از بین بردن استافیلوکوک مقاوم به متی سیلین استفاده شد، در این روش که برای درمان عفونت استافیلوکوکی در موش های دیابتیک مورد استفاده قرار گرفت ابتدا اثر فاژ به تنهایی و در ادامه به همراه لینه زولید سنجش شد، دیده شد که استفاده از فاژ به تنهایی همانند اثر آنتی بیوتیک بوده اما زمانی که از فاژ به همراه آنتی بیوتیک استفاده شد اثر هم افزایی دیده شد،(۳۶). بر اساس مطالعات بالا می توان نتیجه گیری کرد که استفاده از فاژ برای درمان MRSA ارزان و مفیدتر بوده کما این که دارای عوارض جانبی ناشی از آنتی بیوتیک ها مانند مقاومت، افزایش دوز، کاهش شدید فلور میکروبی طبیعی میزبان و... نمی باشد.(جدول شماره ۲)

جدول شماره ۲. فاژتراپی و نتایج حاصل از آن

نتایج	عنوان- سال انتشار	محقق
در این مطالعه بیماری پوستی ناشی از استافیلوکوک را با تزریق فاژ نزدیک به محل عفونت درمان کردند.	Essai de thérapeutique au moyen du bacteriophage. 1921	BRUYNOGHE R. and MAISIN J.
درمان موفقیت آمیز عفونت اکولی در موش بدون آسیب جانبی به کمک فاژ که نشان دهنده اختصاصیت عملکردی فاژ بر روی میزبان اختصاصی است.	Successful treatment of experimental Escherichia coli infections in mice using phages: its general superiority over antibiotics. 1982	Smith, H. W., and M. B. Huggins
استفاده از تک دوز فاژ اختصاصی در درمان اکولی باعث کاهش دوز باکتری و توقف اسهال ناشی از اکولی گردید.	Effectiveness of phages in treating experimental E. coli diarrhoea in calves, piglets and lambs. 1983	Smith, H. W., and M. B. Huggins.
فاژتراپی برای درمان ۵۱۸ بیمار با آلودگی به باکتری های مقاوم به درمان استفاده شد که میزان موفقیت در درمان مابین ۷۵ تا ۱۰۰ درصد بود.	Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981–1986.	S ´LOPEK S. et al
فاژ یک عامل ایمن و موثر در درمان عفونت های موجود زنده می باشد.	Immunobiological properties and therapeutic effectiveness of preparations from Klebsiella bacteriophages. 1992	Bogovazova, G. G., et al.
استفاده از فاژ به عنوان پیشگیری از عفونت های پسودوموناس آئروژینوزا موثر و قابل استفاده می باشد و می تواند از مانع از عفونت زایی این باکتری در پوست گردد.	Bacteriophage prevents destruction of skin grafts by Pseudomonas aeruginosa. 1994	Soothill, J. S. et al.
از مزایای فاژ این است که به صورت کم هزینه تولید شده و فاژتراپی یک موفقیت بزرگ در درمان عفونت ها می باشد.	Old dogma, new tricks—21st Century phage therapy. 2004	Karl Thiel.
در این مطالعه از ۲۴ گاو استفاده شده و نشان داده شد که تک دوز فاژ لیتیک K به صورت روزانه توانایی حذف کردن عفونت پستانی ناشی از استافیلوکوک اورئوس را دارد.	Efficacy and Pharmacokinetics of Bacteriophage Therapy in Treatment of Subclinical Staphylococcus aureus Mastitis in Lactating Dairy Cattle. 2006	J. J. Gill et al.
در این مطالعه از باکتریوفاژ D29 میکوباکتریوم برای درمان پاشنه پای موش استفاده شد و مشاهده شد که استفاده از این فاژ به طور موثری باعث درمان عفونت ناشی از مایکوباکتریوم اولسرانس می گردد.	Phage Therapy Is Effective against Infection by Mycobacterium ulcerans in a Murine Footpad Model. 2013	Gabriela Trigo et al.
در این مطالعه از ۱۳ فاژ متفاوت برای از بین بردن MRSA استفاده شده و دیده شد که فاژ LizAnk دارای بیشترین اثر علیه MRSA بوده هیچ گونه اثر جانبی بر روی سلول های فیبروبلاست ندارد.	Identification of a novel lytic bacteriophage obtained from clinical MRSA isolates and evaluation of its antibacterial activity. 2013	Sahin F et al.

بحث و نتیجه گیری

در تعداد زیادی از مطالعات از فاژ به عنوان عاملی مشابه آنتی بیوتیکی استفاده کرده و نشان داده اند که این عنصر توانایی لیز کردن تمامی باکتری ها را دارد. فاژ عاملی اختصاصی است که تنها باکتری ها را لیز می کند و بر روی سلول های یوکاریوت هیچ اثری ندارد. به عبارتی دیگر فاژ دارای لیگاند خاصی است که به آن ها اجازه می دهد که به آنتی ژن اختصاصی متصل شده و این رسپتور آنتی ژن سایر باکتری ها را شناسایی نمی کند، به عبارتی دیگر از فاژ برای از بین بردن باکتری های خاصی استفاده شده در حالی که بر روی باکتری های فلور طبیعی تاثیری ندارد، این رفتار در سایر آنتی بیوتیک ها دیده نمی شود. سایر مزیت های فاژ این است که می توانند در محل عفونت تکثیر پیدا کنند و به نسبت باکتری ها افزایش می یابند بنا بر این همانند آنتی بیوتیک نیاز به تنظیم دوز و زمان مصرف ندارد. به دلیل این که فاژها به سلول های یوکاریوت متصل نمی شوند برخلاف آنتی بیوتیک تاثیری هم روی سلول ها نمی گذارند و متقابلاً هم فاژ توانایی ورود به درون سلول را ندارد.

References

1.Hiramatsu K. The emergence and evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Trends Microbiol 2001;9:p. 486-93.

2.Mark C, Enright DR, Gaynor R, Edward J, Feil HG, Brian G. The evolutionary history of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). 2002;99:7687-92.

3.Linda A, Miller SF, Elizabeth S, Thomas T. Molecular epidemiology of Methicillin-resistant and Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus Isolates from global clinical trials. J Clin Microbiol 2008;46: 436-72.

4.Krut O, Utermo O, Schlossherr X, Kro M. Strain Specific Association of Cytotoxic Activity and Virulence of Clinical Staphylococcus aureus Isolates. Infect Immun 2003;71:2716-23.

5.Chambers HF. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus. Emerg Infect Dis 2001;7:178-82.

6.Rohwer FE. The phage proteomic tree: Genome-based taxonomy for phage. J Bacterio 2002;184:4529-35.

7.Hao WA. 5500 phages examined in the electron microscope. Arch Virol 2007;152: 227-43.

8.Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Infect 2007;13:222-35.

9.Jensen EC, Schrader HS, Rieland B, Thompson TL, Lee KW, Nickerson KW et al. Prevalence of broad-host range lytic bacteriophages of Sphaerotilus natans, Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa. Appl Environ Microbiol 1998;64:575-80.

10.Little JW. Lysogeny prophage induction, and lysogenic conversion. Appl Environ Microbiol 2005;9:231-8.

11.Kakoma K. Isolation and characterisation of bacteriophages and their potential use for the control of bacterial infections in poultry. Appl Environ Microbiol 2009;8:9-72-9.

12.Welkos S, Schreiber M, Baer H. Identification of Salmonella with the 0-1 bacteriophage. Appl Microbiol 1974;28:618-22.

13.Edwards RA, Rohwer F. Viral metagenomics. Nature Rev Microbiol 2005;3:504-10.

14.Hagens SL. Application of bacteriophages for detection and control of foodborne pathogens. Appl Microbiol Biotechnol 2007;76:513-19.

15.Carson L. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of Proteusmirabilis and Escherichia coli. FEMS Immunol Med Microbiol 2010;59:447-55.

16.Rashel SM. Bacteriophage therapy: a revitalized therapy against bacterial infectious diseases. J Infect Chemother 2005;11: 211-9.

17.Matsuzaki S, Kimura S, Tanaka S. Vibriophage KVP40 and coliphage T4 genomes share a homologous 7-kbp region immediately upstream of the gene encoding the major capsid protein. Arch Virol 1999;144:2007-12.

18.Matsuzaki S. Major capsid proteins of certain Vibrio and Aeromonas phages are homologous to the equivalent protein, gp-23(*), of coliphage T4. Arch Virol 1999;-144:1647-51.

19.HaoW A. Tailed bacteriophages: the order Caudovirales. Adv Virus Res 1988;51: 135-201.

20.Wang IN, Smith DL, Young R. Holins: the protein clocks of bacteriophage infections. Annu Rev Microbiol 2000;54:799-825.

21.Rodríguez-Rubio L. Enhanced Staphylolytic activity of the Staphylococcus aureus bacteriophage vB-SauS-phiIPLA88 HydH5 virion-associated peptidoglycan hydrolase: fusions, deletions, and synergy with LysH5. Appl Environ Microbiol 2012;5:2241-8.

22.Weber-Dabrowska B, Górski A. Bacteriophage therapy of bacterial infections: an update of our institute's experience. Arch Immunol Ther Exp 2000;48:547-51.

23.Chernomordik AB. Bacteriophages and their therapeutic-prophylactic use. Med Sestra 1989;6:44-7.

24.Merril CR. Interaction of bacteriophages with animals. Bacter Ecol 2008;7:332-52.

25.Salyers AA, Amabile-Cuevas CF. Why are antibiotic resistance genes so resistant to elimination? Antimicrob Agent Chemother 1997;41:2321-5.

26.Flaherty S O. Potential of the polyvalent anti-staphylococcus bacteriophage K for Control of Antibiotic-resistant Staphylococci from hospitals. Appl Environ Microbiol 2005;71:754-62.

27.Carlton RM. Phage therapy: past history and future prospects. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 1999;47:267-74.

28.Alaow MC. Long-circulating bacteriophage as antibacterial agents. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:3188-2192.

29.Smith HW, Shaw KM. The control of experimental Escherichia coli diarrhoea in calves by means of bacteriophages. Gen Microbiol 1987;133:1111-26.

30.Chibani-Chennoufi S, Anne B, Elizabeth K, Shafiq S, Harald BS. In Vitro and in vivo bacteriolytic activities of Escherichia coli phages: Implications for phage therapy. Antimicrob Agent Chemother 2004;48: 2558-69.

31.Shigenobu M. Experimental protection of mice against lethal Staphylococcus aureus infection by novel bacteriophage M-R11. J Iran Res 2003;187:613-24.

32.Międzybrodzki R. Phage therapy of staphylococcal infections (including MRSA) may be less expensive than antibiotic treatment. Postepy Hig Med Dosw 2007;61: 461-5.

33.Clem A. Bacteriophage for the elimination of methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) colonization and infection. J Microb Med 2006;6:564-9.

34.Jingmin Gu. LysGH15, a Novel Bacteriophage Lysin, Protects a Murine Bacteremia Model Efficiently against Lethal Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection. J Clin Microbiol 2011;49: 111-7.

35.O'Flaherty S. Isolation and characterization of two anti-staphylococcal bacteriophages specific for pathogenic Staphylococcus aureus associated with bovine infections. Lett Appl Microbiol 2005;41: 482-6.

36.Sanjay C, Sandeep K. Co-therapy using lytic bacteriophage and linezolid: Effective treatment in eliminating methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) from diabetic foot infections. PLoS ONE 2013;8:761-8.

The Use of MRSA Phage as a Super Specialized Antibiotic Against Lethal Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus

Nasser A[1], Azizi-Jalilian F[1,2], Azizian R[1], Askari H[1], Pakzad I[1,2]*

(Recived: August 4, 2013 Accepted: November 6, 2013)

Abstract

Nowadays, excessive use of antibiotics in the treatment of human and animal diseases has caused bacteria's multidrug resistant rise against antibiotics. Additionally, new antibiotics' consumption involves new resistant genes that can shortly spread among other bacteria and need new antibiotics for its control and this requires spending millions of dollar.Methicillin -resistant staphylococcus is one of the mos invasive bacteria that quickly become resistant to the new generation of antibiotics. Bacteriophages are viruses that infect and replicate inside bacteria and finally lyse the host cells. Phage entry into the host bacterial cell requires a specific receptor. Phages are not able to identify other cells especially eukaryotic cells.

1.Clinical Microbiology Research Center, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
2.Dept of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, ILam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
**(Corresponding author)*

Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences