

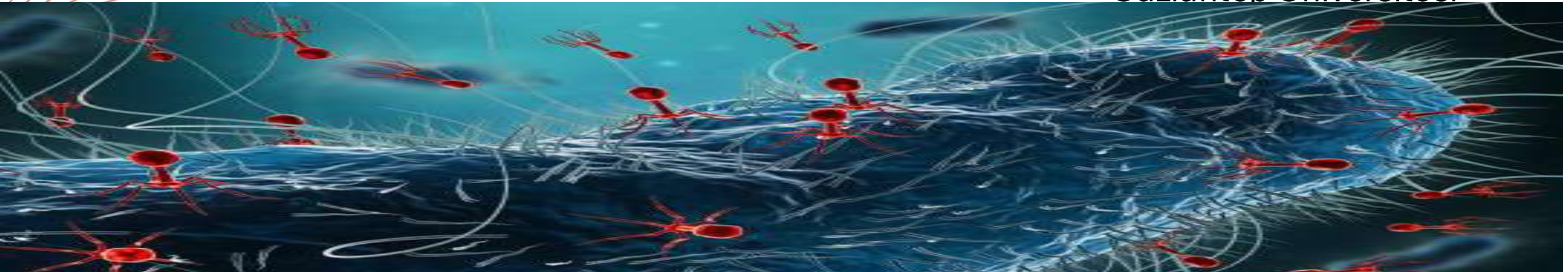
25. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

24-27 NİSAN 2025
PINE BEACH BELEK / ANTALYA

Antibiyotik Sonrası Dönem: Antimikrobiyal Direnç Ve Yenilikçi Tedavi Yaklaşımları

Prof. Dr. İbrahim Halil KILIÇ

Gaziantep Üniversitesi



Antimikrobiyal Direnç (AMR): Sessiz Tehdit

- Milyarlarca hayat antimikrobiyal ilaçlarla kurtarıldı
- Ancak son **30 yılda AMR** nedeniyle **ölümler** hızla arttı
- Penisilin** → 1940'larda üretildi, 1944'te direnç gelişti
- 1990'lara kadar AMR'nin ciddiyeti yeterince anlaşılmadı
- 2015 → **Dünya Sağlık Örgütü (WHO)**, AMR'yi **küresel acil durum** ilan etti
- 2016 → Dünya liderleri, AMR için **üst düzey** toplantı yaptı



Dünya Sağlık Örgütü tarafından önde gelen sağlık tehditlerinden biri olarak tanımlanmıştır. **Antimikrobiyal direnç** atfedilen yıllık dünya çapındaki **ölümlerin 2050 yılına kadar 10 milyona** yaklaşması ve buna bağlı 100 trilyon ABD doları tutarında bir ekonomik yük olması öngörülmektedir



Son 10 Yılda AMR ile M¼cadelede Gelişmeler

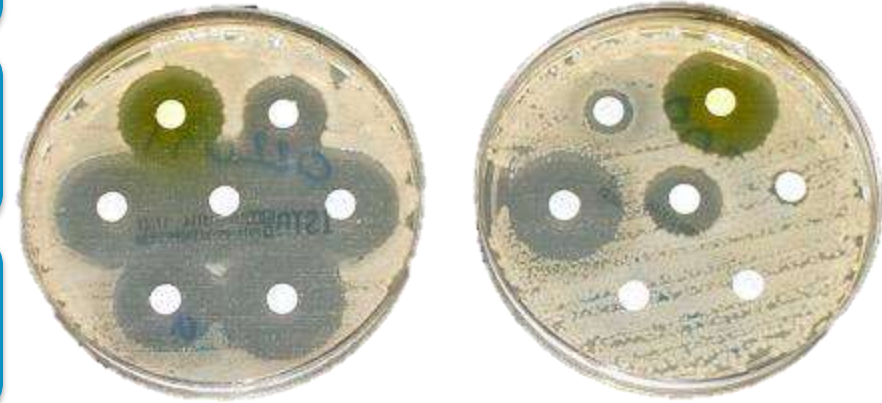


Yeni ilaçların geliştirilmesi hız kazandı

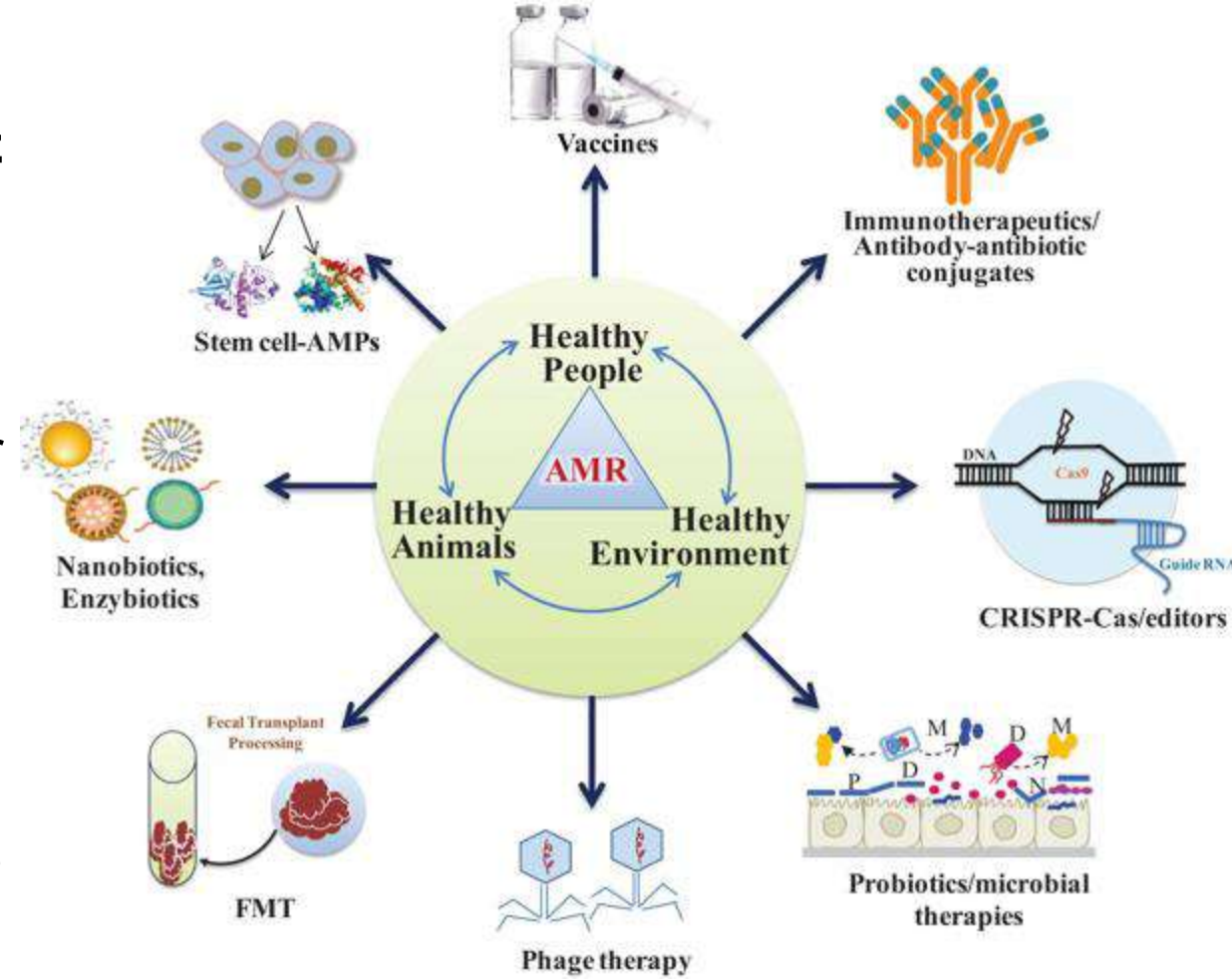
Ar-Ge fonları ciddi oranda **artırıldı**

Gözetim sistemleri daha etkili hale geldi

Tıp ve veterinerlik alanlarında,
doğru antibiyotik kullanımı konusunda **farkındalık** arttı



- "Klinik uygulamada, tedavisi inanılmaz derecede zorlaşan enfeksiyonları günlük olarak görüyoruz. Bazı durumlarda **hiç antibiyotik seçeneğimiz yok** ve bu nedenle **farklı ilaç kombinasyonlarını nasıl kullanabileceğimizi** tartışıyoruz.
- Yine de bazı durumlarda insanları başarılı bir şekilde tedavi edemiyoruz.
- **AMR krizini çözmek basit değildir**; ancak bu alanda çalışanlar, karmaşık bir sorunu çözmek için çok yönlü bir yaklaşımla yeni teknolojiler, fikirler ve finansman çözümlerini bir araya getiriyorlar.





Antibiyotik Sonrası Döneme Girdik mi?



Antimikrobiyal direnç gelişimi
açısından acil, kaygı verici ve
ciddi tehditler.



- Yoğun Bakım ve sağlık ilişkili enfeksiyonlarda antibiyotik sonrası döneme kısmen girdik
- Birçok hastanede pandrug resistant bakterilerin sayısı sürekli olarak artıyor.

Bu haritada üçüncü nesil sefalosporin dirençli *Klebsiella pneumoniae*, suşlarının ülkelerde ki yoğunluğu gösterilmiştir.

[Downloaded free from <http://www.jorned.org> on Thursday, January 12, 2023, IP: 178.171.24.83]

Original Article

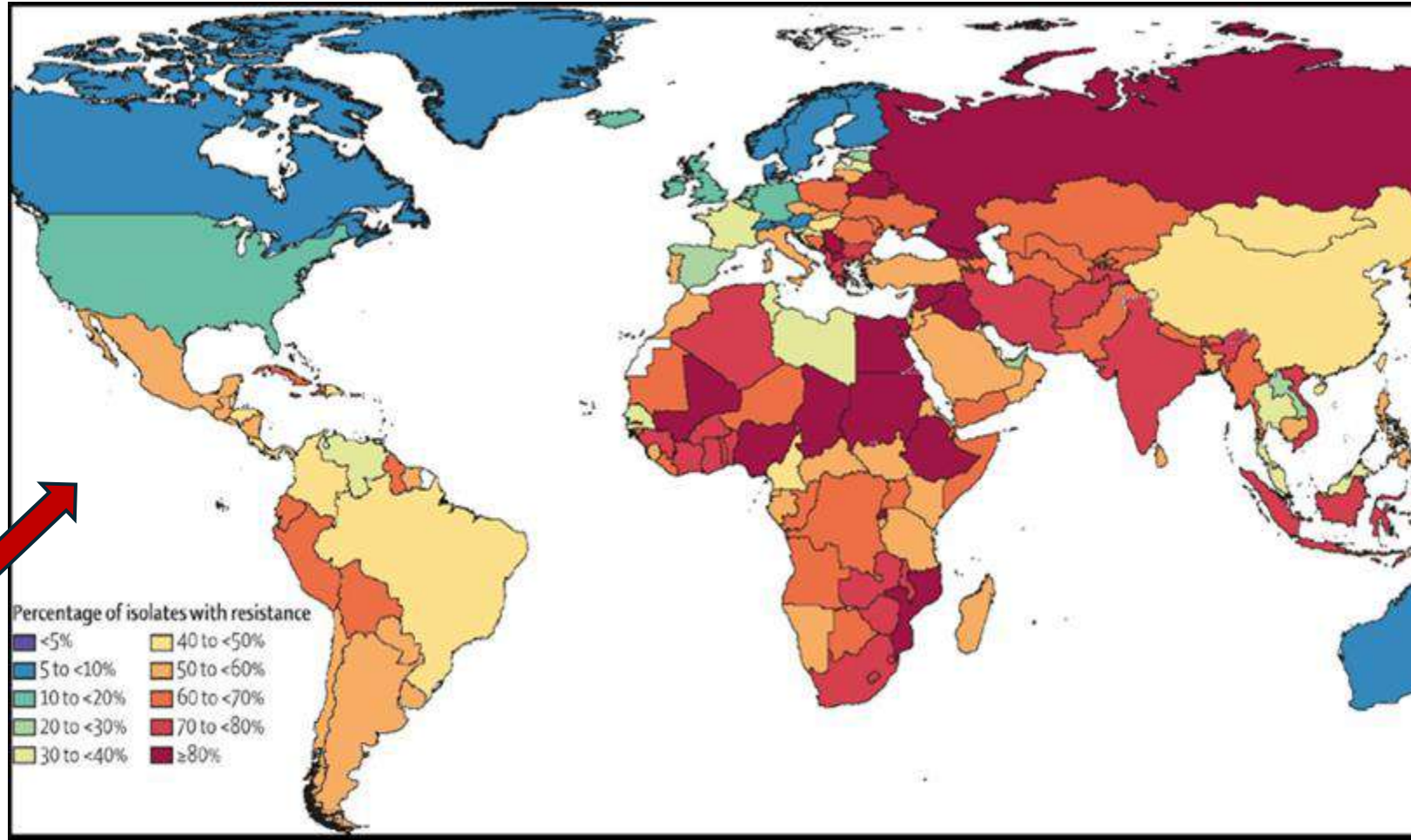
Audit of antibiotics usage in an intensive care unit of a tertiary care hospital in South India

Judah Rajendran R, Sujitha Elan Seralathan

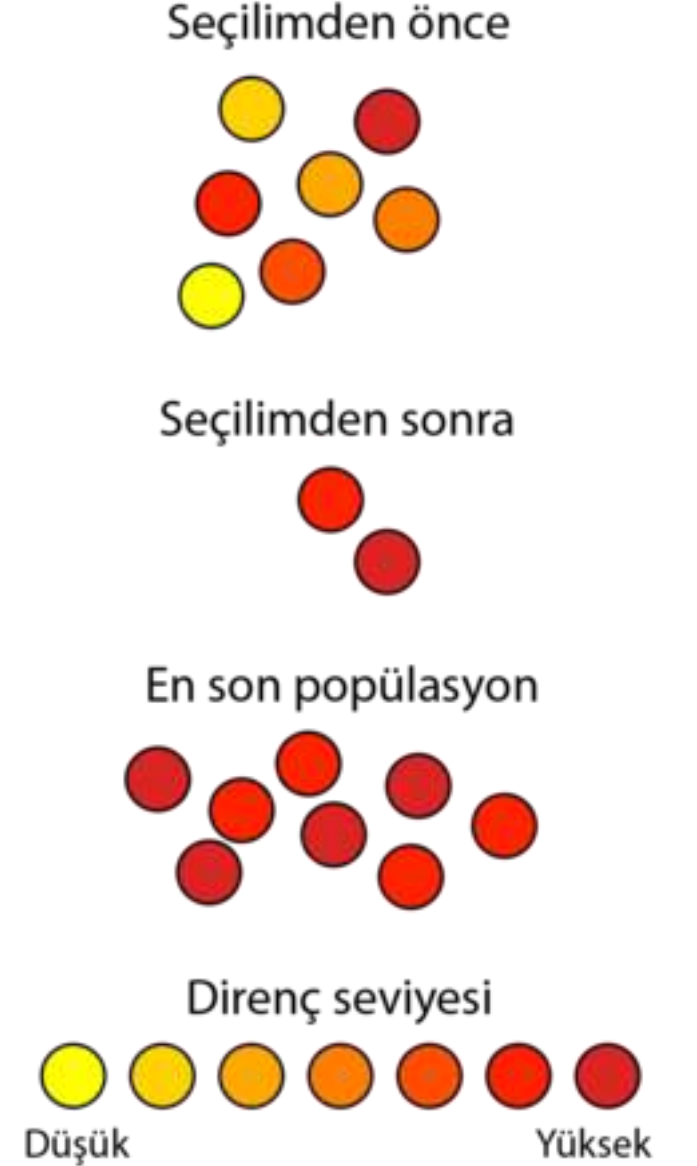
CRM, Department of General Medicine, *Associate Professor, Department of Microbiology, Pondicherry Institute of Medical Science, Pondicherry, India



Antimicrobial resistance (AMR) represents a major threat to human health with significant global economic and security implications. In 2015, WHO Member States unanimously approved a **Global Action Plan to tackle AMR (GAP-AMR)**. The goal of GAP-AMR is "to ensure, for as long as possible, continuity of successful treatment and prevention of infectious diseases with effective and safe medicines that are quality-assured, used in a responsible way, and accessible to all who need them".



Antibiyotik Direnç Seçilimine Karşı Yeni Sınıf Antibakteriyeller



DSÖ'nün Haziran 2024'te yayınladığı «Öncelikli patojenler için klinik geliştirme aşamasındaki antibakteriyel ürünler» raporuna göre;

Antibacterial products in clinical development for priority pathogens

Published: June 2024

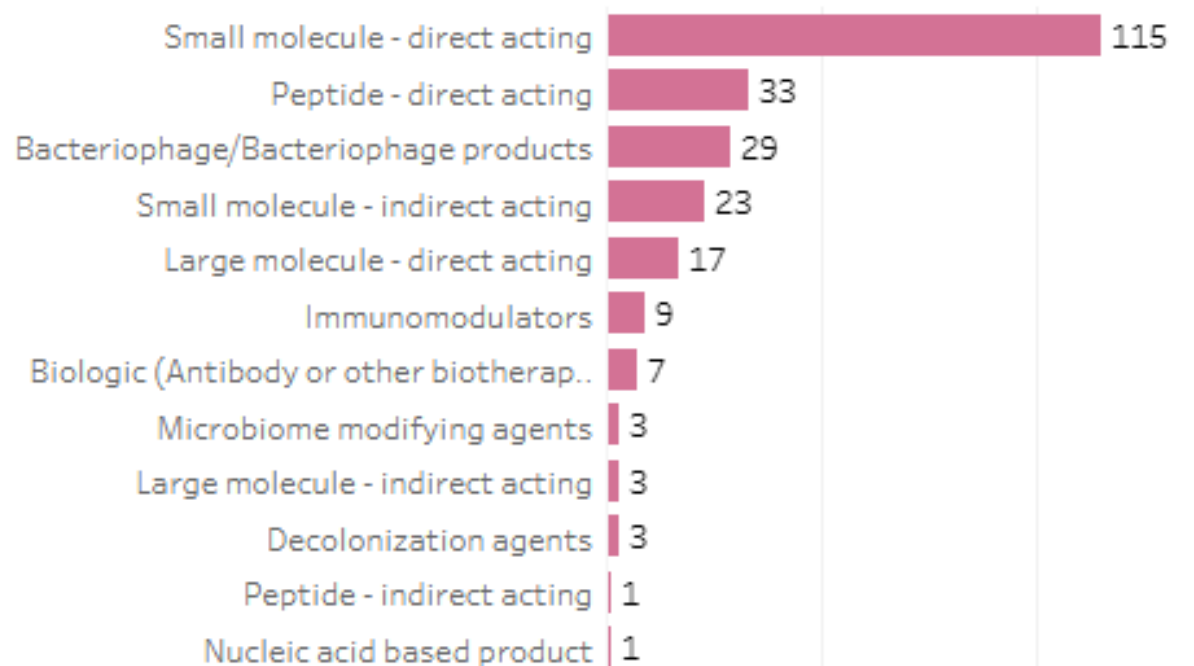
WHO analysed the pipeline of antibacterial products (antibiotics and biologicals) that were in phase I-III of clinical development (from 1 July 2017 to 31 December 2023) and which had not, at that date, received market authorization for human use anywhere in the world.

This annual report evaluates whether the current R&D pipeline addresses infections caused by bacterial priority pathogens according to 2024 WHO bacterial priority pathogen list (BPPL), *Clostridioides difficile*, and *Helicobacter pylori*. It also evaluates its innovativeness potential and presents trends in research and development (R&D) such as the availability of oral formulation, the range of indications addressed by traditional agents, their spectrum of actions, and the current R&D on paediatric indications and/or formulations.

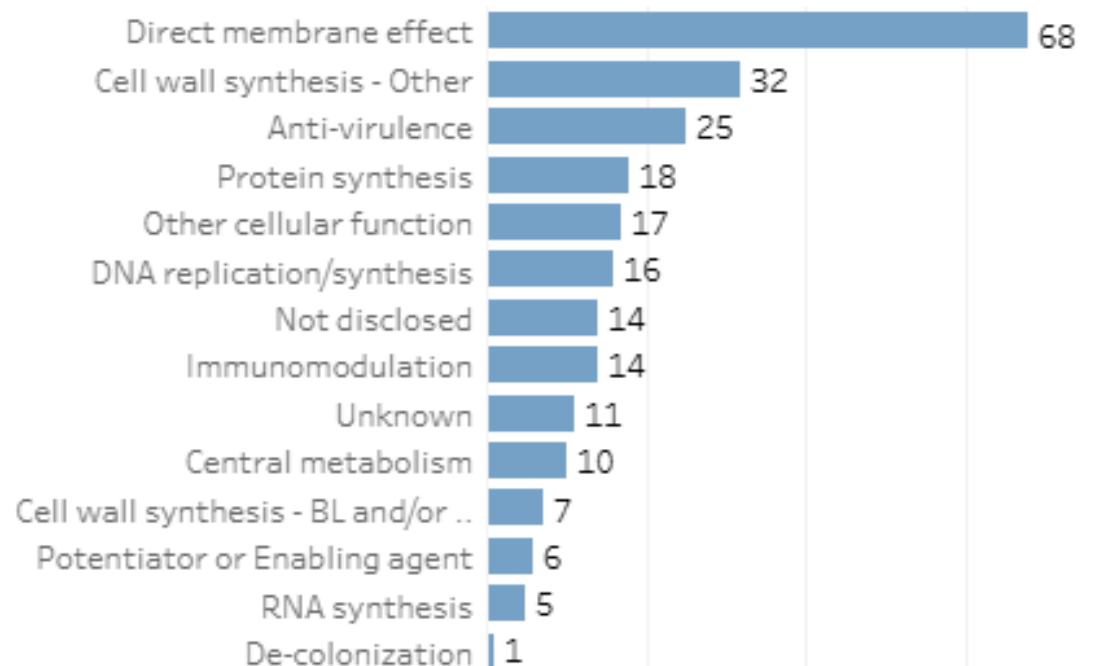
Candidate products are reported by type, pathogen category, phase of clinical development, expected activity against priority pathogens, route of administration, and innovativeness with a focus on new chemical entities. See below for details on the scope, analysis and limitations.

- 1 Temmuz 2017 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Faz I-III klinik geliştirme aşamasında bulunan ve henüz hiçbir ülkede insan kullanımı için piyasa onayı almamış antibakteriyel ürünleri analiz etmiştir.
- Genel olarak, **mevcut klinik geliştirme aşamasındaki ürünler ve yakın zamanda onaylanan antibiyotikler, antimikrobiyal direncin artan yayılımıyla mücadele etmek için yetersiz kalmaktadır.**
- Bu durum, yenilikçi ve etkili antibakteriyel ajanların geliştirilmesine yönelik daha fazla Ar-Ge çabasının gerekliliğini vurgulamaktadır.

J. Tedavi şekline göre ürün sayısı



K. Etki mekanizmasına göre ürün sayısı



ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLER (AMP'LER)



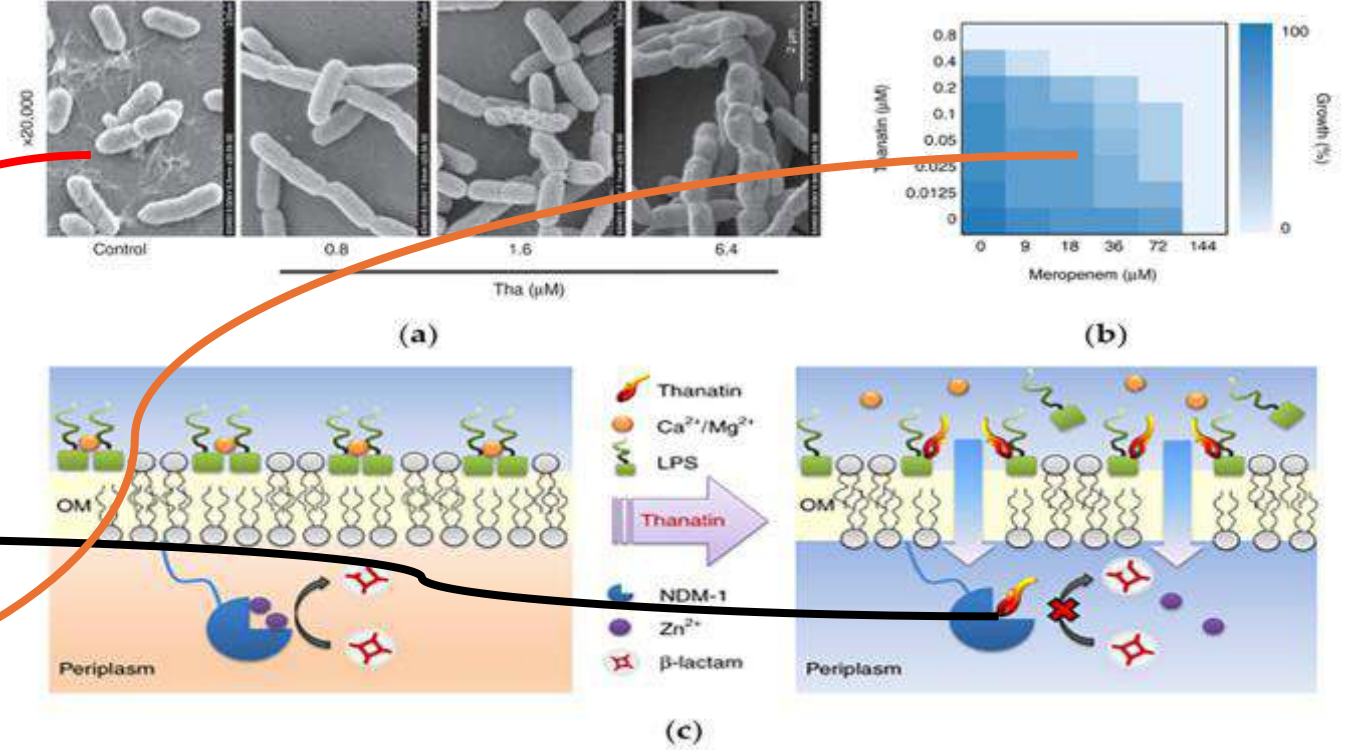
- Antimikrobiyal malzemelerde ilaç dirençli bakterilere karşı kimyasal olarak sentezlenen yeni bir AMP olan **Thanatin**;

E. coli XJ141026'nın thanatin tedavisinden 4 saat sonra TEM görüntüsü

Thanatin karbapenem direnç geninin sentezlediği NDM-1 enzimini inhibe eder.

Böylece karbapenem birlikte kullanıldığında bakterinin ölümüne neden olur.

Bakteriler AMP'lere karşı nadiren direnç geliştirir



AMP'ler, prokaryotların, böceklerin, bitkilerin ve daha yüksek hayvanların doğuştan gelen bağışıklık sistemlerinde rol oynayan kısa, pozitif yüklü peptitlerdir.

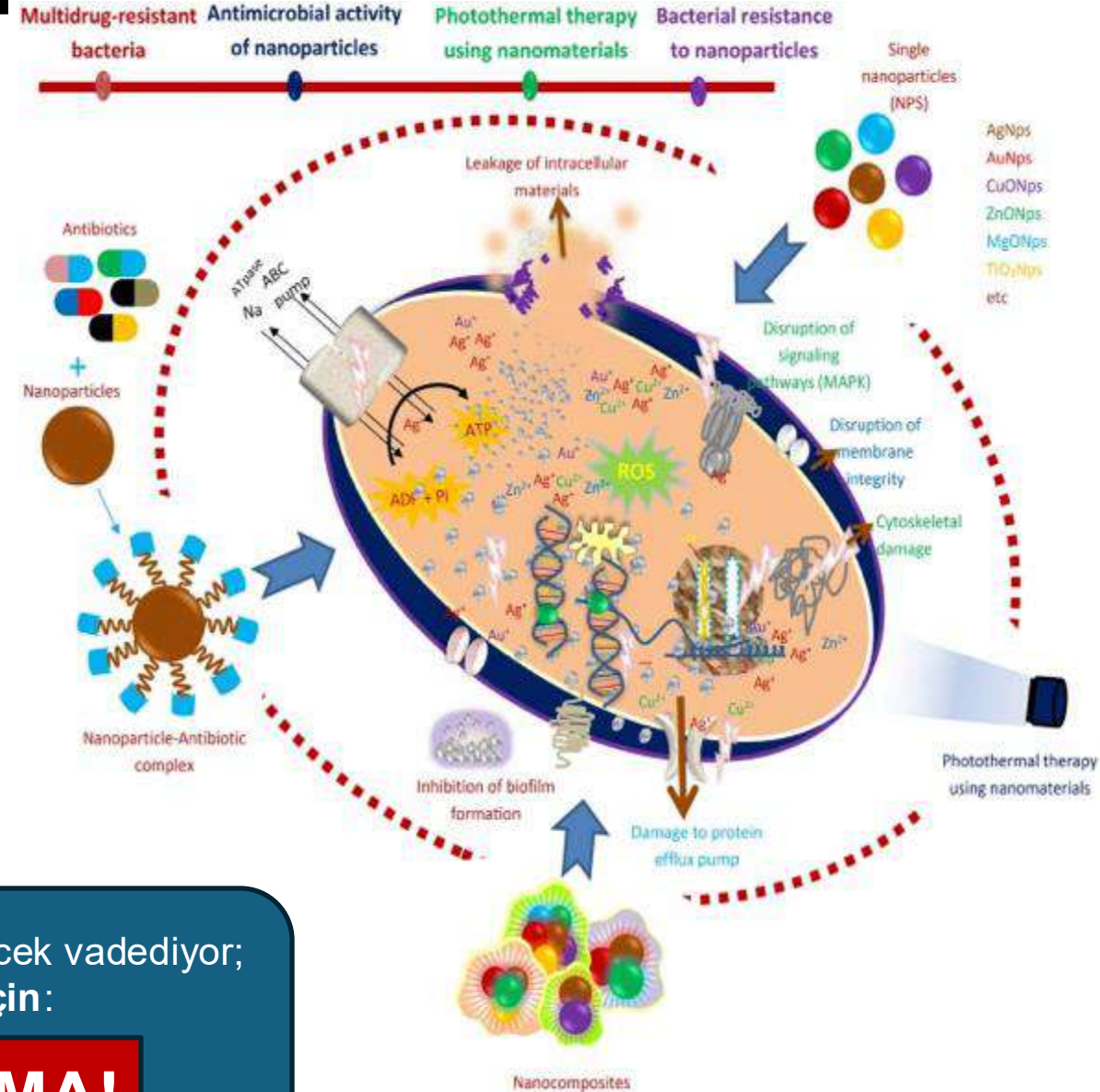
Nanomalzemeler ve Nanopartiküller

- Nanomalzemeler, özellikle **MDR** suşların neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılır.
- Nanopartiküller, antibiyotikleri bakteri hücrelerine ileterek etkilerini artırır ve bakterisidal etkiler gösterir.
- Bu nanopartiküller, pozitif yüklü kaplamaları sayesinde bakteri hücre zarını tahrip eder, bakteri çoğalmasını önler ve biyofilmlerin oluşmasını engeller.
- Ayrıca, antibiyotiklerin zamanlı salınması ile gerekli dozu ve yan etki profilini düşürür, ilacın farmakokinetiğini ve terapötik indeksini artırır.

Nanoteknoloji enfeksiyonlarla mücadelede umut verici bir gelecek vadediyor; fakat bu teknolojinin klinik uygulamaya tam entegrasyonu için:

- Kapsamlı toksikolojik çalışmalar,
- Uzun dönem klinik deneyler,
- Regülasyon ve standardizasyon gereklidir.

AMA!





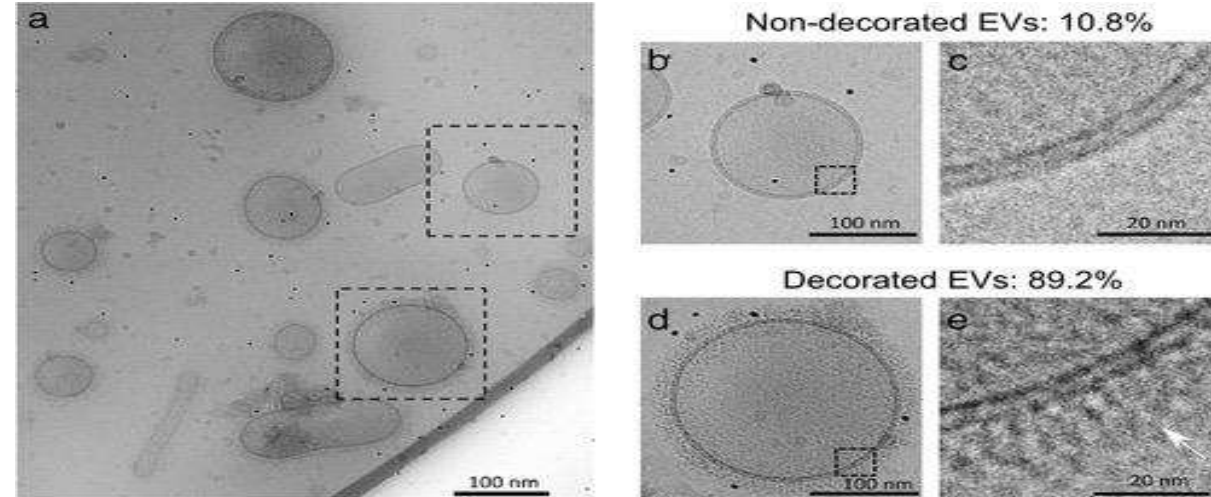
Mikrobiyal Ekstraselüler Veziküller (EV'ler)

- **Mikrobiyal iletişim, antibiyotik direnç genlerinin yayılması ve biyofilm gelişiminde** rol oynayan nanometrik lipid çift katmanlı yapılardır.
- **Mikrobiyal ekstraselüler veziküller (EV'ler)**, bakteriler tarafından üretilen, **çift lipid tabakalı nanoskopik yapılar** olup, **protein, lipid ve nükleik asitler** gibi biyomolekülleri taşır
- Bu veziküller, **hücreler arası iletişim** ve **konak-mikroorganizma etkileşimlerinde** kritik rol oynar.
- **Bakteriyel enfeksiyonlarda**, EV'ler hem enfeksiyonun ilerlemesini kolaylaştırır hem de **bağışıklık sisteminden kaçışı** sağlar
- Özellikle, **toksin taşıyarak** konak hücrelere zarar verebilir ve **immün yanıtı manipüle edebilir**.



Terapötik Hedef Potansiyeli

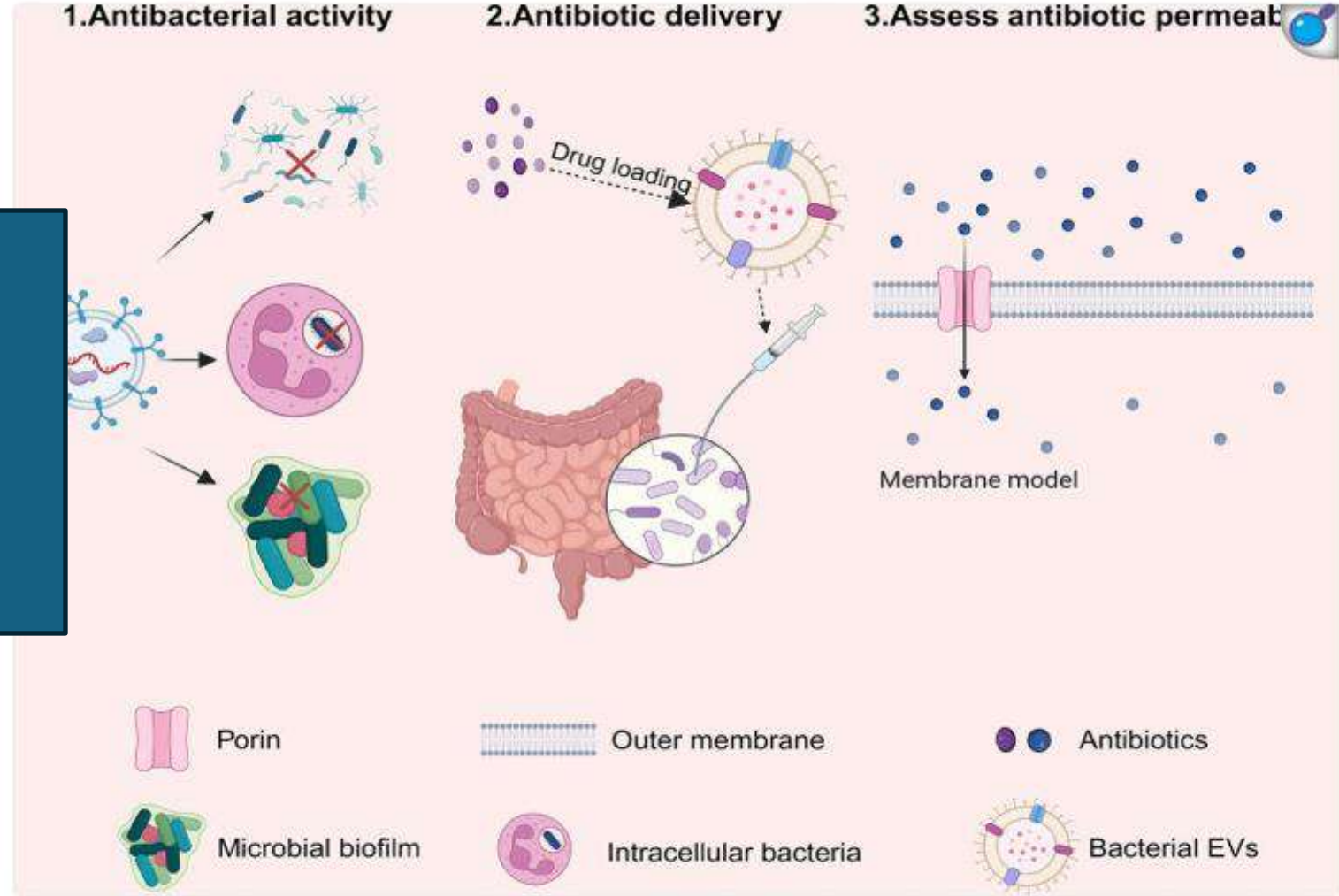
- **EV biyogenezi**ni inhibe etmek
- **Vezikül yapılarını parçalayarak** direnç yayılımını önlemek
- İlham: **Kanser tedavilerinde EV tabanlı taşıyıcı sistemler**



Şekil 3. Bakteriyel EV'ler antimikrobiyal tedaviye katkıda bulunur.

AMA!

- Büyük ölçekli EV üretimi
- Spesifik hedefleme
- Beklenmeyen bağışıklık tepkileri

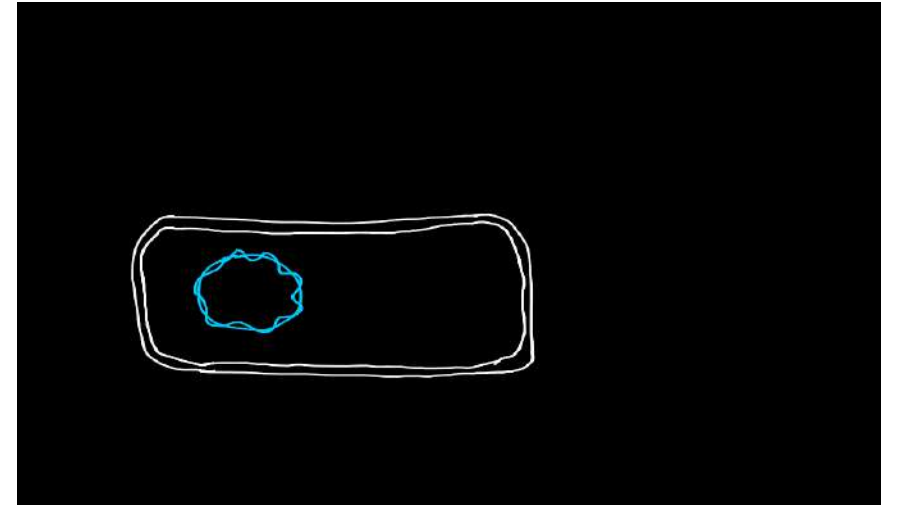
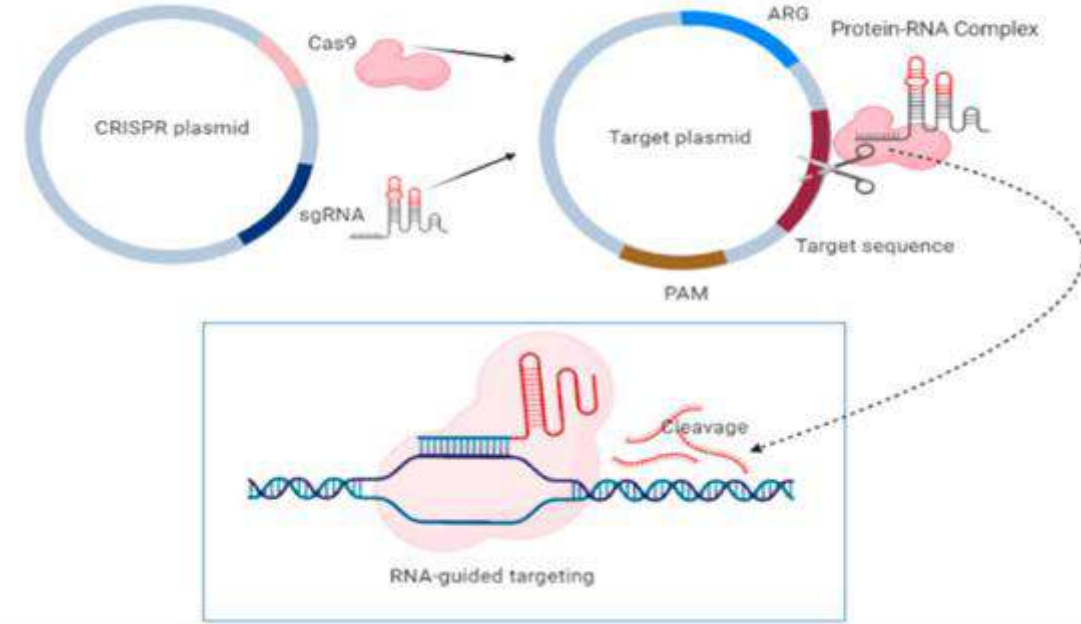


(1) Bakteriyel EV'ler patojenleri doğrudan öldürmek için doğal antibakteriyel aktiviteye sahip olabilir. (2) Bakteriyel EV'ler antibiyotiklerle yüklenebilir, antibiyotiklerin hedeflemesini, afinitesini ve stabilitesini artırabilir. (3) Bakteriyel EV'ler bakteriyel dış zarı taklit edebilir ve antibiyotiklerin geçirgenliğini değerlendirmek için kullanılabilir. EV'ler, hücre dışı veziküller. Şekil Biorender kullanılarak tasarlanmıştır.

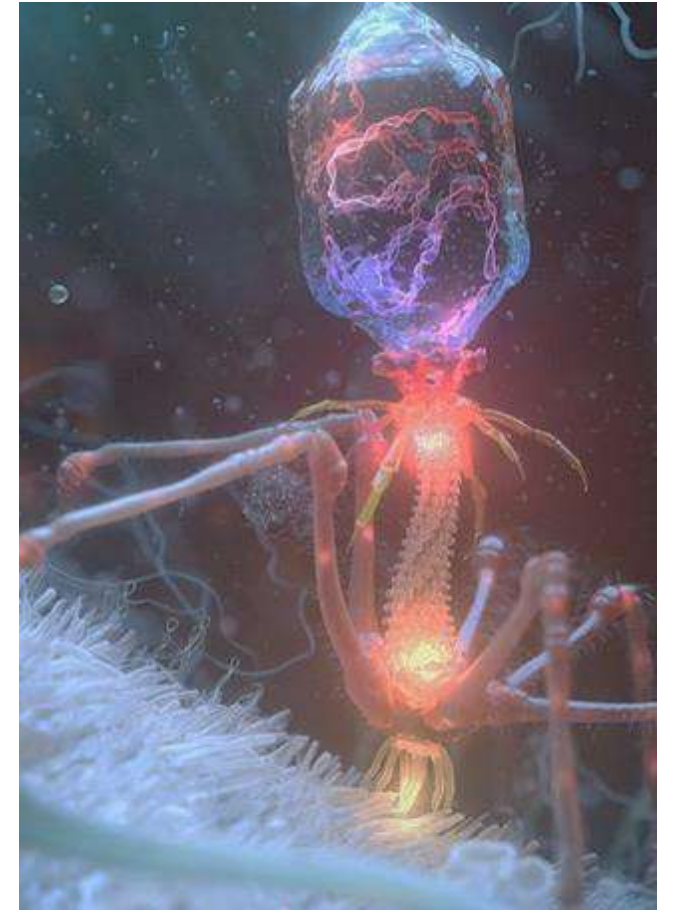
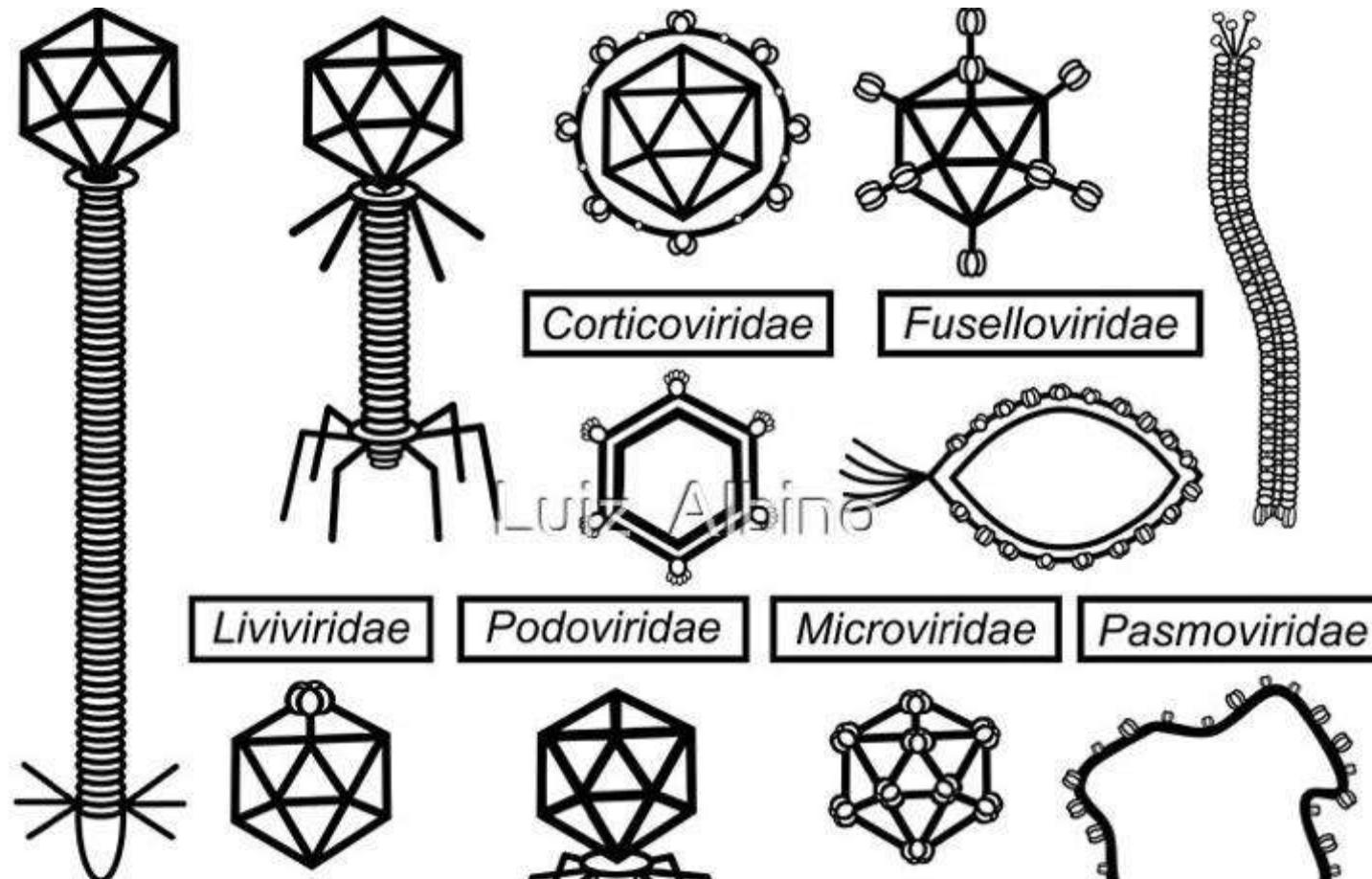


CRISPR-Cas9 Sistemi ile Antibiyotik Dirençli Bakterilere Müdahale

- **CRISPR tabanlı antimikrobiyaller**, dirençe mücadelede **umut vadeden** yeni yaklaşımlardan biridir. Bu yöntemle, bakterilerdeki **antibiyotik direnç genleri** hedeflenerek **devre dışı bırakılabilir** ve antibiyotikler tekrar **etkili hâle** getirilebilir.
- **İtalya'da yapılan bir çalışmada**, CRISPRi sisteminin **Escherichia coli'deki** direnç genlerini **başarıyla baskıladığı** bildirilmiştir (Frusteri Chiacchiera, 2025).
- CRISPR'ın en büyük avantajı, yalnızca **patojen bakterileri hedeflemesi** ve **komensal mikrobiyotayı koruyarak** dengenin bozulmasını önlemesidir.
- **CRISPR tabanlı genetik müdahale**, antibiyotiklerin etkisiz kaldığı durumlar için **yeni bir tedavi stratejisi** olarak öne çıkmaktadır.

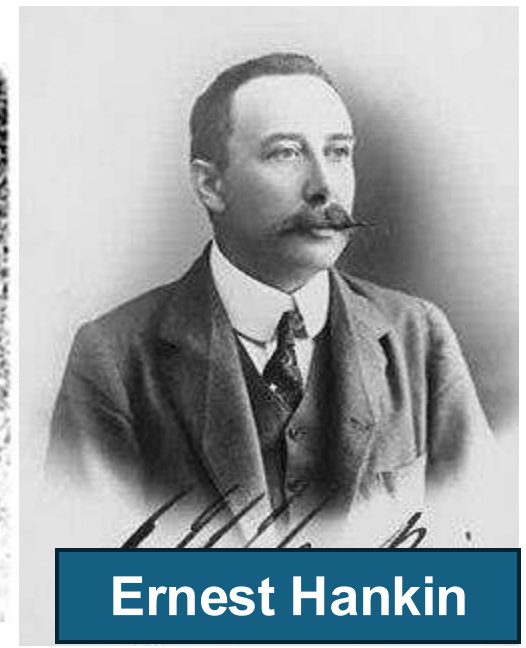


Bakteriyofajlar



Bakteriofajlar **bakterilerin virüsleri**.

- Dünyada ekosistemin her yerinde mevcutlar.
- Sayılarının **bakteri sayısının 10 katı** olduğu tahmin edilmekte.
- Ernest Hankin ilk defa 1896 yılında yayınladığı bir makalede **Ganj nehrindeki** fajlardan bahsetmiş
- İsim babası **Felix d'Herelle** onları ilk defa “bakteri yiyen” olarak tanımlamış ve 1917 yılında “dizanteri basili antagonisti görünmez bir mikrop üzerine” başlıklı bir makale yayınlamış.
- **Antibiyotikler kullanıma girince uzun bir süre tıp literatüründe yer almadılar**



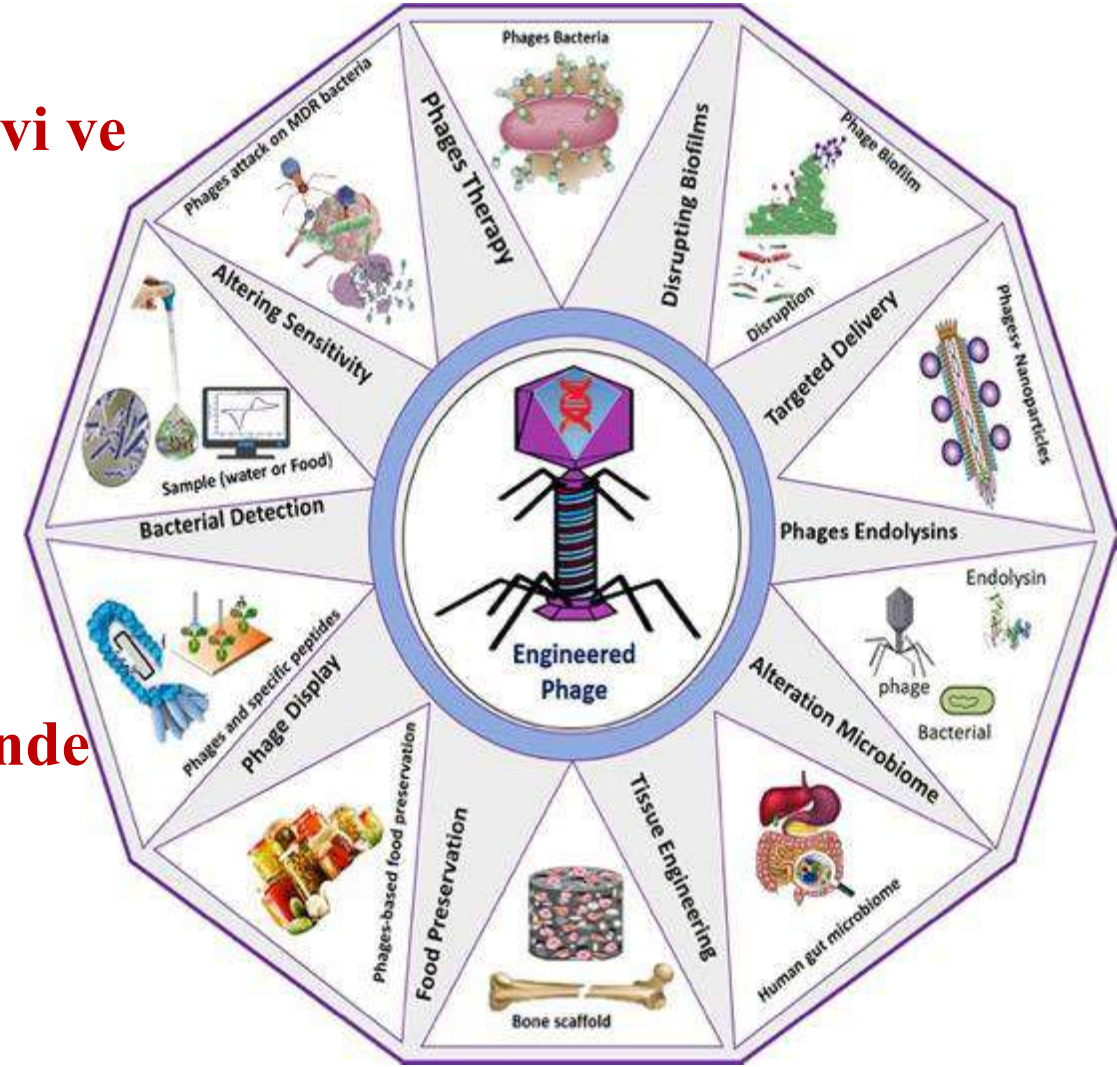
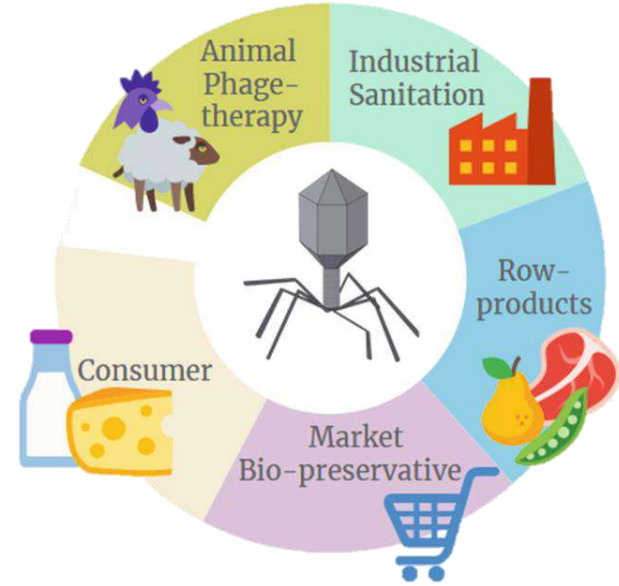
Ernest Hankin

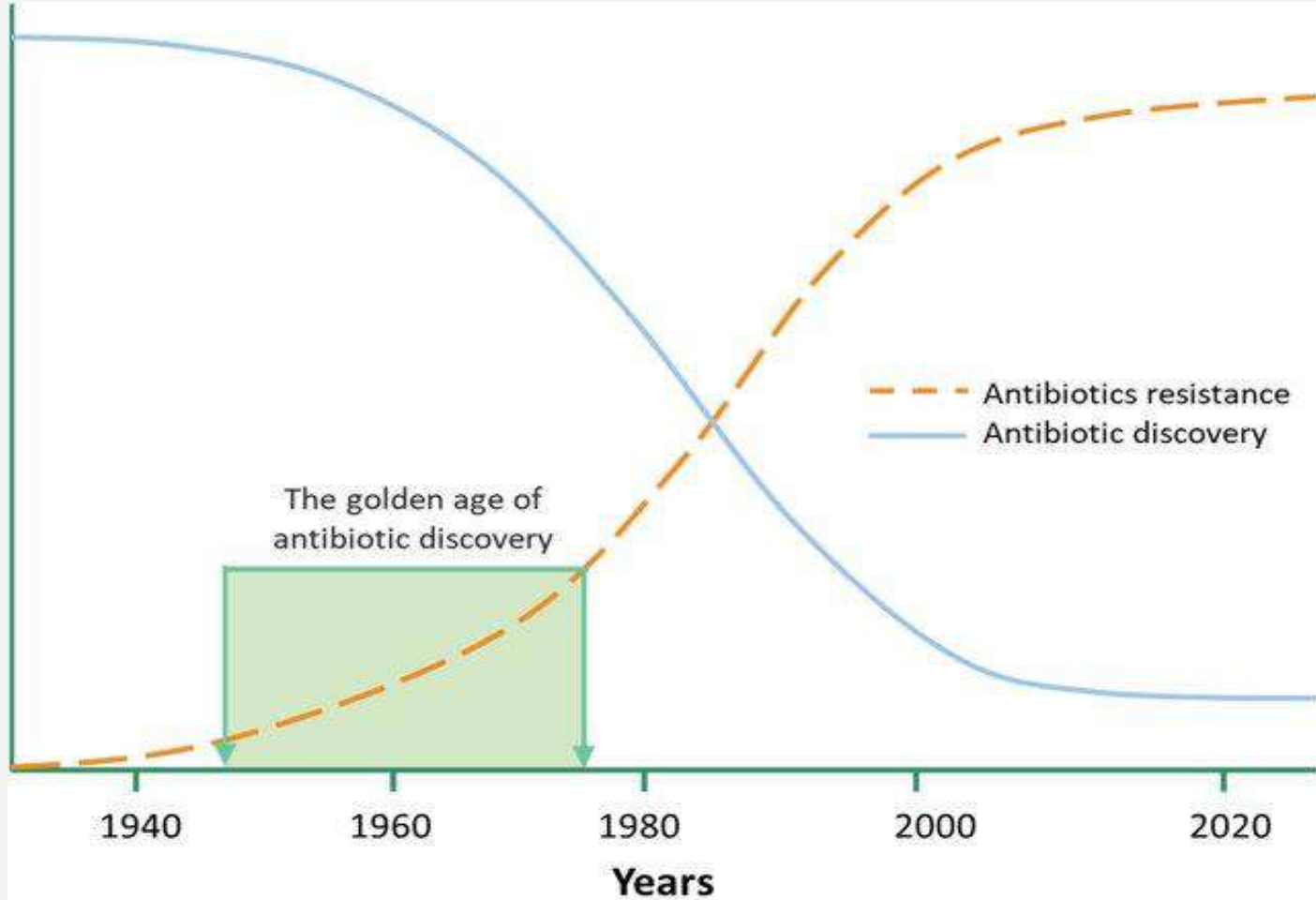
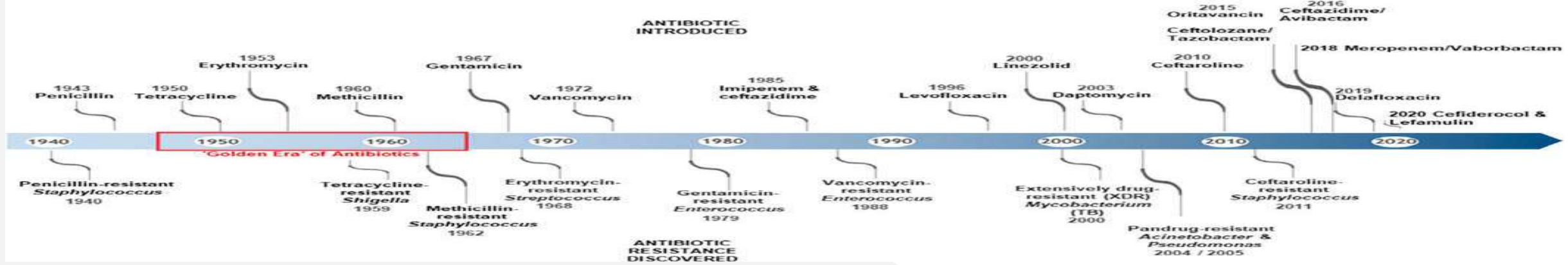


Ganj Nehri

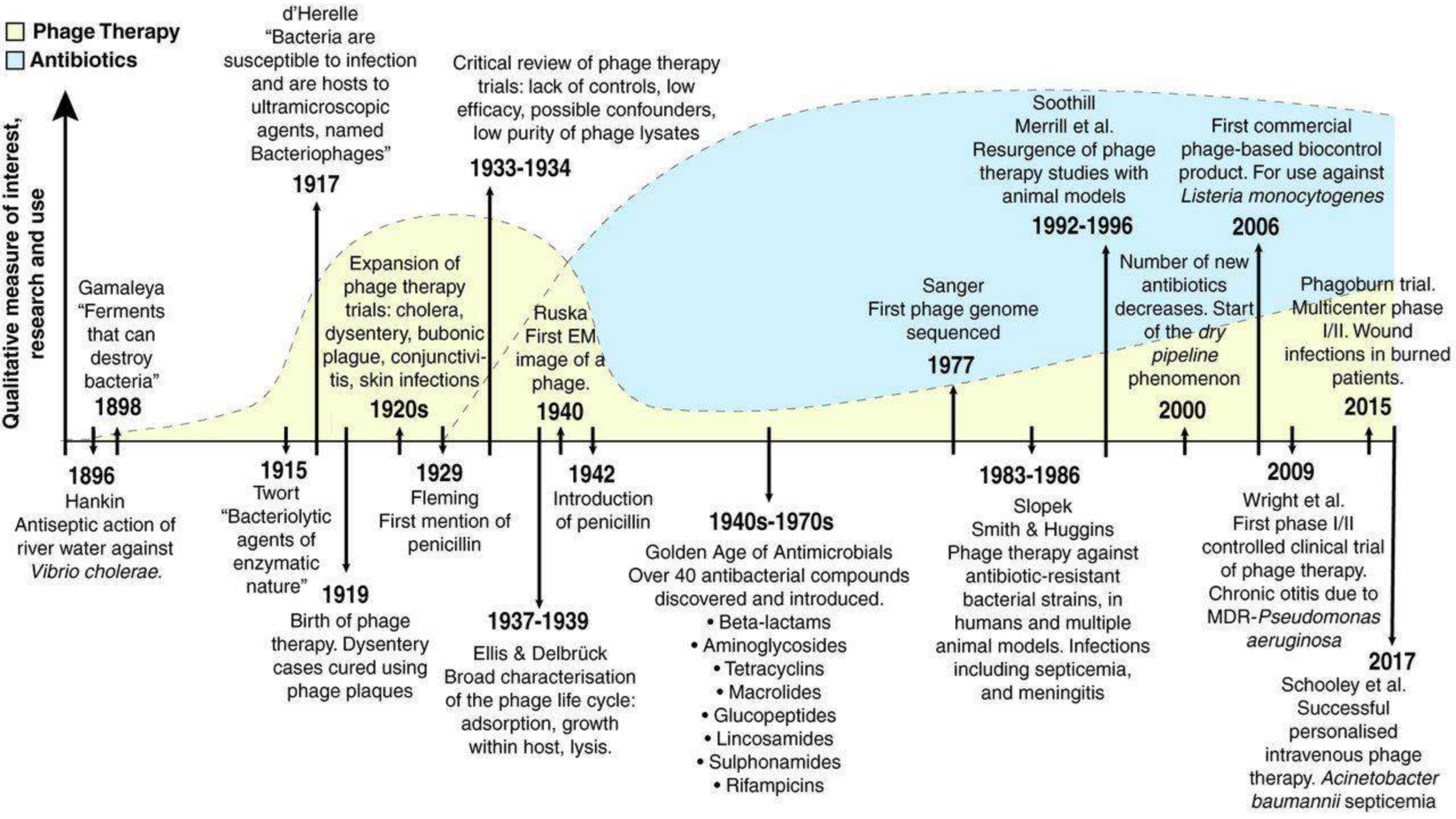
Bakteriyofajların Kullanım Alanları

- İnsanlarda hastalık tedavi ve önlenmesinde
- Veterinerlikte
- Gıda güvenliğinde
- Bakteriyel bitki hastalıklarının kontrolünde
- Atık su arıtmada

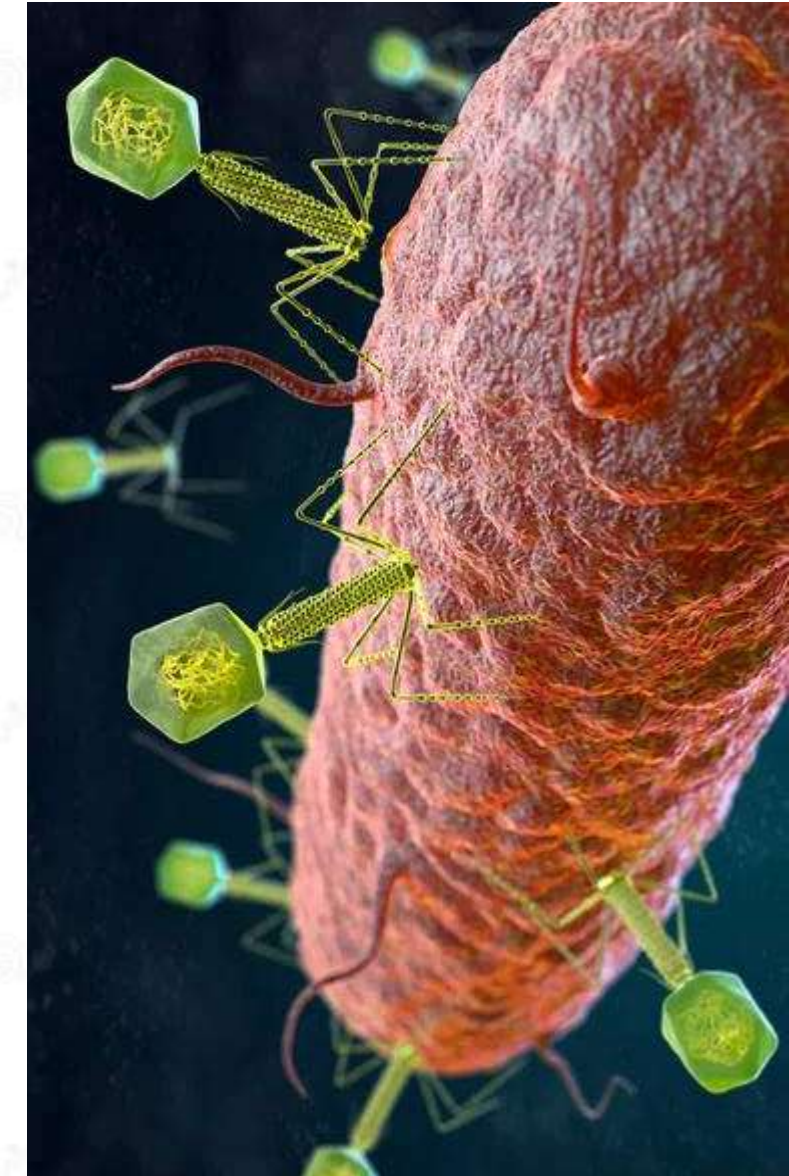
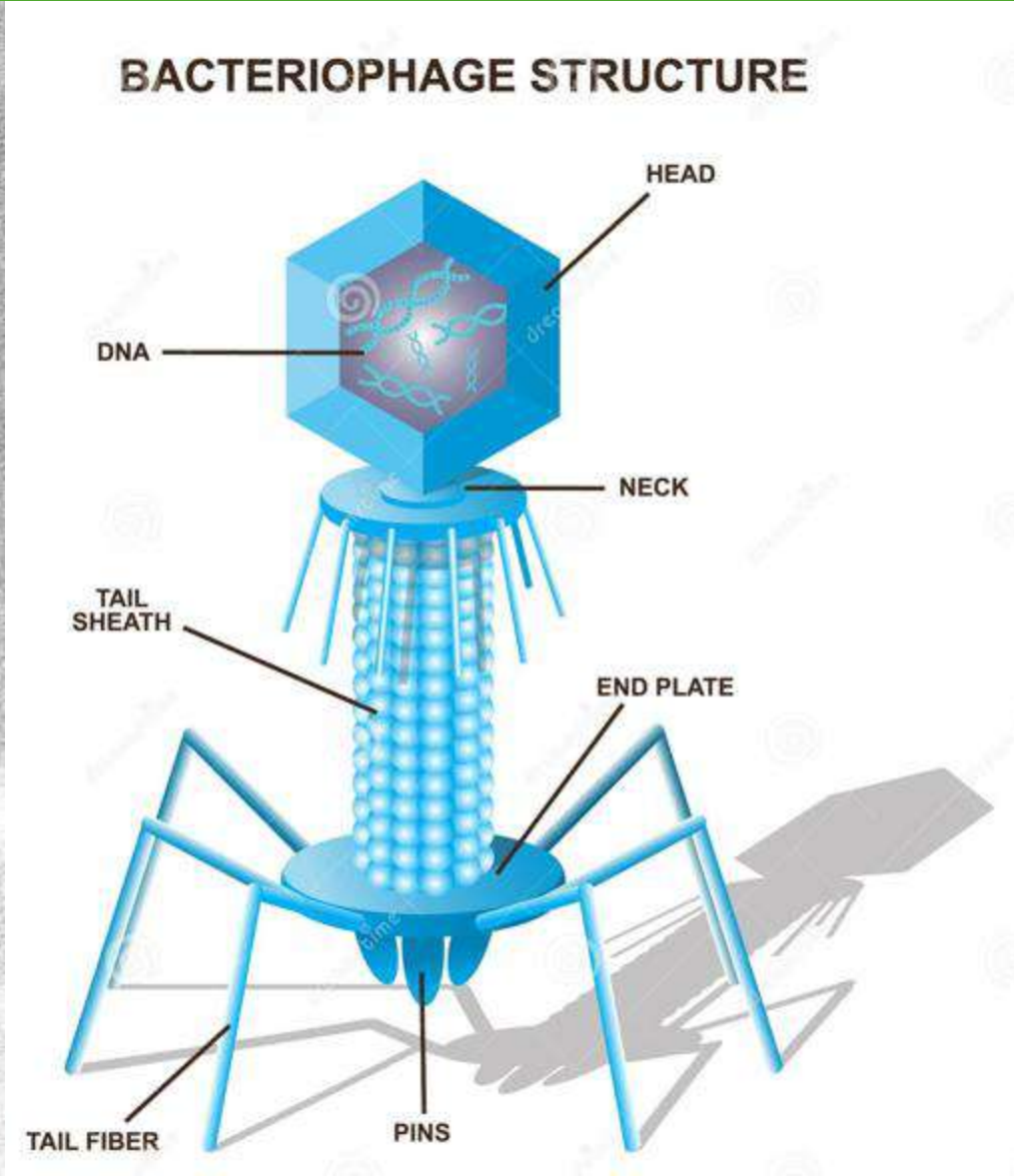
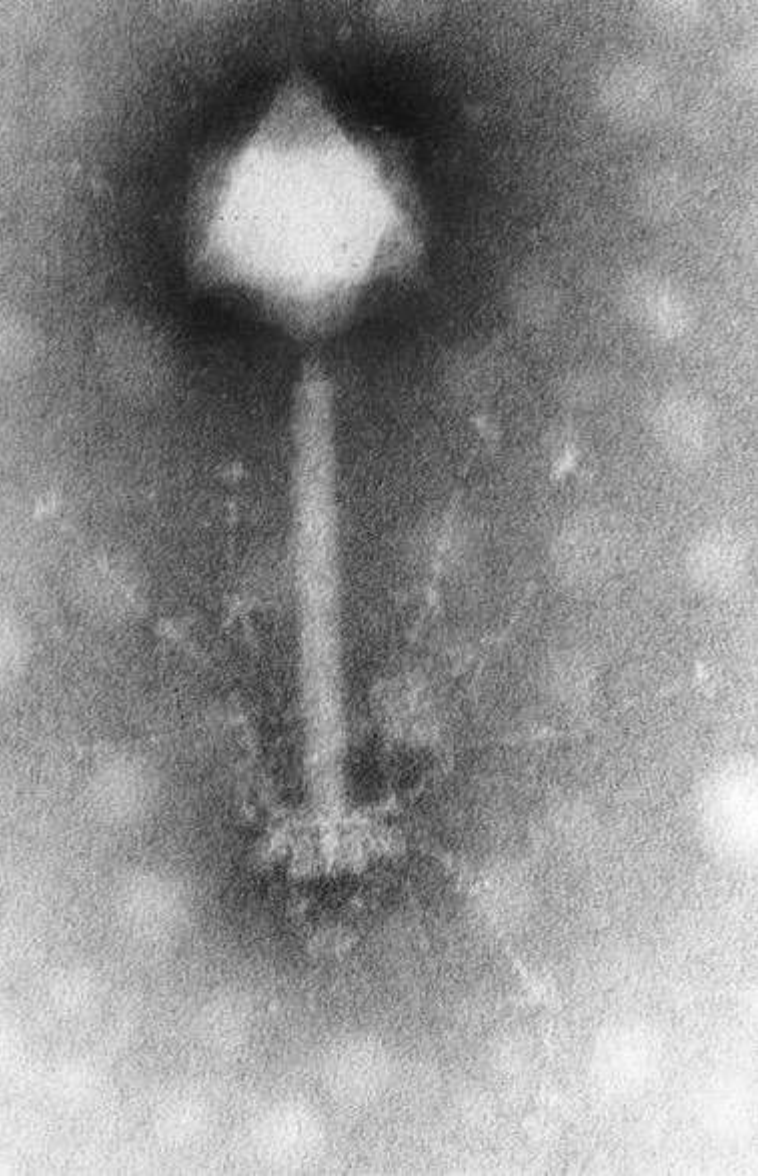




Hızla gelişen antibiyotik dirençli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik seçeneğinin kalmaması gibi bir durumda ne yapılacaktır sorusunun cevaplarından biri de faj terapidir.



- Antibiyotiğe dirençli türler le mücadelede de bakteriyofajlar (fajlar) kullanılması önemli bir alternatiftir.



- **Yerel olarak izole edilmiş, önceden karakterize edilmiş fajların koleksiyonları, ulusal veya bölgesel 'faj bankaları' olarak oluşturulması ile antibiyotiğe dirençli enfeksiyon salgınlarını gidermek için hızla kullanılabilmesine olanak sağlayacaktır.**

Böylece AMR ile mücadelede hızlı, uygun maliyetli, ülke içi çözüm arayışları zorunluluk kazanmaktadır.

- Eski Sovyetler Birliği bunu uzun yıllarca başarılı bir şekilde uygulamışlardır (Miğdzybrodzki R ,2018 Abedon S.T., 2011).
- Sanayileşmiş ülkeler çok sayıda kamu ve özel kuruluşları olarak, AMR'ye hazırlanmak için faj bankalarını oluşturmaya başlamışlardır (Djebara S., 2019, Schooley R.T., 2017 Philipson C.W., 2018. Yerushalmy O., 2020, Terwilliger A.L, 2020, Lin R.C., 2021).

Gelişmekte olan ülkeler için faj bankası veya kütüphanelerinin oluşturulması daha gerekli durum haline gelmiştir.

Mevcut faj banka şirketlerinden bazıları

Merkez ismi	Web adresi	İletişim no
American Type Culture Collection (ATCC)	https://www.atcc.org/	bio.tech@lgcgroup.com +442089438489
Bacteriophage Bank of Korea	http://www.phagebank.or.kr/	phagebank@hufs.ac.kr +82313304098
Citizen Phage Library collection	https://citizenphage.com	info@citizenphage.com
Felix d'Herelle Reference Center for Bacterial Viruses	https://www.phage.ulaval.ca/en/home/	denise.tremblay@greb.ulaval.ca +14186562485
George Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology	https://eliava-institute.org/?lang=en	info@pha.ge +995322374910
Helmholtz Center Munich	https://www.helmholtz-munich.de/en/viro/research-groups/emmy-noether-research-group-virus-in-nature-and-health	m.khanmirzaei@helmholtz-muenchen.de
Israeli Phage Bank (IPB)	https://ronenhazanlab.wixsite.com/hazanlab	+97226758588 ronenh@ekmd.huji.ac.il
Mikroliz Therapeutic Bacteriophage Bank (MTBB)	https://mikroliz.com/#page-top	m.cotak@mikroliz.com



Company
Adaptive Phage Therapeutics (APT)



Company
Armata Pharmaceuticals



Company
BiomX



Company
Citizen Phage Library



Phage-based
ContraFect



Company
Creative Biolabs



Company
Creative BioMart



Company
Cytophage



Company
Deerland Probiotics & Enzymes



Company
Locus Biosciences



Company
LyseNtech



Phage-based
Microcos



Company
MicroMir



Company
Nemesis Bioscience



Company
NextBioTics



Company
Oxford Silk Phage Technologies



Company
Phagelux



Company
PhagePro



Company
DotBio



Company
Eligo Bioscience



Company
Evolution Biotechnologies



Company
Theraphage



Company
ExoLytics



Phage-based
GangaGen



Company
ImmLab



Company
Vésale Bioscience



Phage-based
InoDeWorld



Company
Leo Viridis



Company
Lifeasible



Company
Infans



Phage-based
PhagoMed



Company
Pherecydes Pharma



Company
Phico Therapeutics



Company
VectorB2B



Company
Proteon Pharmaceuticals



Company
Rime Bioinformatics



Company
Sensei Biotherapeutics



Company
SNIPR Biome



Company
TechnoPhage



Phage-based
Telum Therapeutics

Faj Temelli Antibakteriyel Yaklaşım

Fajlar tarafından üretilen ;

Lizinler

Holinler

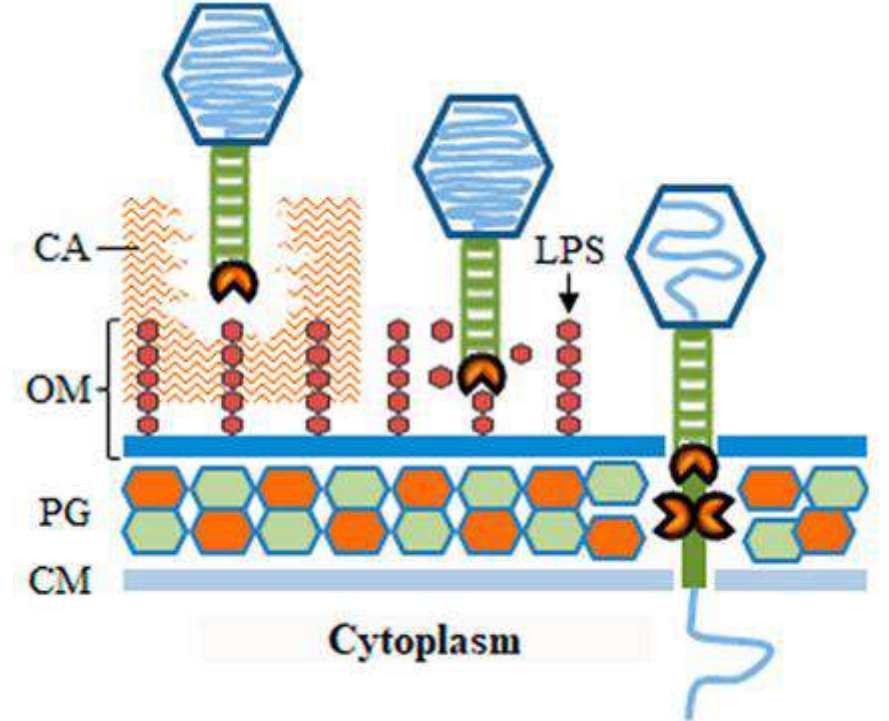
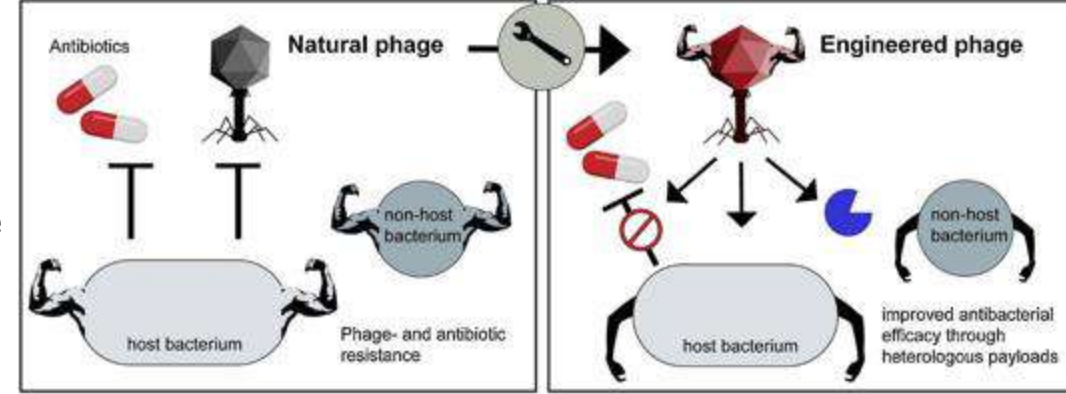
Depolimerazlar



Faj mühendisliği kapsamında bakteriyofajların **genetik modifikasyon** yoluyla yeniden programlanarak **özel antibakteriyel ajanlar** haline getirilmesini sağlar. Bu yöntemle fajlara **lizozim, Holinler, Depolimerazlar, CRISPR-Cas**, ya da **antimikrobiyal peptit** genleri eklenebilir; ayrıca **phage display** ile hedef tanıma yetileri geliştirilebilir. **Sentetik genom tasarımı** sayesinde fajların konak seçiciliği artırılır, terapötik etkisi güçlendirilebilir..

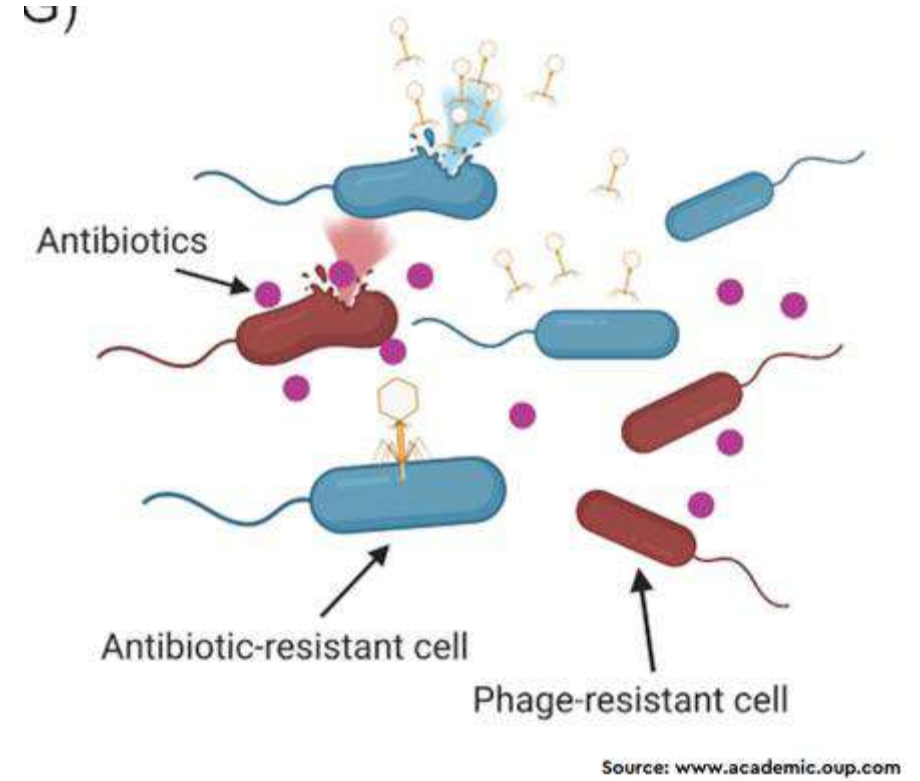
Faj Proteinleri ile Yeni Tedavi Yaklaşımları

- Fajların tamamı yerine, onların ürettiği **spesifik enzimler** de tedavide kullanılabilir.
- Bu enzimler:
 - **Biyofilm matriksi**
 - **Kapsül**
 - **LPS** (Lipopolisakkarit)
 - **PG** (Peptidoglikan) gibi yapıları hedef alır.
- **Yüksek özgüllük** ve **güçlü yıkıcı etki** sayesinde, antibiyotiklerin ulaşamadığı bölgelere etki ederler.



Faj Tedavisi

-  **Faj Spesifikliği ile Baş Etme Yolları**
- Fajın bakteriye özęnlüęü ve onlarla birlikte evrimi ile başa çıkmanın genel olarak iki yolu var.
- **[1] KİşİYE ÖZEL FAJ ÜRETİMİ**
 - Etken bakteriye karşı **özel faj izolasyonu ve çoğaltımı.**
- **[2] FAJ KOKTEYLLERİ**
 - **Lisanslı, önceden formüle edilmiş faj kombinasyonları.**
 - **Geliştirmesi zordur, ancak:**
- **Akut enfeksiyonlar**
- **Salgınlar gibi hızlı müdahale gereken durumlarda etkilidir.**



McCallin S et al. ESGNTA - ESCMID study group for non-traditional antibacterials, Phages and phage-borne enzymes as new antibacterial agents, Clinical Microbiology and Infection, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.10.018>.

The following general chapter is given for information only. The official version will appear in Ph. Eur. supplement 11.6:



01/2025:53100

5.31. PHAGE THERAPY MEDICINAL PRODUCTS

This general chapter is published for information. It offers a framework of requirements for phage therapy active substances and medicinal products for human and veterinary use and their production and control. The provisions of the chapter do not exclude the use of alternative production and control methods that are acceptable to the competent authority.

1. DEFINITION

Bacteriophages (phages) are viruses that infect bacteria and depend on their bacterial host for replication. Phages consist of a genome comprised of single or double stranded DNA or RNA, encapsulated in a protein capsid. Phage therapy medicinal products (PTMPs) are preparations of naturally occurring or genetically modified phages used to treat or prevent human or veterinary bacterial infections. A PTMP can contain one phage, i.e. a single phage therapy active substance, or a mixture of phages, combined with excipients. PTMPs can be administered by various routes and are available in different dosage forms.

2. PRODUCTION

2-1. GENERAL PROVISIONS

Phages are obtained by propagation in bacterial host strains and are purified using suitable methods. The production process yields a PTMP of consistent quality and stability. Appropriate in-process testing is implemented at relevant time points and/or key intermediate stages of the process. Production of PTMPs is based on a well-characterised bacterial cell bank and phage seed-lot system using a host-phage combination that has been shown suitable. Typically, a two-tiered system is used. Where justified, a single-tiered system may be used. PTMPs may be prepared on-site as doses for an individual or for a few patients, based on specific clinical needs. PTMPs require an appropriate framework to ensure the desired quality, hereinafter referred to as the quality system. The extent of the quality system is driven by the risks for the patient concerned, such as microbial contamination. Risk assessment is employed to determine the level of risk and the required level of quality assurance to achieve appropriate product quality.

2-2. BACTERIAL CELL BANKS

Bacterial host cells used for PTMP production must be described in detail. This includes information on the source of the bacterial strain, subsequent manipulations and the tests used to characterise the strain. This must include determination of its antibiotic susceptibility profile and of the nucleotide sequences of its chromosome(s) and plasmids. The use of bacterial strains whose genome contains sequences coding for detrimental factors (e.g. prophages, antibiotic resistance determinants, toxins) is avoided, unless otherwise justified and authorised. Bacterial host cells used for PTMP production are derived from a well characterised bacterial master cell bank (MCB) that is of clonal origin and complies with the following requirements:

Identification. The identity is confirmed using a suitable method.

Microbial purity. The absence of microbial contaminants is determined by plating or any other suitable method.

Viability. The number of viable cells is determined by a plate count or any other suitable viable cell count method.

Phage sensitivity. The susceptibility of the strain to the phage therapy active substance is demonstrated using a plaque assay or any other suitable method.

Absence of detrimental phages. The absence of phage particles that could be detrimental to the quality of PTMPs is confirmed.

If a working cell bank (WCB) is used for production, it is a clonal derivative of the MCB and complies with the requirements for MCB.

2-3. PHAGE SEED LOTS

Phage seed lots used in PTMP production are derived from a single phage clone and must be characterised in detail. Information on the phage source, nucleotide sequence and susceptible bacterial species and/or strains is to be provided. Other parameters such as plaque morphology or phage morphology are determined, if relevant.

Phages whose genome contains sequences coding for known or potential detrimental genetic factors, e.g. antibiotic resistance determinants, toxins or lysogeny modules, are avoided, unless otherwise justified and authorised. For genetically or chemically modified phages, the modifications must be described and their effects characterised.

A phage master seed lot complies with the following requirements:

Identification. The phage seed lot is identified by a suitable method.

Microbial purity. The absence of microbial contaminants is demonstrated by a suitable method.

Phage purity. The absence of extrinsic phage contaminants is confirmed by a suitable method; however, as intrinsic phages may be unavoidable when using clinical isolates for production, their presence may in this case be justified and authorised when controlled by a suitable method.

Potency. The infectious phage titre is determined by a plaque assay or any other suitable method.

If a phage working seed lot is used for production, it is a clonal derivative of the phage master seed lot and it complies with the requirements for the phage master seed lot.

2-4. PRODUCTION AND PURIFICATION

Production of PTMPs is based on a bacterial cell bank and phage seed-lot system, in which cross-contamination between different phages and bacterial host strains is strictly avoided. The genetic stability of the phage is determined by sequencing a suitable number of purified harvests followed by a comparison against the phage master seed lot sequence.

Raw materials of pharmaceutical grade are used. Raw materials of biological origin also comply with the requirements of general chapter 5.2.12. *Raw materials of biological origin for the production of cell-based and gene therapy medicinal products.*

Several single harvests of the same phage clone may be pooled before the purification process.

Phages are purified by suitable techniques.

Only a purified harvest containing a single phage therapy active substance that complies with the following requirements may be used in the preparation of the final lot:

Identification. The identity of the phage is confirmed using a suitable method.

Potency. The infectious phage titre is determined by a plaque assay (expressed in PFU/mL or PFU/mg) or any other suitable method.

Microbiological examination (2.6.12). The purified harvest complies with the established specification.

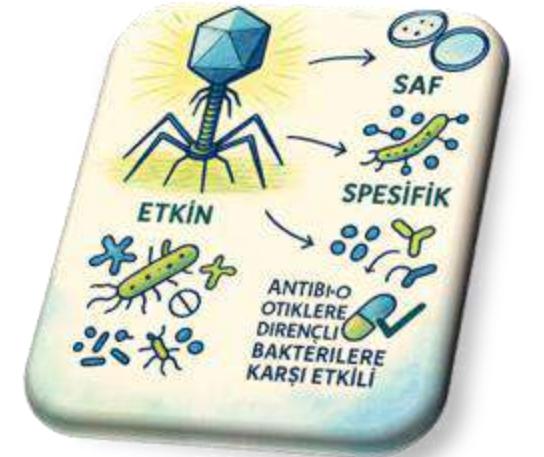
EUROPEAN PHARMACOPOEIA

Phage therapy medicinal products

Published in accordance with the Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia (European Treaty Series No. 50)

Kriter	Açıklama
1. Hedef Spesifikliği ve Etkinlik	- Hedef patojeni etkili şekilde öldürmelidir. - Plak testi ile titre (etkinlik) ölçülmelidir. - Duyarlılık testi ile bakteri üzerindeki etkisi doğrulanmalıdır.
2. Saflık ve Kalite	- Başka mikroorganizmalar içermemelidir. - Sadece istenen faj türünü içermelidir. - Endotoksin, DNA, protein gibi kalıntılar minimum düzeyde olmalıdır.
3. Genetik Stabilite	- Genetik yapısı zamanla değişmemelidir. - Genom düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir.
4. Uygun Dozaj ve Formülasyon	- pH, su içeriği, görünüm gibi özelliklere göre optimize edilmelidir.
5. Tanımlanmış Genetik Yapı	- Genom dizisi tam olarak belirlenmiş olmalıdır. - Aşağıdaki genleri içermemelidir: • Antibiyotik direnç genleri • Toksin genleri • Zararlı lizojenik modüller

Tedavide Kullanılacak Bakteriyofajların Temel Özellikleri Nelerdir?





FDA, EMA ONAYLI FAJ ÜRÜNÜ VAR MI?

- Ne Kuzey Amerika ne de Avrupa pazarlarında FDA veya EMA tarafından onaylanmış faj veya faj ürünleri yok
- Bu nedenle çoğu hasta tedavisi şu anda acil kullanım izni veya alternatif yasal çerçeveler kapsamında gerçekleştirilmekte (ya da yasal olmayan çerçeveler kapsamında gerçekleştirilmekte)
- Fajlar şu ana kadar en çok **Rusya, Gürcistan ve Polonya**'da kullanılmaktadır.

Onaylanmış Çalışmalar mevcuttur

McCallin S et al. ESGNTA - ESCMID study group for non-traditional antibacterials, Phages and phage-borne enzymes as new antibacterial agents, Clinical Microbiology and Infection, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.10.018>.

<https://www.businesswire.com/news/home/20200312005192/en/FDA-Clears-First-Clinical-Study-for-a-Polymicrobial-Phage-Library-Based-Treatment-for-Antibiotic-Resistant-Infections>

1. Intralytix Şirketi ve Onaylı Faj Ürünleri

Intralytix, bakteriyofaj bazlı ürünler geliştiren öncü bir şirkettir. 2006 yılında, **ListShield** adlı ürün **FDA** ve **USDA**(Amerikan Tarım Bakanlığı) tarafından **Araştırma Amaçlı Yeni İlaç (IND)** onayı almıştır.. ListShield, gıda ürünlerindeki *Listeria monocytogenes* kontaminasyonunu hedefler ve gıda güvenliği amacıyla kullanılır.

Ayrıca, **EcoShield** (E. coli O157:H7'ye karşı) ve **SalmoFresh** (Salmonella'ya karşı) gibi diğer faj bazlı ürünleri de geliştirmektedirler.



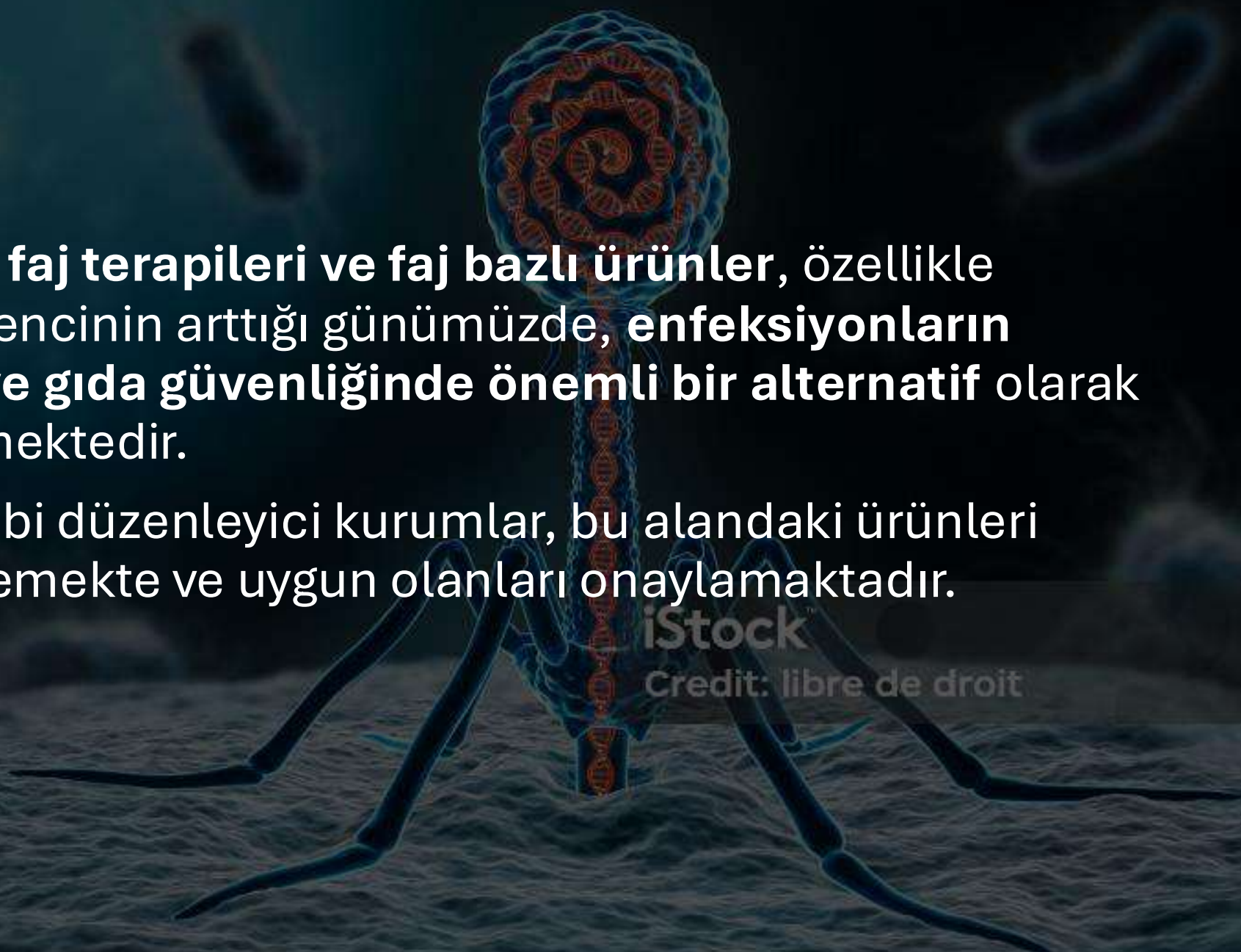
3.Faj Tabanlı Cilt Bakım Ürünleri

Son yıllarda, fajların kullanım alanı genişleyerek cilt bakımına da yönelmiştir. Örneğin, **Phyla** adlı bir cilt bakım markası, akneye neden olan *Cutibacterium acnes* bakterisini hedefleyen fajlar içeren ürünler geliştirmiştir. Bu ürünler, ciltteki zararlı bakterileri hedef alarak akne tedavisinde yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır.

2. Adaptive Phage Therapeutics (APT) ve PhageBank™

Adaptive Phage Therapeutics (APT), antibiyotiklere dirençli bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için kişiselleştirilmiş faj terapileri geliştiren bir biyoteknoloji şirkettir. 2020 yılında, **PhageBank™** adlı geniş kapsamlı faj kütüphanesinin klinik geliştirilmesi için **FDA**'dan **Araştırma Amaçlı Yeni İlaç (IND)** onayı almıştır. Bu onay, komplike ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak faj terapilerinin klinik çalışmalarını kapsamaktadır



- 
- Sonuç olarak, **faj terapileri ve faj bazlı ürünler**, özellikle antibiyotik direncinin arttığı günümüzde, **enfeksiyonların tedavisinde ve gıda güvenliğinde önemli bir alternatif** olarak değerlendirilmektedir.
 - FDA ve EMA gibi düzenleyici kurumlar, bu alandaki ürünleri dikkatle incelemekte ve uygun olanları onaylamaktadır.

iStock
Credit: libre de droit

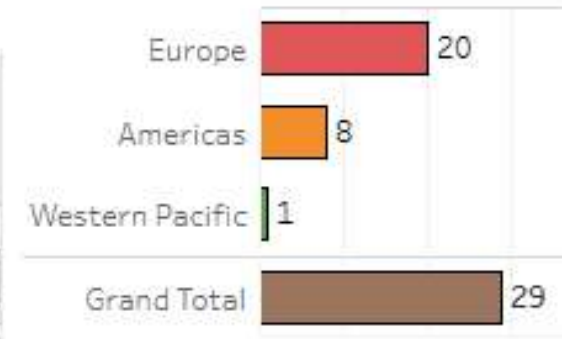
A. Faj ürünü geliştirme programlarının ülkeleri

ABD, Uruguay, Portekiz İspanya, Fransa, İsveç, İtalya, Almanya, İngiltere, Danimarka

Kore



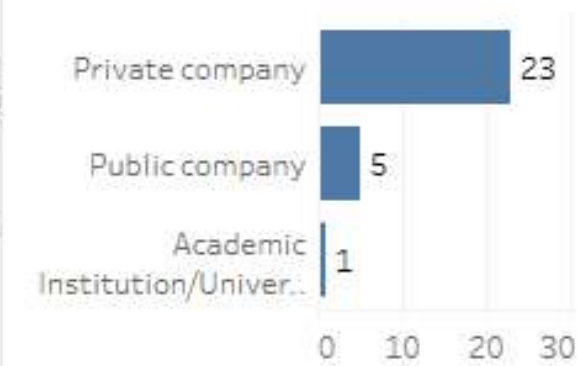
A.1. DSÖ bölgelerine göre faj ürünü sayısı



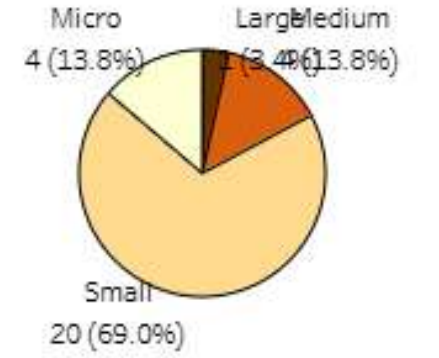
A.2. Faj ürünü geliştiren şirketlerin gelir düzeyi



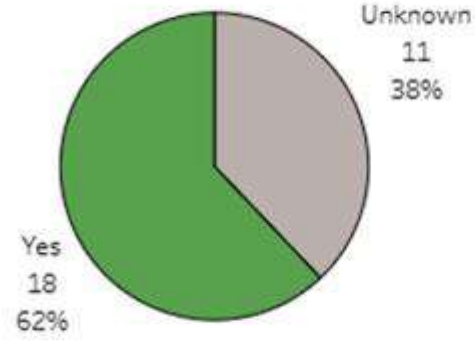
A.3. Faj ürünü geliştiricisi kurum türü



A.4. Faj ürünü geliştiren kurumların büyüklüğü

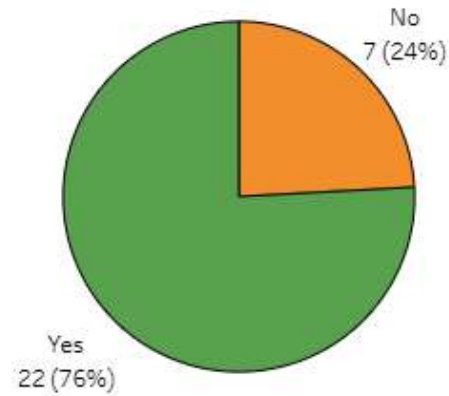


N. Fajın ilaç dirençli fenotiplere karşı etkinliği

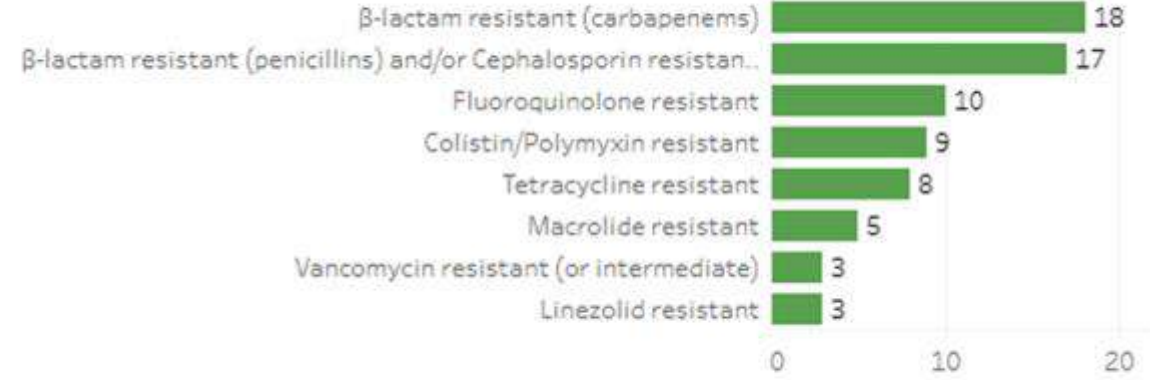


L. Faj ürünü patojene özgü mü?

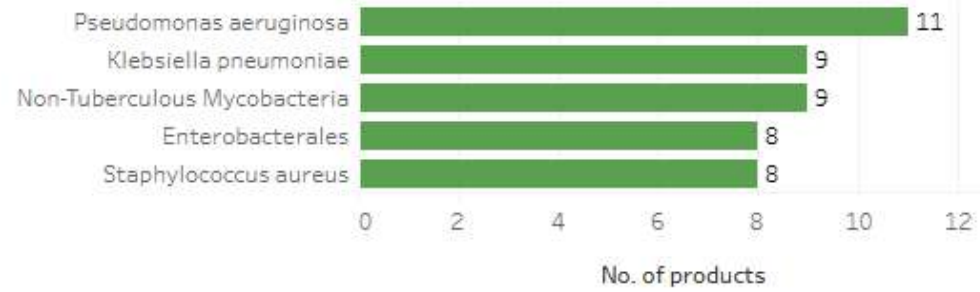
(Yes=pathogen-specific)



O. İlaç dirençli fenotiplere karşı geliştirilen faj ürünü sayısı



M. Patojene etki eden faj ürününü sayısı



I. Avantajlar

1. Yüksek Konakçı Spesifikliği (High Host Specificity)

- Fajların bakteriye özgü olması, sistemik mikrobiyal ekosistemi koruma potansiyeli açısından son derece değerlidir. Özellikle bağırsak mikrobiyotası gibi karmaşık simbiyotik yapıların korunması, antibiyotiklerin neden olduğu **disbiyotik etkilere** karşı önemli bir avantaj sağlar. Bu durum, **seçici baskının minimize edilmesi** anlamına gelir ki, bu da ekolojik düzeyde direnç genlerinin yayılımını azaltabilir.

2. Oto-Amplifikatif Farmakodinami (Self-Amplifying Pharmacodynamics)

- Fajlar, hedef bakteri ortamında çoğalabildikleri için "yaşayan ilaçlar" olarak tanımlanırlar. Bu, özellikle düşük başlangıç dozlarıyla bile **yüksek lokal biyoyararlanım** sağlayarak enfeksiyonun dinamiklerine adapte olabilen bir tedavi ortamı sunar. Bu mekanizma, klasik farmasötik ajanlarda bulunmayan bir **biyolojik geri besleme** avantajı doğurur.

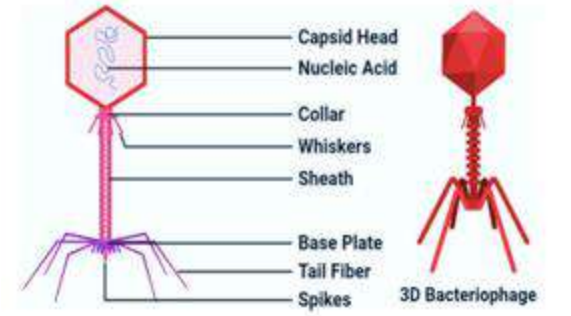
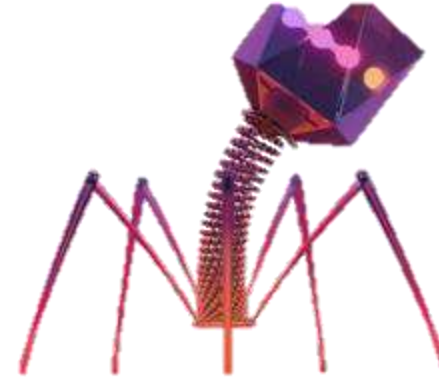
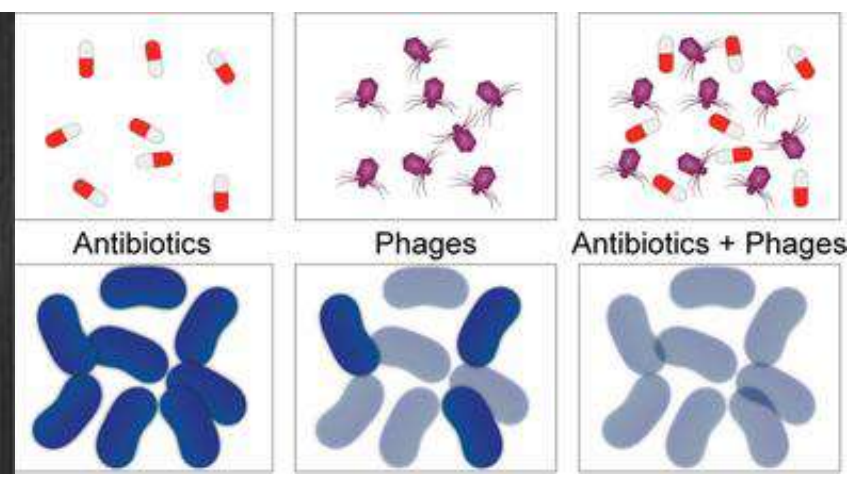
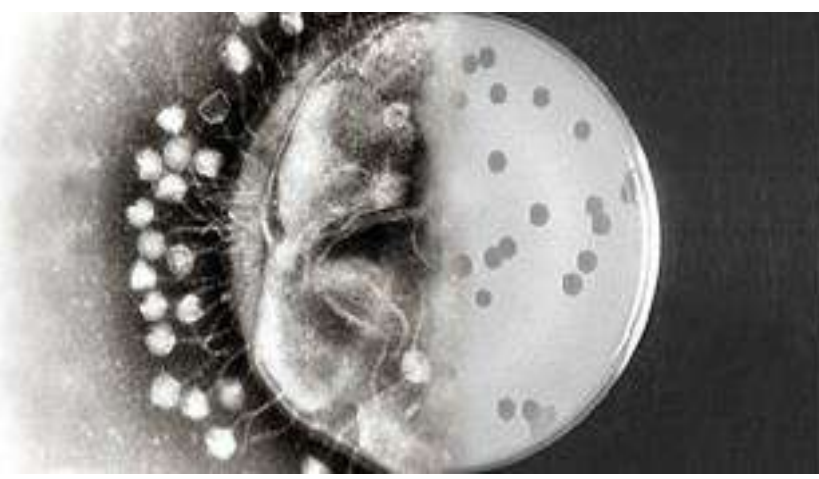


Figure 1. The main components of a bacteriophage.

I. Avantajlar



3. Multidrug-Resistant (MDR) Suşlara Karşı Etkinlik

•Faj terapisi, **Klebsiella pneumoniae**, **Pseudomonas aeruginosa**, **Acinetobacter baumannii** gibi MDR ve XDR suşlara karşı in vitro ve in vivo çalışmalarda yüksek etkinlik göstermiştir. Bu da onu, klasik antibiyotiklerin çaresiz kaldığı durumlarda kurtarıcı bir seçenek haline getirmektedir.

4. Biyofilm Disrupsiyonu (Biofilm Disruption)

•Bakteriyofajların bazıları, bakteriyel biyofilm matrislerini çözebilen **depolimeraz enzimleri** üretme kapasitesine sahiptir. Biyofilmler, kronik enfeksiyonların direncinin temel nedenlerinden biridir. Fajlar, bu kompleks yapıyı hedef alarak klasik tedaviye entegre edilebilir ya da bağımsız bir strateji olarak uygulanabilir.

5. Düşük Toksisite Profili ve Bağışıklık Sistemiyle Uyum

•Fajlar, insan hücreleriyle doğrudan etkileşime girmediğinden **sitotoksik potansiyeli minimaldir**. Ayrıca oral, topikal ve lokal uygulamalarda tolerabilite yüksek bulunmuş, çoğu zaman **yan etki profili sıfıra yakın** raporlanmıştır. Bu da onları pediatrik, geriatik ve immünsüprese hasta gruplarında değerli kılmaktadır.

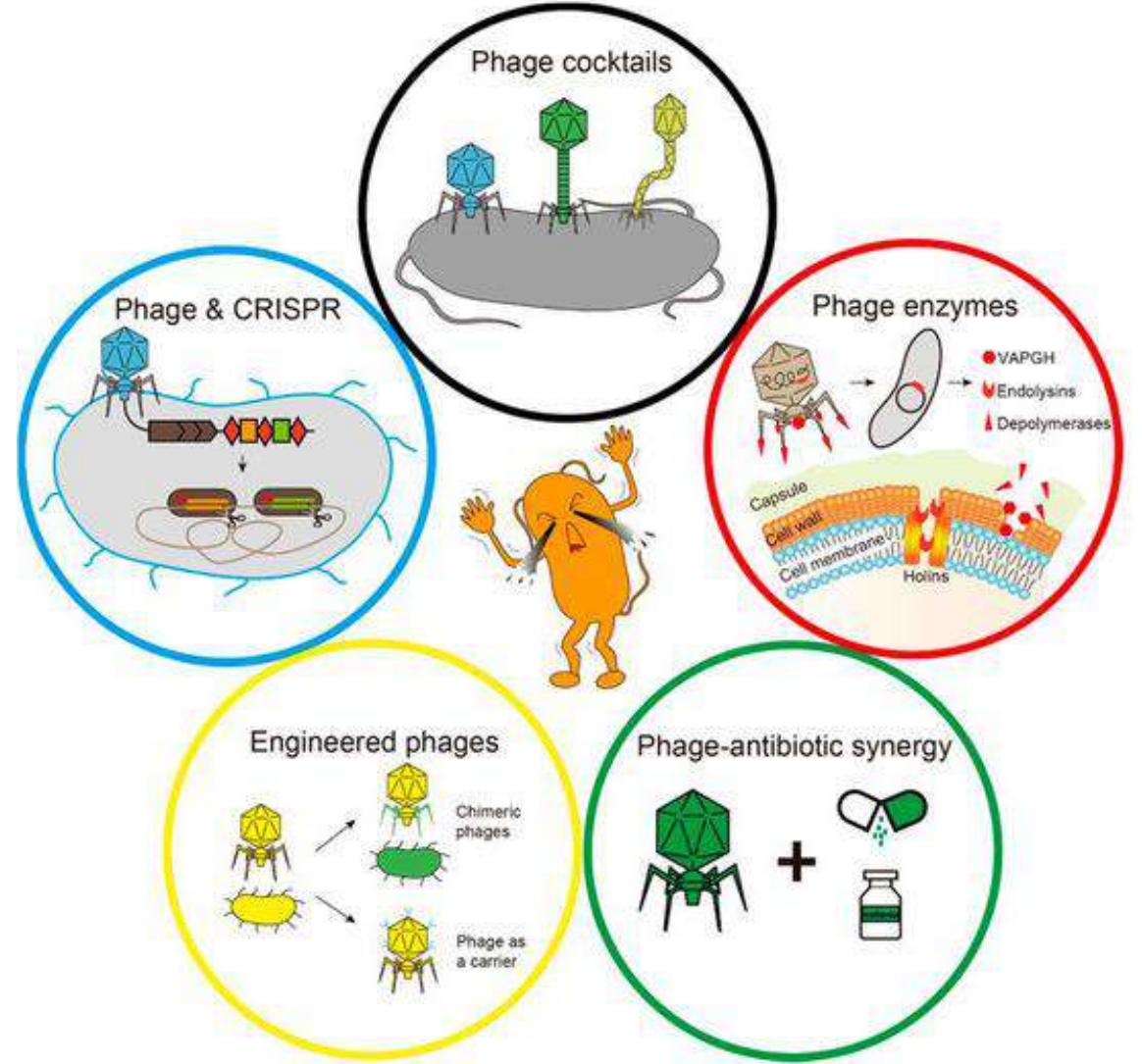
II. Dezavantajlar ve Kısıtlar

1. Dar Spektrumlu Etki (Narrow Host Range)

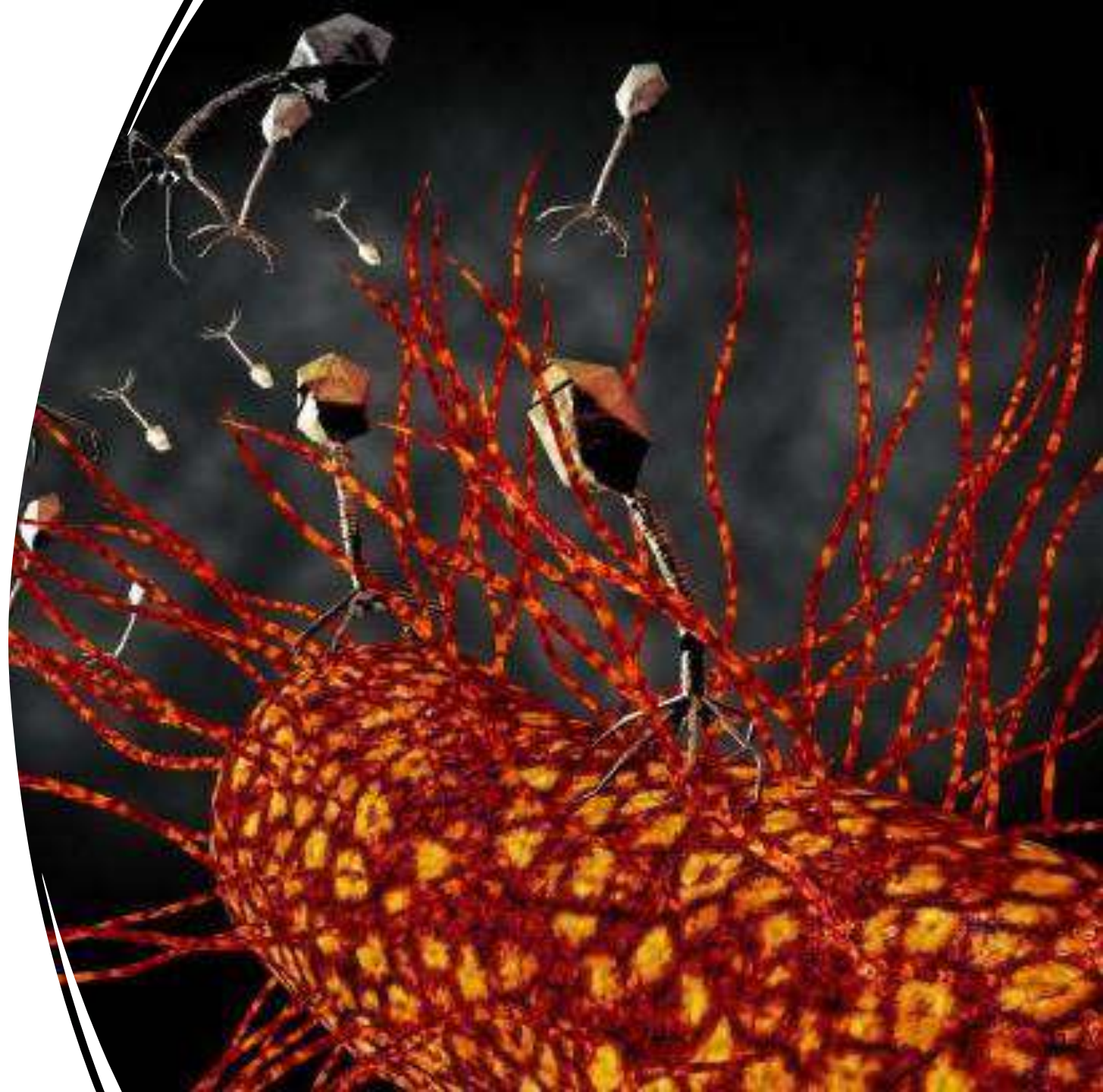
- Her faj, spesifik bir bakteri suşuna özgü olduğundan, akut durumlarda hızlı müdahale için geniş etkili “faj kokteyllerine” ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da izolasyon, karakterizasyon ve bankalama gibi adımları zorunlu kılar ve uygulamada **zamana duyarlı tedavi** açısından bir dezavantaj oluşturur.

2. Faj Direnci (Phage Resistance)

- Tıpkı antibiyotiklerde olduğu gibi, bakteriler de fajlara karşı direnç geliştirebilir. Bu direncin başlıca mekanizmaları arasında **CRISPR-Cas sistemleri**, **restriksiyon modifikasyon enzimleri**, ve **yüzey reseptör mutasyonları** yer alır. Bu da faj-bakteri etkileşimini dinamik ve evrimsel bir yarışa dönüştürmektedir.



Yine de, direncin gelişmesi her zaman kötü bir şey değildir. Bazı durumlarda, faj direncini destekleyen bakterilerdeki değişiklikler, antibiyotiklere karşı duyarlılıklarını artırır ve böylece antibiyotiklerin etkinliğini artırmak için antibiyotiklerle sinerjik olarak çalışır.



- Ancak, daha geniş bir hedef aralığına sahip ürünler geliştirilmektedir. Örneğin, tasarlanmış faj biyoterapötikleri geliştiren bir şirket olan Locus Biosciences , klinik suşların %95'inden fazlasını hedefleyen 4 farklı patojenin (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*) her biri için faj kokteyli ilaç ürünleri üretmektedir. Bu yaklaşım, bir hastanın izolatının kültürlenmesini ve doğru fajlar için bir kütüphanenin taranmasını gerektirmez ve bu nedenle süreci hızlandırabilir.

II. Dezavantajlar ve Kısıtlar

3. Farmakokinetik Belirsizlikler ve Standardizasyon Sorunu

- Fajların **in vivo stabilitesi**, **yarı ömrü**, ve **doku dağılımı** halen tam olarak kontrol altına alınabilmiş değildir. Aynı zamanda **faj preparatlarının endotoksin içeriği**, saflığı ve sterilizasyonu gibi GMP koşullarının karşılanması için ciddi biyoteknolojik altyapılar gereklidir. Bu da maliyetleri ve regülasyonel bariyerleri artırır.

4. Bağışıklık Sistemi Tarafından Nötralizasyon Riski

- Parenteral uygulamalarda, **humoral bağışıklık** yoluyla gelişen antikorlar, faj partiküllerini nötralize ederek terapötik etkinliği azaltabilir. Bu durum, tekrarlayan dozlarda **immünojenite riski** oluşturur ve tedavi sürecini karmaşıktırabilir.

5. İntraselüler Patogenez Kısıtı

- Fajlar genellikle ekstraselüler bakterileri hedef alır. **Salmonella spp.**, **Listeria monocytogenes** gibi hücre içi yerleşen bakterilerde faj penetrasyonu sınırlı kalabilmektedir. Bu da tedavide kombine yaklaşımları (faj + hücre geçirgenliği artırıcı ajanlar) gerekli kılabilir.



Biz Ne Yapıyoruz?



1. Patojen İzolasyonu ve Faj Arayışı:

- Patojen bakterilere karşı etkil, özgül litik fajları izole ediyor ve karakterize ediyoruz.



2. Litik Faj Kütüphanesi Oluşturuyoruz:

- Özellikle **Pseudomonas aeruginosa** izolatlarına karşı etkili olacak şekilde **litik faj koleksiyonu** kuruyoruz.
- Fajların konak özgüllüğü, biyofilm yıkım kapasitesi ve stabilitesi test ediliyor.



3. Pf1 Fajı ve Antibiyotik Direnci Araştırması:

- Klinik Pseudomonas suşlarında **Mitomisin-C** ile indüklenebilen **Pf fajlarının** tanımlanması üzerine çalışıyoruz.
- Özellikle **Pf1 fajının antibiyotik direnciyle olası ilişkisini** moleküler düzeyde araştırıyoruz.



Hedefimiz:

- Ülkemizde faj kütüphaneleri oluşturmak
- Çevre dostu ve sürdürülebilir bir çözüm sunmak,
- Yerli ve özgül faj bazlı biyoterapötikler geliştirmek,

17316

Proje Kodu : TSA-2025-17316

Proje Başlığı : Pseudomonas aeruginosaya karşı litik faj kütüphanesinin oluşturulması

Proje Türü : Araştırma Üniversiteleri Destek Programı

Prof. Dr. ASLIHAN CANDEVİR Çukurova Üniversitesi Yürütücü

Prof.Dr. MEHTAP AYDIN Sağlık bilimleri Üniversitesi

Prof.Dr. ZULAL AŞÇI TORAMAN Fırat Üniversitesi

Prof.Dr. İBRAHİM HALİL KILIÇ Gaziantep Üniversitesi

Prof.Dr. HATİCE KORKMAZ GÜVENMEZ Çukurova Üniversitesi

Prof.Dr. HÜSEYİN GÜDÜCÜOĞLU Trakya Üniversitesi

Doç.Dr. FİLİZ ORAK (Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi)

Dr.Öğr.Üyesi YÜKSEL AKKAYA Sağlık bilimleri Üniversitesi

Doç.Dr. DEMET ÇELEBİ Atatürk Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi İLKAY BAHÇECİ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

Uzman Dr. FERAY FERDA ŞENOLElazığ Fethi Şehir Hastanesi

Dr. MUSTAFA ÇİLKIZ Texas A&M üniversitesi

Öğrenci Merve KÖRKLÜ (Tez Öğrencisi)

Öğrenci Zeynep ÇELİK (Tez Öğrencisi)



Research Article

Identification of Clinical *Pseudomonas* Pf Phages Inducible by Mitomycin and Investigation of the Antibiotic Relevance of Pf1 Phage

¹Nawal Al Aazi, ²Yasemin Zer, ¹Zeynep Çelik, ¹Uğur Vural, ¹Enes Furkan Boyraz, ¹İbrahim Halil Kilic and ¹Mehmet Özasan

¹Department of Biology, Gaziantep University, Gaziantep 27310, Türkiye

²Department of Medical Microbiology, Institute of Health Sciences, Gaziantep University, Gaziantep 27310, Türkiye

Pseudomonas aeruginosa, geniş genomu sayesinde **çeşitli ortamlarda yaşayabilen, virülens faktörleri üretebilen ve antibiyotik direnci geliştirebilen** bir patojendir. Bu çalışmamızda, **Gaziantep Üniversitesi Hastanesi'nden elde edilen 125 klinik izolat, mitomisin C ile indüklenerek filamentöz faj varlığı (Pfu-a, Pfu-b, Pf1, Pf4, Pf5) PCR ile araştırılmıştır. Pf1 fajının varlığı, pozitif saptanan 33 izolat üzerinden değerlendirilmiş ve antibiyotik duyarlılığı ile ilişkisi incelenmiştir. Sonuç olarak, Pf1 faji varlığı ile antibiyotik etkileri arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir.**

Faj tespiti ve zenginleştirilmesi

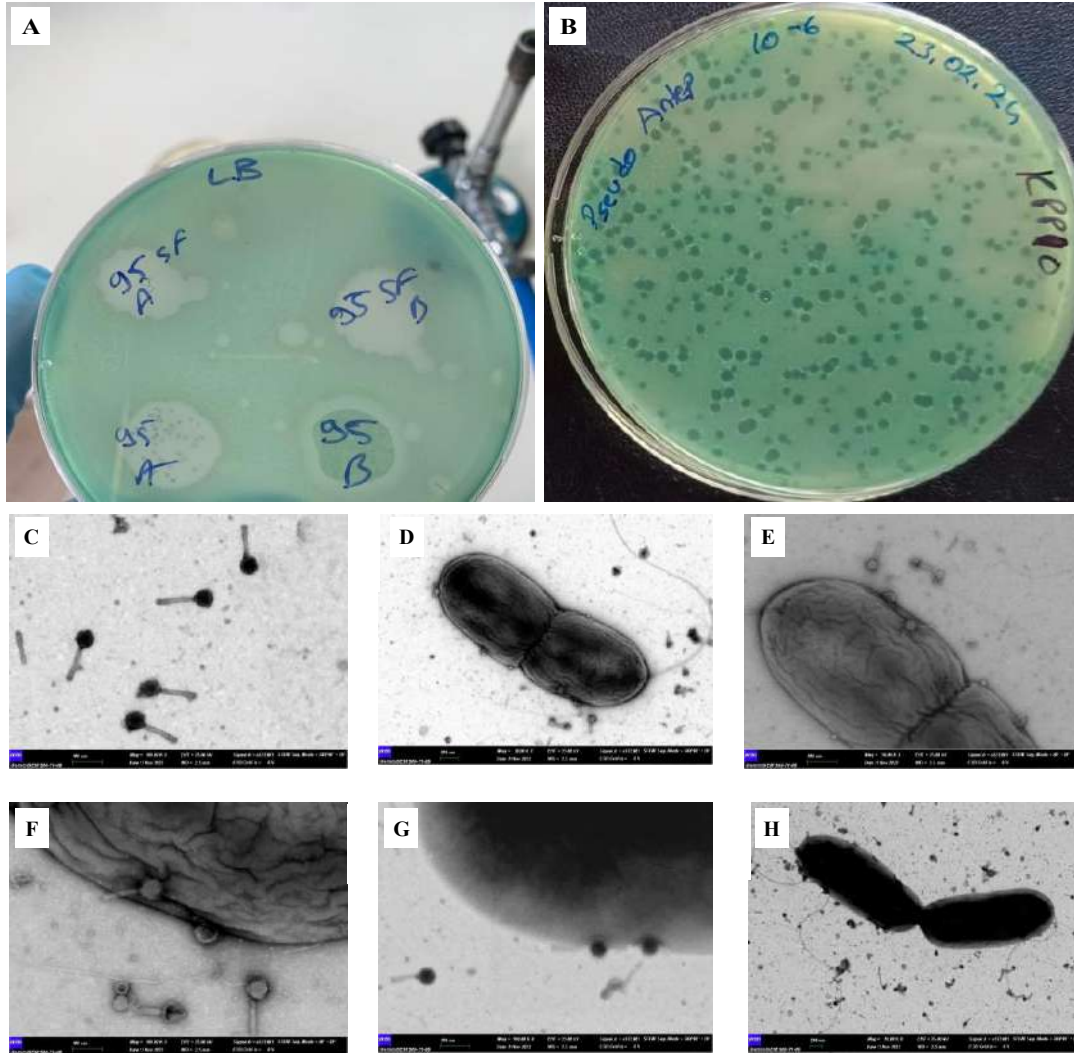
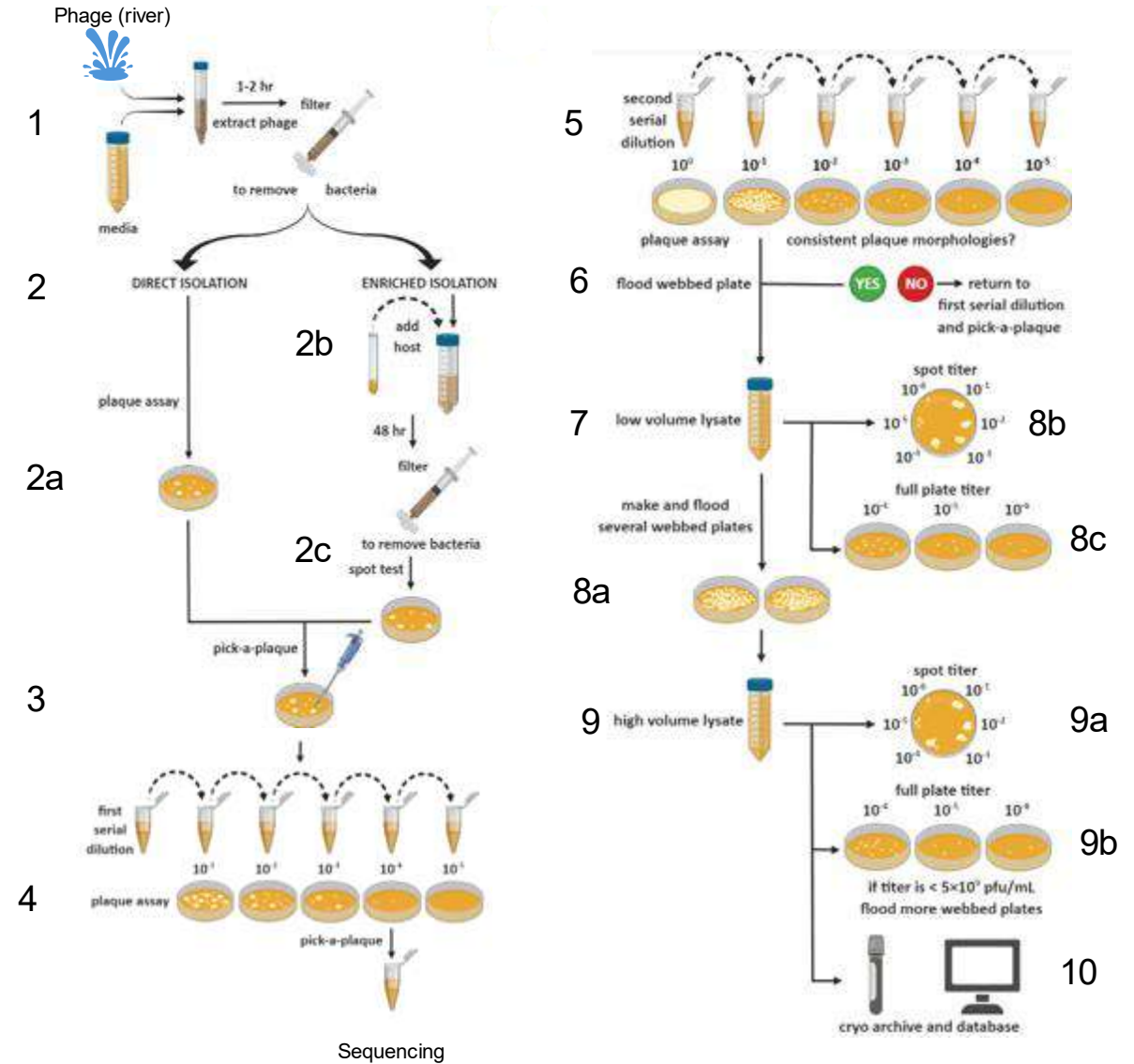


Figure 1. Purification of the phage from Firat river in Gaziantep. **a)** The spot test of the isolated phage from Firat river. **b)** Screening of pacificated phage in *P. aeruginosa* grown petri dish. **c)** Appearance of the phages. **d-h)** Attachment and releasing mature phage in *P. aeruginosa*.



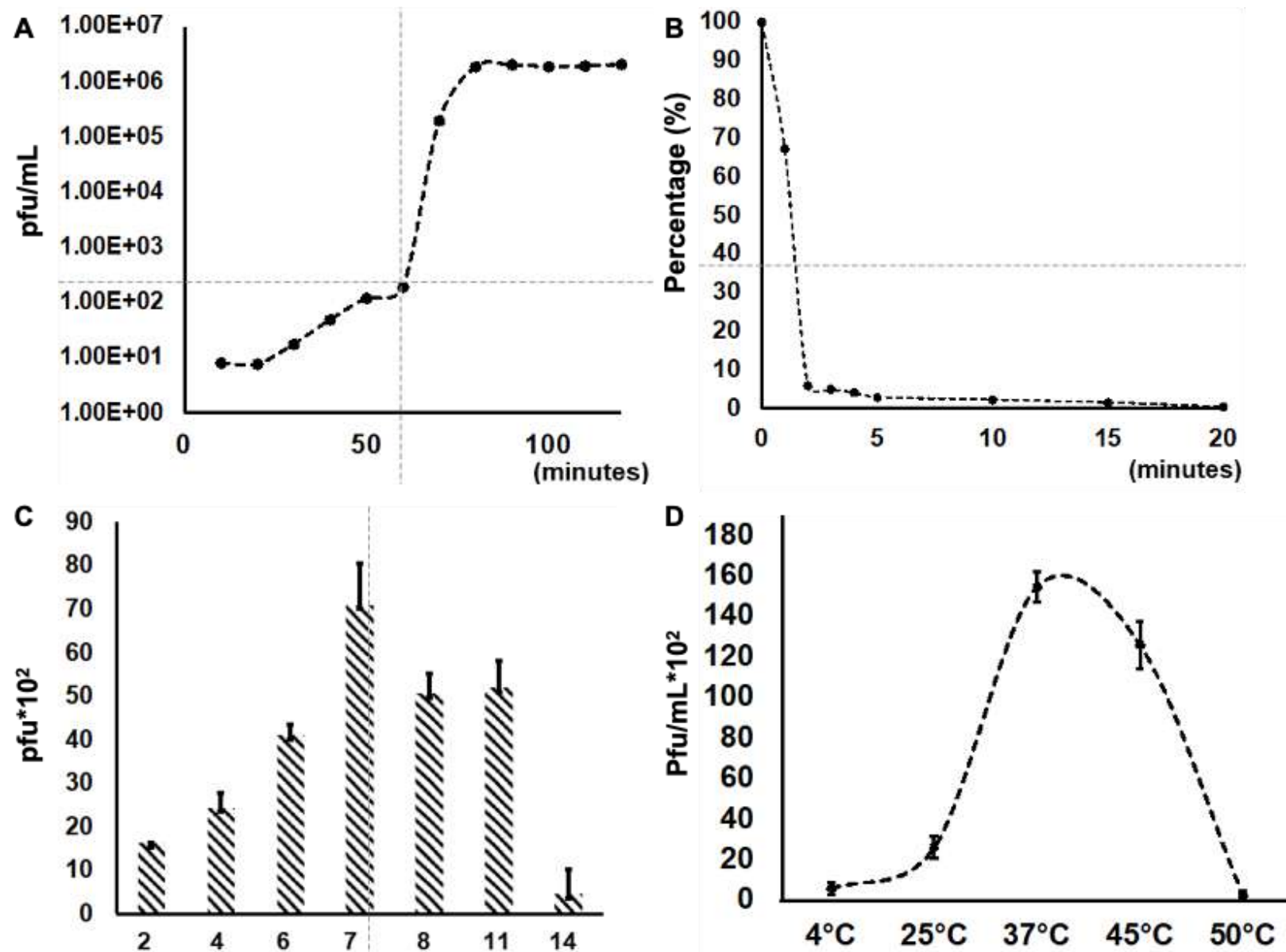
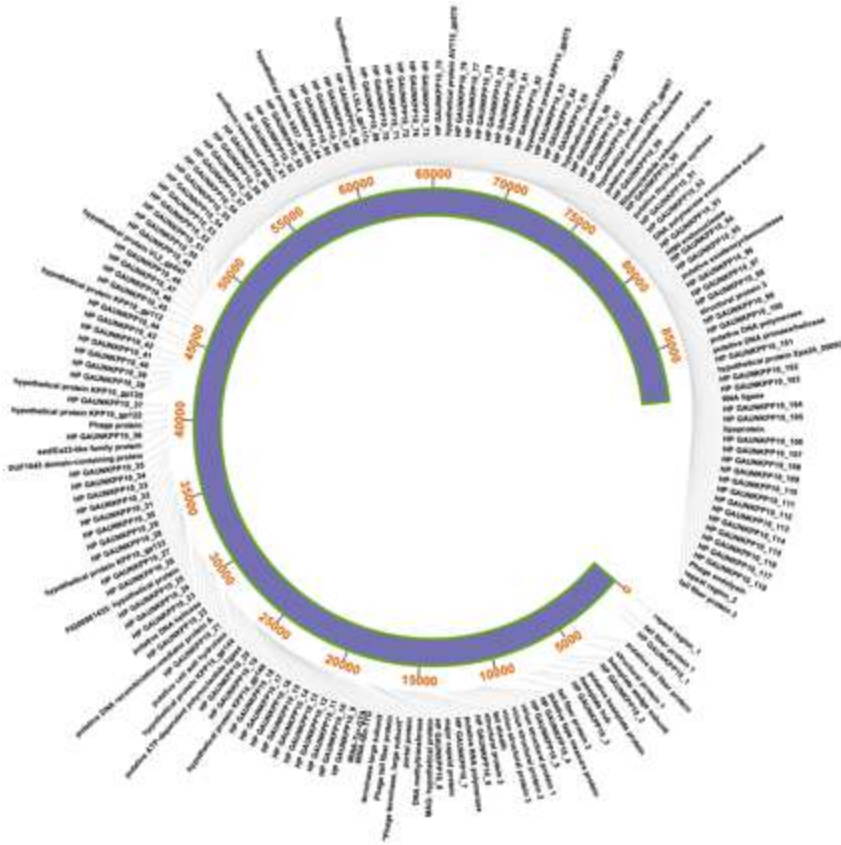


Figure 4: Biochemical analysis of GAUNKPP10 phage a) One step growth curves b) Adsorption in time c) Growth in diverse pH d) Growth in different temperature

A



B



Faj genom analizi ve gen tahmini

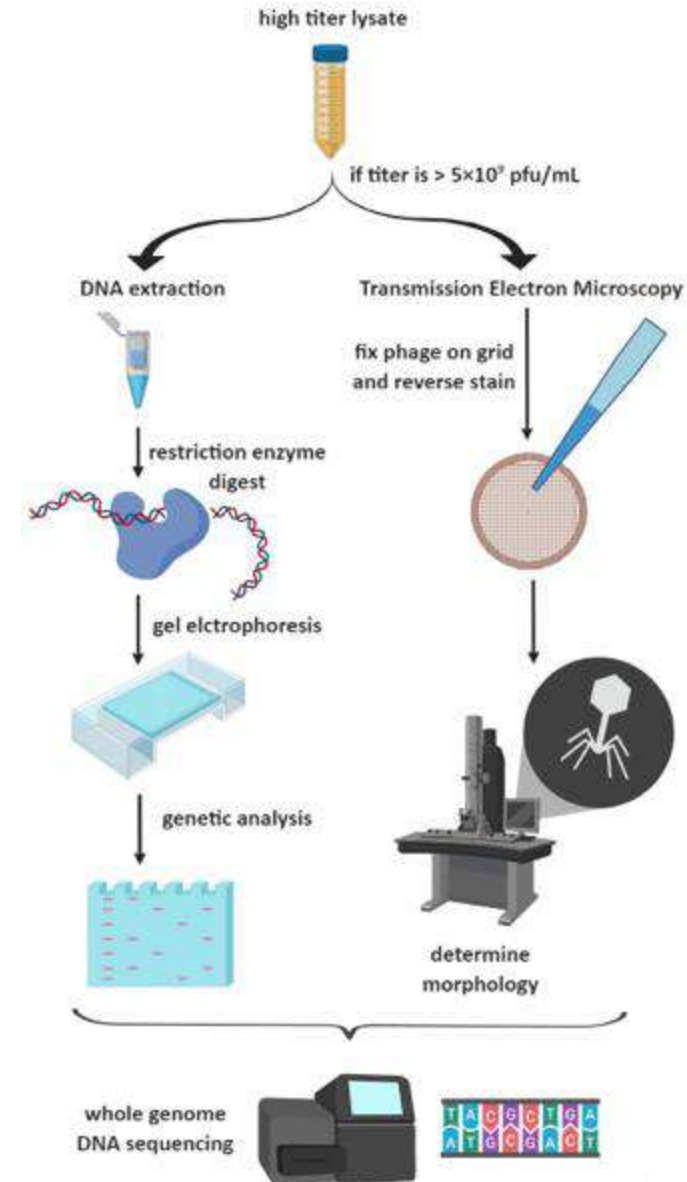
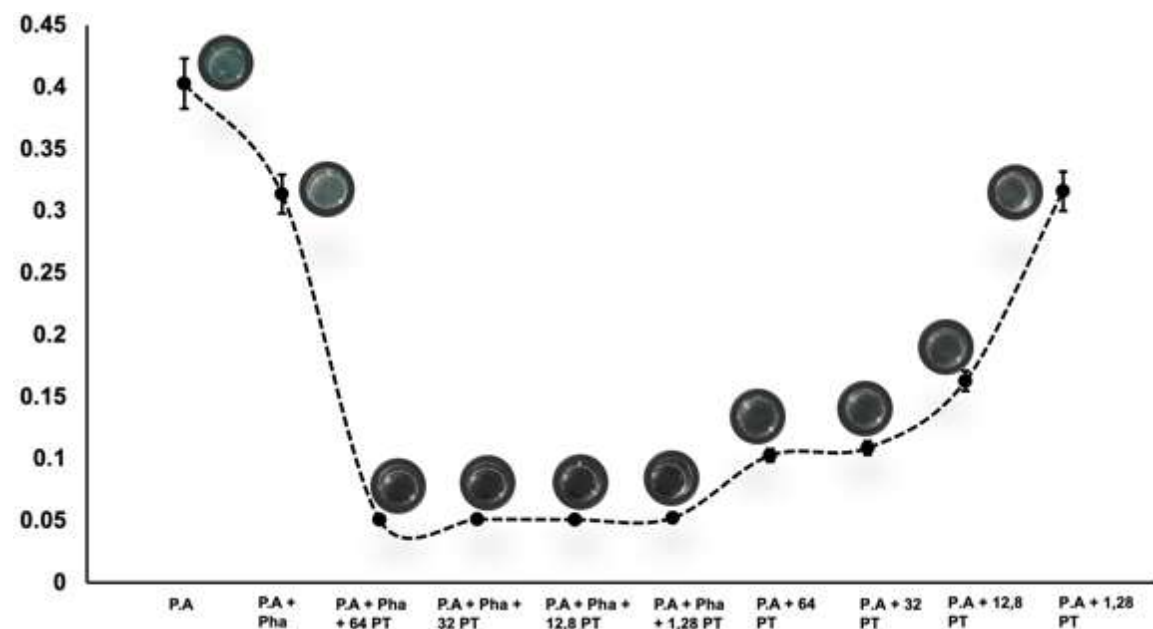


Figure 2: Genome analysis of GAUNKPP10 genome. a) Predicted genes distribution of GAUNKPP10 genome. b) A synteny analysis between GAUNKPP10 and reference genomes (Pseudomonas phage KPP10: NC_015272.2). HP stands for hypothetical protein. Orange links shows annotated genes in GAUNKPP10 genome, and gray links shows homologous genes between GAUNKPP10 and reference genomes.

A



B

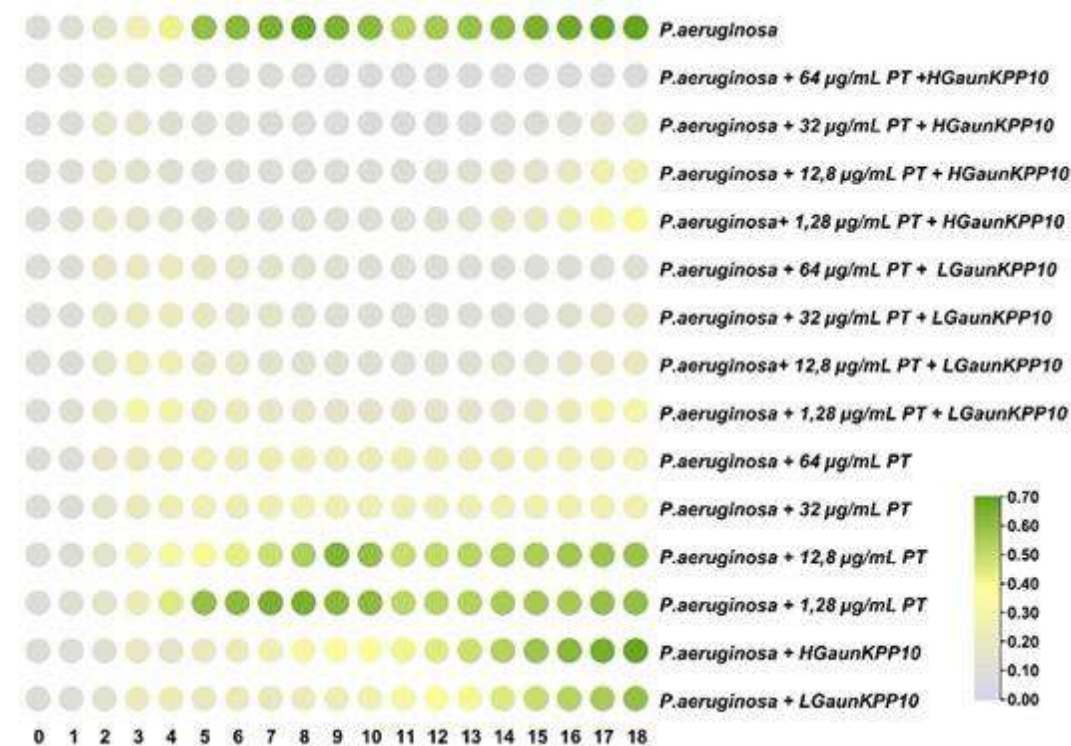
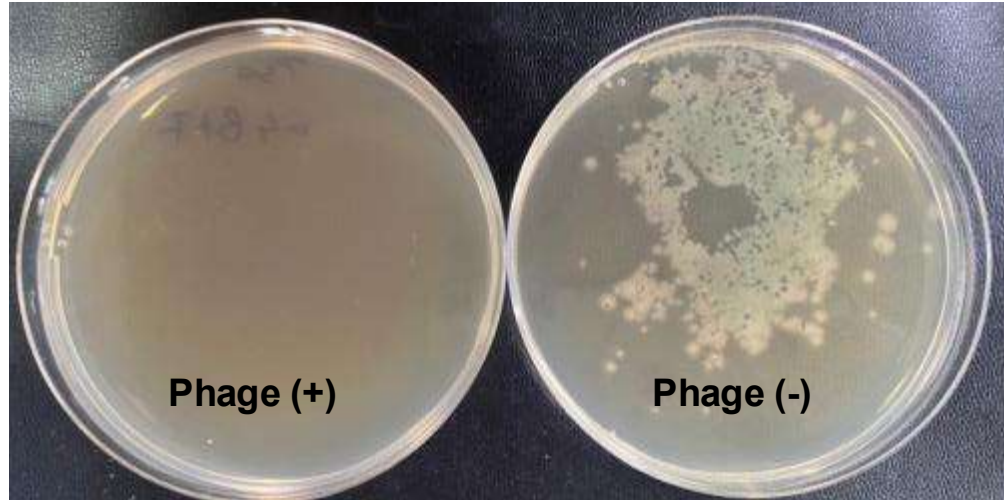
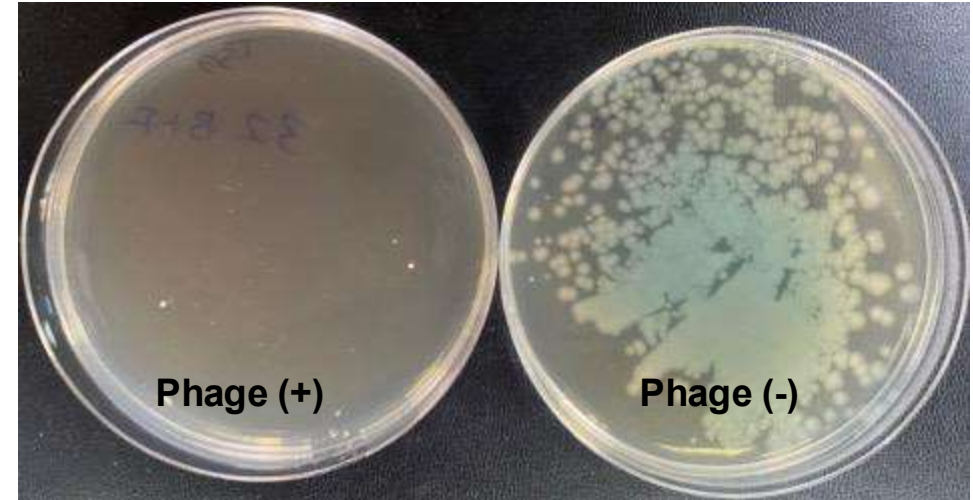


Figure 3: Synergetic activity measurement against *Pseudomonas aeruginosa*. a)- Absorption measurement of synergic activity in liquid medium. b) A heatmap shows phage and antibiotic concentration against *Pseudomonas aeruginosa*

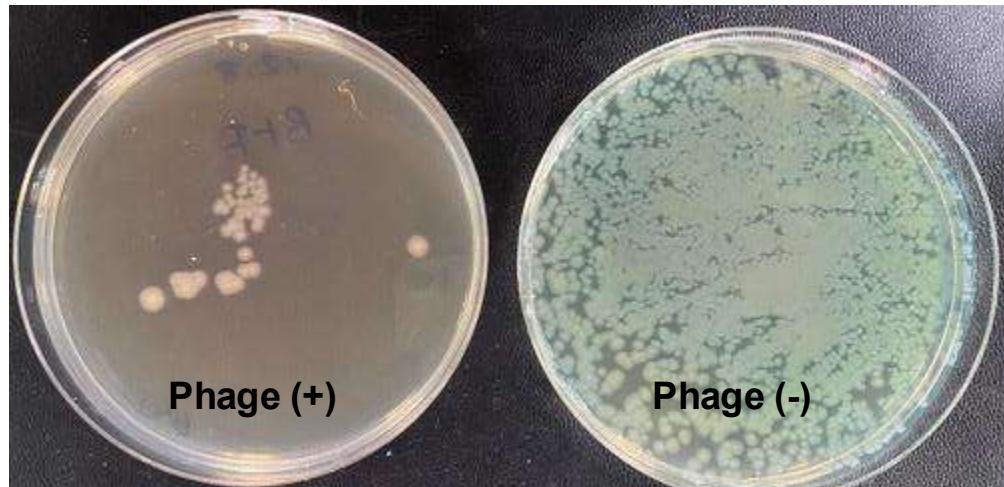
C



D



E



F

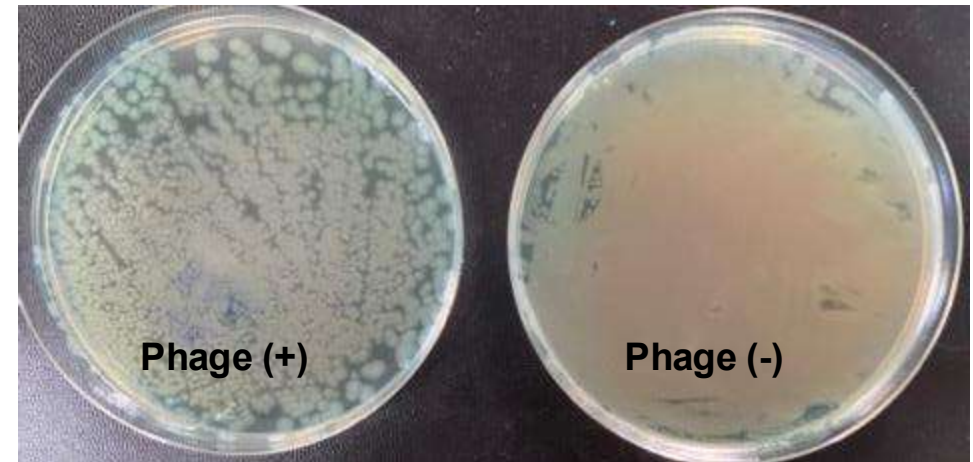
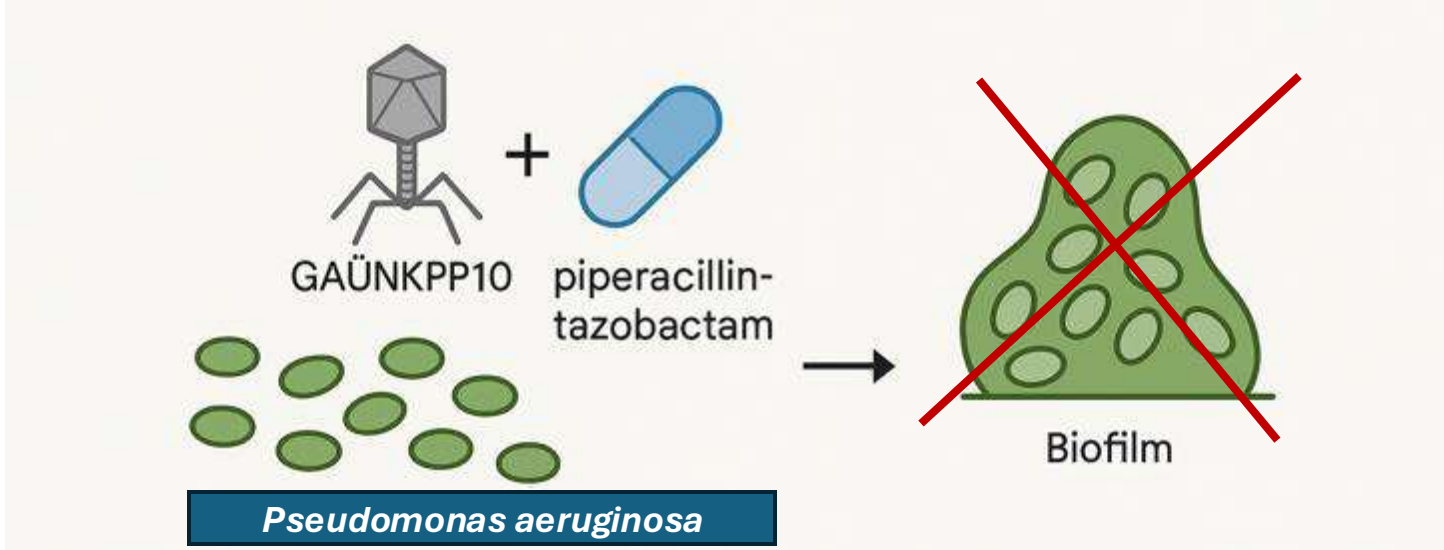


Figure 3: Synergetic activity measurement against *Pseudomonas aeruginosa*. c) A petri dish with 64 PT µg/µl d) A petri dish with 32 PT µg/µl e) A petri dish with 12,8 PT µg/µl f) A petri dish with 1,28 PT µg/µl. Phage (+): 64µg/µl, PT: Piperacilin/tazobaktam, Pha: GAUNKPP10, P.A: *Pseudomonas aeruginosa*, HGaunKPP10: 330 PFU, LGaunKPP10: 33 PFU.

- *Pseudomonas aeruginosa* suşuna karşı izole edilen GAÜNKPP10 fajı ile piperasilin-tazobaktam antibiyotiğinin kombinasyonu, monoterapilere kıyasla biyofilm oluşumunu belirgin şekilde azaltmış ve sinerjistik etki göstermiştir. Bulgular, faj-antibiyotik sinerjisinin hem planktonik hücreler hem de biyofilm yapıları üzerinde artırılmış antibakteriyel etkinlik sağladığını göstermektedir



Article | [Open access](#) | Published: 11 July 2024

High throughput platform technology for rapid target identification in personalized phage therapy

[Fereshteh Bayat](#), [Arwa Hilal](#), [Mathura Thirugnanasampanthar](#), [Denise Tremblay](#), [Carlos D. M. Filipe](#), [Sylvain Moineau](#), [Tohid F. Didar](#) ✉ & [Zeinab Hosseinidoust](#) ✉

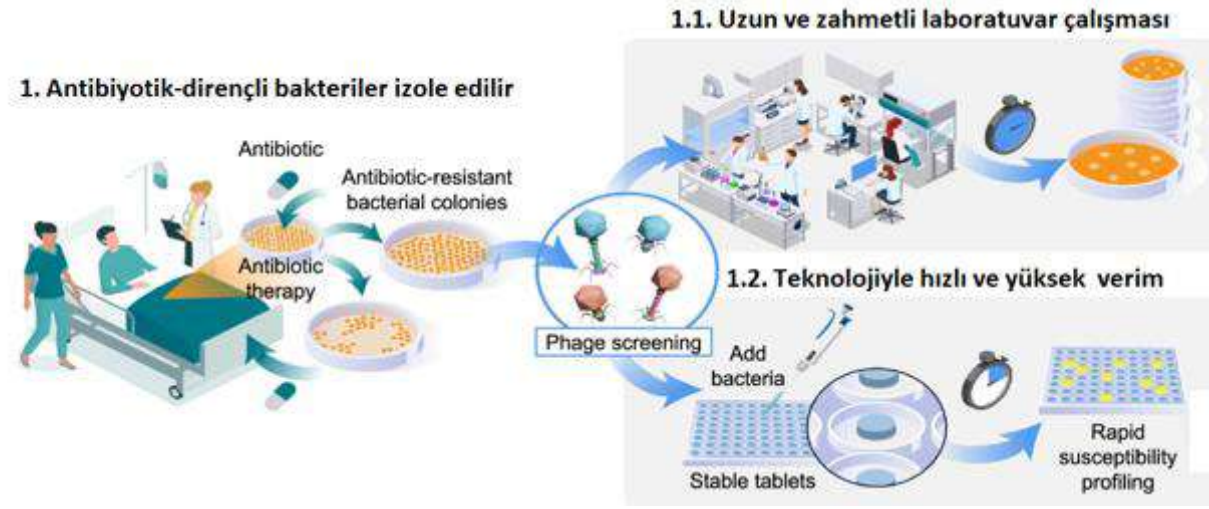
[Nature Communications](#) **15**, Article number: 5626 (2024) | [Cite this article](#)

11k Accesses | **9** Citations | **129** Altmetric | [Metrics](#)

Kişiselleştirilmiş faj tedavisinde hedef bakteri tespiti hızlı ve etkili şekilde gerçekleştirebilen yüksek verimli (high-throughput) bir platform teknolojisi

Taşınabilir Faj Bankası

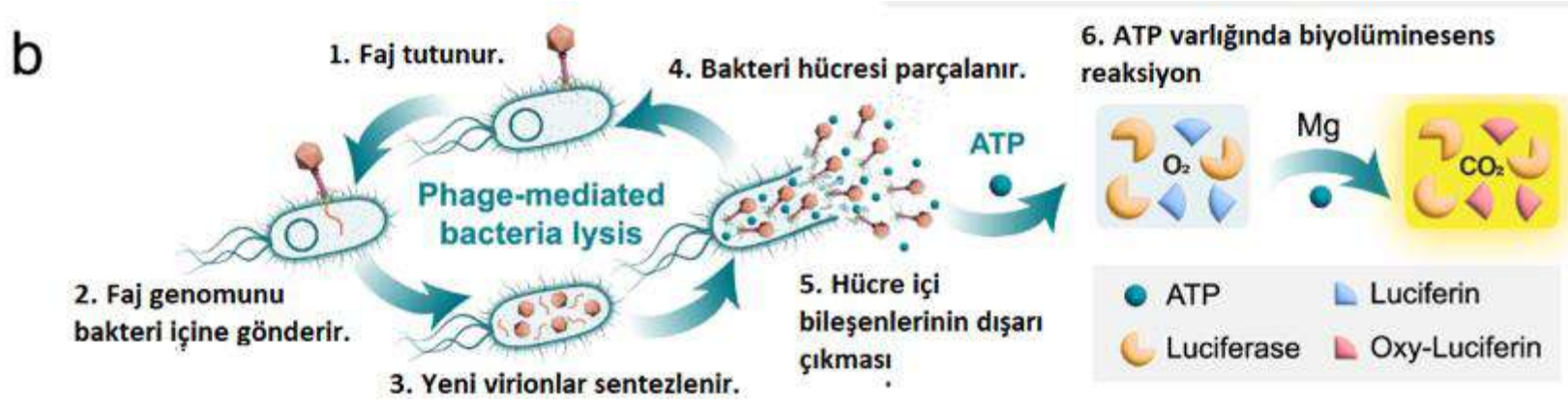
a



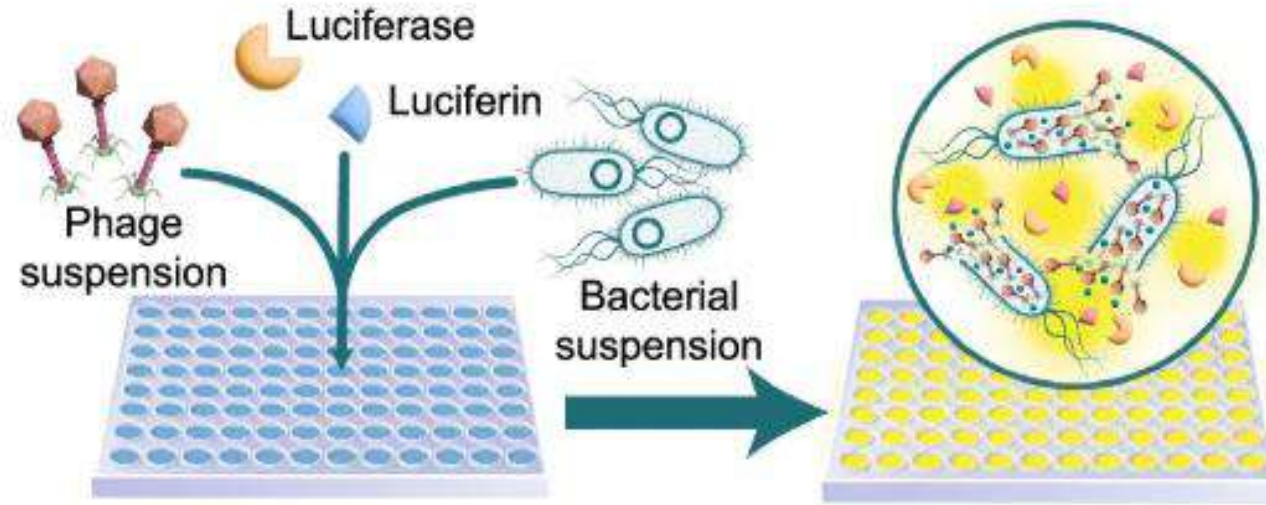
1. Hastalardan izole edilen bakterilerden antibiyotik dirençli olanlar seçilir.

1.1. Dirençli bakteriler için uygun olan fajı bulmak amacıyla uzun laboratuvar deneyleri yapılabilir.

1.2. Geliştirilen faj platform teknolojisi sayesinde birkaç saat içerisinde hızlıca bakteriye uygun fajlar bulunabilir.

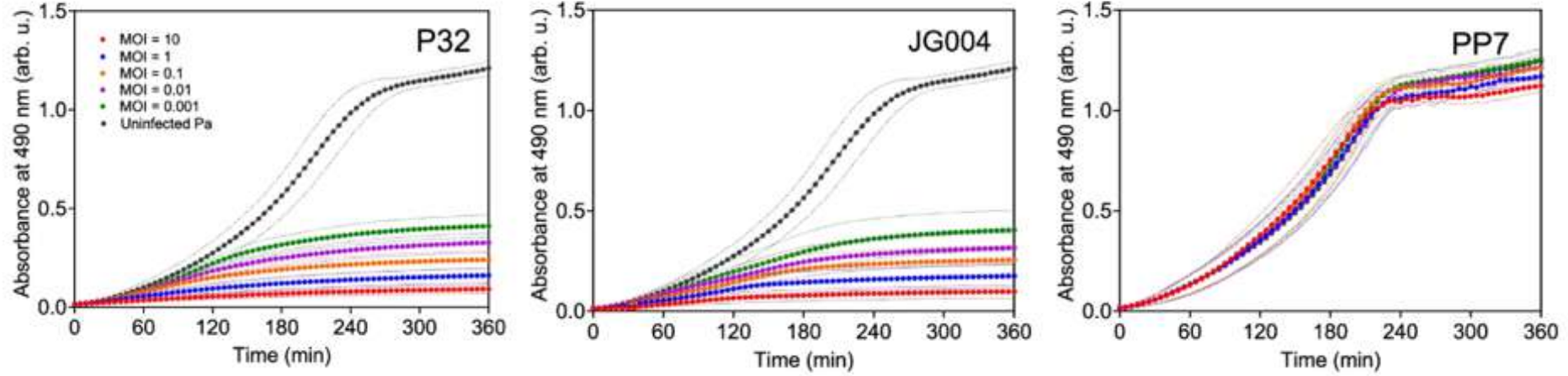


- Platform da kuyucuklar içerisinde bulunan Luciferinler hücre parçalanıp hücre içindeki ATP dışarıya çıktığında Luciferaz enzimiyle parçalanır.
- Parçalanma sonucunda ışım (490nm) meydana gelir.



- Platformun kuyucuklarına **farklı fajlar, farklı konsantrasyonlarda** sabitlenmiştir. Luciferin, Luciferaz ve faj sabitlenmiş olan kuyucuklara bakteriler süspanse edilerek eklenir ve altı saat boyunca sürekli ölçüm alınır.
- Ortamdan ne kadar çok bakteri parçalanırsa ATP miktarı o kadar artacağı için ışıma kuvveti artar.

e



- Bu ışımaların kuvvetine göre etkin olan faj seçilerek uygun konsantrasyon belirlenir.
- Bu sayede 6 saat gibi kısa bir süre içerisinde antibiyotik dirençli bakteriye etkin olan faj bulunur ve hastaya tedavi uygulanabilir.

Oluştur

Gelen Kutusu 2,310

Yıldızlı

Ertelenenler

Gönderilmiş Postalar

Tasarıklar 42

Diğer

Etiketler

+

Kimden Herhangi bir zaman Eki olan Kime Okunmamış Gelişmiş arama

☐ ☐ ☐

Gök sayıda satırdan 1-50 arası

<

>

☐

☐ ☆	Capsid & Tail	Gelen Kutusu	Phage therapy is unfettered by borders - phages that have gone on to treat several patients around the world. -----	24 May
☐ ☆	Google Scholar Aler.	Gelen Kutusu	Recommended articles - list of urgent threats in the 2019 Antimicrobial Threats Report 1, despite only a few hundred reported cases and the first	☐ ☐ ☐ ☐
☐ ☆	ben	(konu yok)		21 May
		2024.05.16.594...		
☐ ☆	Capsid & Tail	Gelen Kutusu	Our Phage Picks for April 2024! - respectively, Urgent April 29, 2024 We are urgently seeking Mycobacterium abscessus phages for a patient in the UK Ways	10 May
☐ ☆	Capsid & Tail	Gelen Kutusu	Why all phage researchers need to be in Australia this July - phage researchers need to be in Australia this July -----	3 May
☐ ☆	Phage Alerts	Gelen Kutusu	Urgent need for Mycobacterium abscessus phages for a patient in the UK - We are urgently seeking _Mycobacterium abscessus_ phages for a patient in the UK. Ways to help at this stage: * By sending	30 Nis
☐ ☆	Capsid & Tail	Gelen Kutusu	Setting up systems to make phages available for all - and colleagues have described the interactions between a Shewanella inovirus and an autonomously replicating plasmid	19 Nis
☐ ☆	Capsid & Tail	Gelen Kutusu	What do we know about phages and neutrophils? - April, Urgent April 3, 2024 We are urgently seeking Peptostreptococcus/Finegoldia phages for a patient in Canada. Ways	13 Nis
☐ ☆	Capsid & Tail	Gelen Kutusu	Our Phage Picks for April 2024! - April, Urgent April 3, 2024 We are urgently seeking Peptostreptococcus/Finegoldia phages for a patient in Canada. Ways	5 Nis
☐ ☆	Phage Alerts	Gelen Kutusu	Urgent need for Peptostreptococcus/Finegoldia phages for a patient in Canada - We are urgently seeking Peptostreptococcus/Finegoldia phages for a patient in Canada. Ways to help at this stage: * By sending.	4 Nis
☐ ☆	Google Scholar Aler.	Gelen Kutusu	Recommended articles - emphasizing the urgent need for alternative antibacterial therapeutics. Lytic phages, a class of viruses that selectively.	2 Nis
☐ ☆	Medium Daily Digest	Gelen Kutusu	I Went on the Dark Web and Instantly Regretted It Kallol Mazumdar in ILLUMINATION - If You Want Peace, Prepare for War There is an awareness rising in Europe. There is a sense of urgency, too. One that is a...	21 Mar
☐ ☆	Capsid & Tail	Gelen Kutusu	Advancing Phage Therapy: Insights from Leading Clinicians - undefined) Urgent March 5, 2024 We are urgently seeking Achromobacter phages for a patient in the USA. Ways to help at this	16 Mar
☐ ☆	Capsid & Tail	Gelen Kutusu	How a prophage controls fly reproduction - d3c0605c7f1) Urgent March 5, 2024 We are urgently seeking Achromobacter phages for a patient in the USA. Ways to help at this	10 Mar
☐ ☆	Phage Alerts	Gelen Kutusu	Urgent need for Achromobacter phages for a patient in the USA - You might have noticed our Alerts look a little different! We had to switch from TinyLetter to beehiv since TinyLetter shut	6 Mar
☐ ☆	Capsid & Tail	Gelen Kutusu	We're back! Hello 2024! - pipeline for emergency phage therapy (https://directory.us19.list-manage.com/track/click?u=a75319e0a6f57b754b11012a86id	25 Şub
☐ ☆	Medium Daily Digest	Gelen Kutusu	Linux — CPU Architecture and Kernel Components Tony - Adult Adoptees Want You to Know If you found out a friend or loved one is adopted, these are the truths they want you to know.	22 Şub
☐ ☆	Google Scholar Aler.	Gelen Kutusu	Recommended articles - [HTML] Machine Learning for COVID-19 Determination Using Surface-Enhanced Raman Spectroscopy TR	16 Oca
☐ ☆	Google Scholar Aler.	Gelen Kutusu	Recommended articles - Sensitive Determination of Carbendazim in Tobacco Leaves by Surface Enhanced Raman Spectroscopy (SERS	9 Oca
☐ ☆	Phage Directory	Gelen Kutusu	Urgent need for Stenotrophomonas phages for a patient in the USA - Urgent December 30, 2023 === Urgent need for Stenotrophomonas phages for a patient in the USA === Phage Therapy We are urgently	4 Oca

Faj Terapisinin Geleceği

Zorluklara rağmen, faj terapi si için
grnm umut vericidir

FDA'nın faj terapisine "katıldığını" faj terapilerini düzenleme yaklaşımında
"ok düşünceli ve makul" yaklaşmaktadır.

ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) yakın zamanda faj terapisini incelemek
için dünya çapında 12 enstitüye 2,5 milyon dolar bağışladı .

Ayrıca, P. aeruginosa ile kronik olarak kolonize olmuş kistik fibroz
hastalarında tek doz faj terapisinin mikrobiyolojik aktivitesini
değerlendiren çok merkezli bir Faz 1b/2 denemesi de dahil olmak üzere
klinik denemeler de devam etmektedir

Bilim insanları ayrıca faj yaşam tarzını daha etkili terapiler yaratmak için optimize edip edemeyeceklerini araştırıyorlar.

Örneğin Locus, [CRISPR-Cas3 teknolojisini kullanan faj terapileri geliştiriyor](#) . Fajlar, CRISPR-Cas3'ü bakteriyel konakçılara iletiyor ve bu da bakteriyel DNA'yı onarılamaz şekilde parçalıyor.

Bu, normal fajlarla karşılaştırıldığında daha güçlü bir öldürme sağlıyor.

Fajları değiştirme yeteneğinin, ileride AMR ile mücadele için önemli bir araç olma potansiyellerini güçlendirmektedir.



Faj terapisinin geleceği, yeni nesil bilim insanlarının elinde.

"Faj terapisi olasılığı konusunda gerçekten heyecanlı" genç araştırmacılardan oluşan büyüyen bir topluluk var.

Bu şevk, işbirliği, artan fonlama ve klinik denemelerdeki ilerlemelerle birleştiğinde, faj terapisini karanlıktan çıkarmak için anahtar olacak. "

**İstek varsa, bir
yol vardır**



• Bakteriyofaj mühendisliği (faj mühendisliği), bakteriyofajların doğal yapı ve işlevlerinin genetik ve biyoteknolojik yöntemlerle modifiye edilerek terapötik, tanısal veya biyoteknolojik uygulamalara uygun hale getirilmesini amaçlayan bir alandır. Bu alan son yıllarda özellikle antibiyotik direncine karşı alternatif çözümler sunma potansiyeli nedeniyle hızla gelişmektedir.

Fajların Genetik Mühendisliği



Fajların genetik yapıları

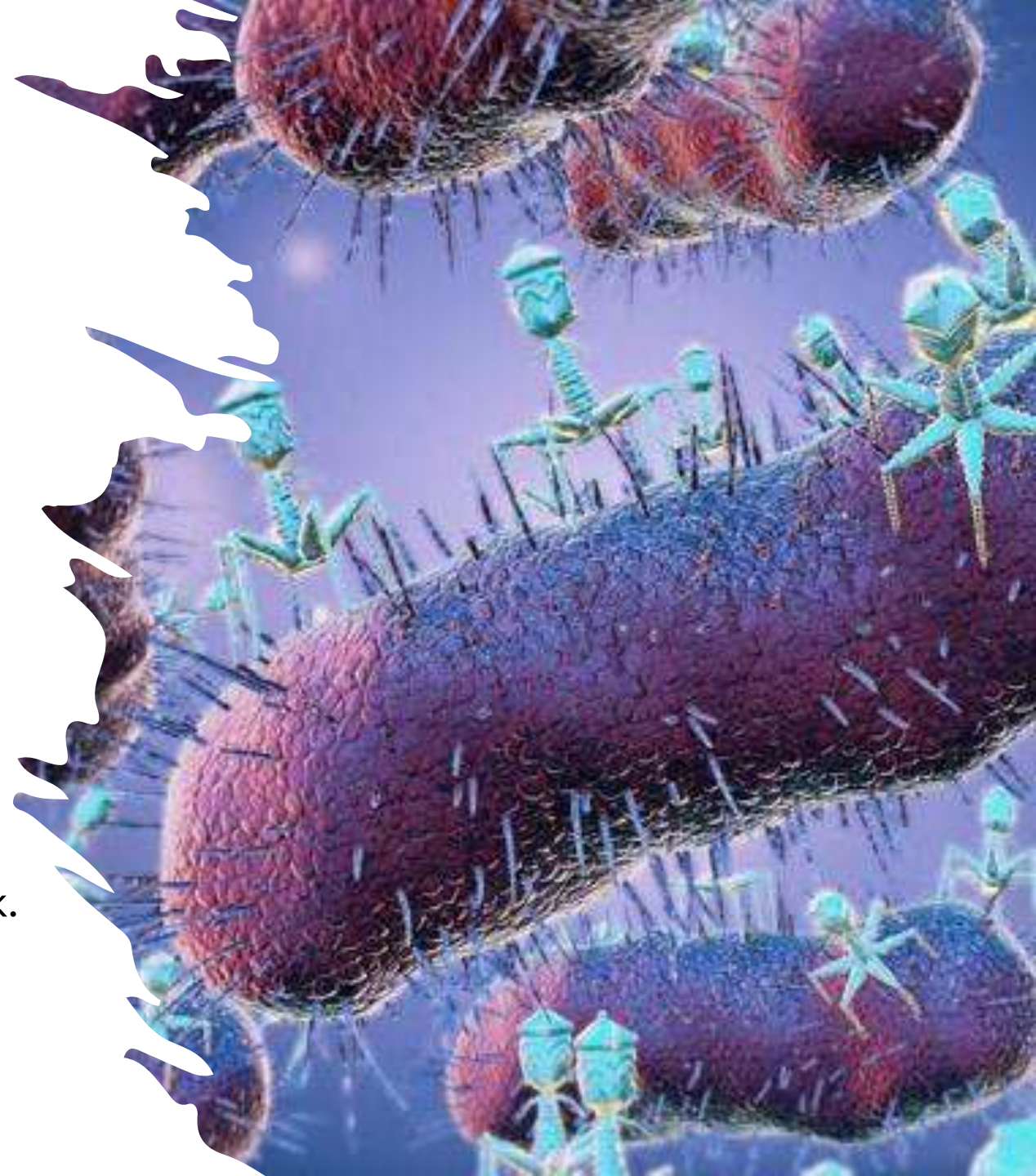
CRISPR-Cas sistemleri, rekombinant DNA teknolojisi
veya sentetik biyoloji yöntemleriyle düzenlenebilir.

Amaç:

- **Konak spesifikliğini değiştirmek:**

Fajın hedeflediği bakteri türlerini genişletmek veya
sınırlamak.

- **Litik kapasiteyi artırmak:** Daha hızlı ve etkili
bakteriyel lizis sağlamak.
- **Antibakteriyel yükler taşımak:** Antimikrobiyal
peptitler, CRISPR-Cas yükleri veya toksinler eklemek.



2. Sentetik Faj Dizaynı

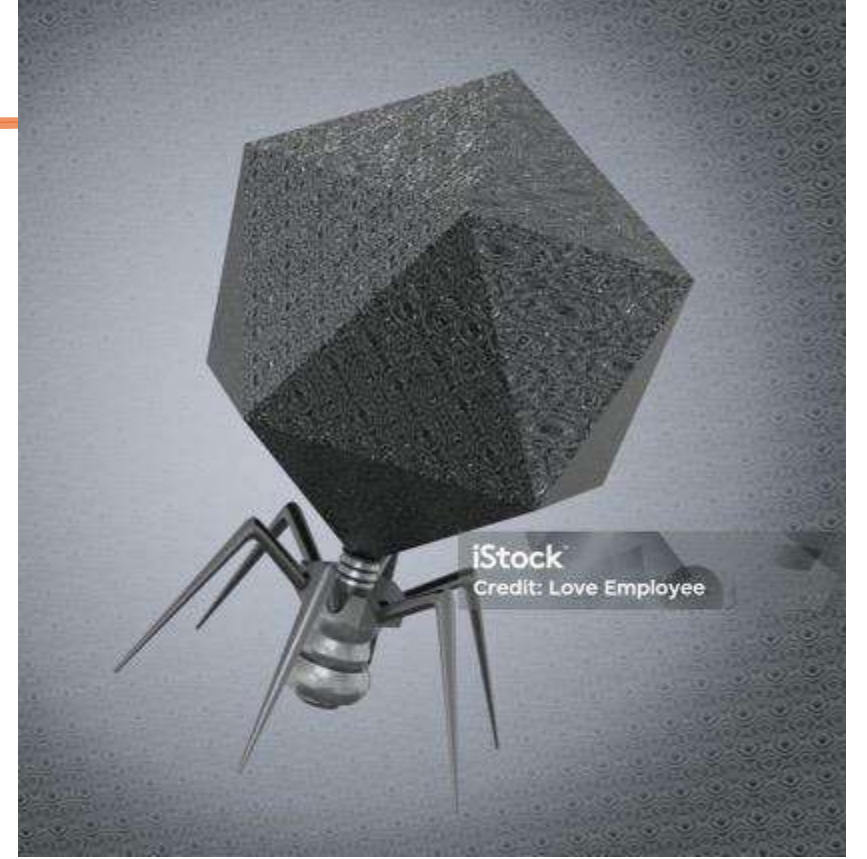
Tamamen sıfırdan veya doğadaki fajlara dayanarak faj genomları dizayn edilir.

- **Minimal Genom Dizaynı:** Sadece gerekli genleri içeren “minimal fajlar” oluşturularak daha kontrollü ve güvenli terapötik ajanlar geliştirilebilir.
- **Faj-kimyasal hibritler:** Faj başına nanomalzemeler, antikorlar veya ilaçlar bağlanarak hem tanı hem tedavi amaçlı kullanılabilir.

3. Faj Ekranlama (Phage Display) Teknolojisi

Bu teknikle fajlar, yüzeylerine peptitler, antikor fragmanları veya proteinler ekleyerek hedef molekülleri tanıyabilen birer biyosensör gibi çalışabilir.

- **Aşı geliştirme**
- **Kanser hücresi hedefleme**
- **Protein-protein etkileşimleri analizi**



4. CRISPR-Cas Entegre Fajlar

Bazı mühendislik çalışmaları, CRISPR yüklerini fajlara entegre ederek doğrudan hedef bakterinin genomuna müdahale edebilecek fajlar geliştirmiştir.

- Bu sistemlerle antibiyotik direnci genlerini hedefleyen, sadece dirençli bakterileri öldüren fajlar üretilebilir.

5. Uygulama Alanları

- **Faj terapisi:** Özellikle antibiyotik dirençli bakterilere karşı tedavi.
- **Biyofilm çözme:** Fajlar biyofilm içindeki bakterilere ulaşmak için dizayn edilebilir.
- **Gıda güvenliği:** Salmonella, Listeria gibi patojenleri hedefleyen fajlar ile gıda kontaminasyonu önlenabilir.
- **Tanı sistemleri:** Bakteri tespiti için biyosensör olarak modifiye fajlar

1. Fajların Genetik Mühendisliği

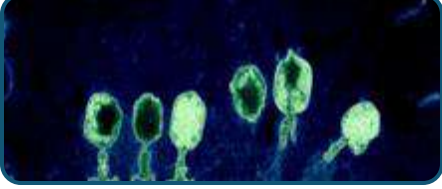
Fajların genetik yapıları CRISPR-Cas sistemleri, rekombinant DNA teknolojisi veya sentetik biyoloji yöntemleriyle düzenlenebilir.

Amaç:

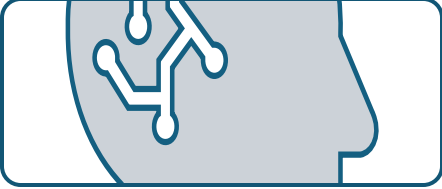
- **Konak spesifikliğini değiştirmek:** Fajın hedeflediği bakteri türlerini genişletmek veya sınırlamak.
- **Litik kapasiteyi artırmak:** Daha hızlı ve etkili bakteriyel lizis sağlamak.
- **Antibakteriyel yükler taşımak:** Antimikrobiyal peptitler, CRISPR-Cas yükleri veya toksinler eklemek.



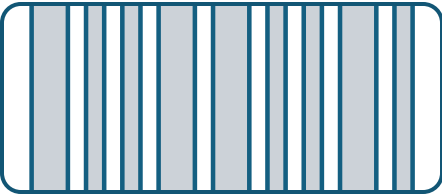
Bakteriofajlar ile ilgili bildiklerimiz, **buzdağının görünen kısmı** kadar olup, bu alanda daha çok keşfedilmesi gereken bir potansiyel vardır.



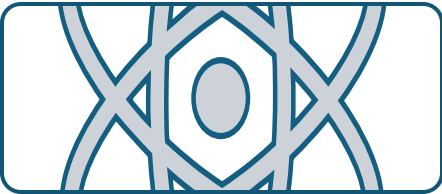
Faj tedavisi, henüz **tam anlamıyla keşfedilmemiş** ve gelişmeye açık bir konu olup, önemli bir potansiyel taşımaktadır.



Bu konuda **hissiyatları bir kenara bırakıp, enfeksiyon uzmanları ile mikrobiyologların ciddi işbirliği yapması** gerektiği bir konu haline gelmektedir. Ayrıca, **kongrelerde ortak oturumlar** veya **ortak sempozyumlar** düzenlenmesi önemlidir.



Endüstri, bu alanda yer almadığı sürece gelişim zorluğu yaşayacaktır.



Zengin ve köklü üniversiteler ve **faj enstitülerinin kurulması**, bu alanda yapılacak çalışmalara büyük katkı sağlayacaktır.

Referanslar

[1] [Antimikrobiyal Direnç: Bugünü ve Geleceği - EKMUD](#)

[2] [Aydın Sağlık Dergisi » Makale » Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları](#)

[3] [Antibiyotik Kombinasyonları ve Sinerjistik Etkileşimleri - Dergisi](#)

[4] [Antibiotic Combinations and Synergistic Interactions - Academia.edu](#)

[5] [Antibakteriyel Kombinasyonlar Ne Zaman? Nasıl? - klimik.org.tr](#)

[6] [Süt ve Süt Ürünlerinde Bulunan Biyoaktif Peptitler, Antimikrobiyal ...](#)

[7] [ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLERİN PROİNFLAMATUVAR YANITTAKİ POTANSİYELLERİ](#)

[8] [Antimikrobiyal Peptidler Özellikleri ve Kullanım Alanları - ResearchGate](#)

[9] [HEDEFE YÖNELİK KANSER TEDAVİSİ VE MONOKLONAL ANTİKORLAR Trastuzumab ...](#)

[10] [YENİ GELİŞTİRİLEN TERAPÖTİK MONOKLONAL ANTİKORLARIN FİZİKOKİMYASAL ...](#)

Referanslar

-
- [11] [Monoklonal Antikorlar ile Antitümoral Yaklaşım - thd.org.tr](http://thd.org.tr)
-
- [12] [Akademik Gıda » Makale » Bakteriyofajların Antibakteriyel Ajan Olarak ...](#)
-
- [13] [Bakteriyofajların Antibakteriyel Ajan Olarak Kullanımı - DergiPark](#)
-
- [14] [\(PDF\) Bakteriyofajlar Bölüm 1 - Academia.edu](#)
-
- [15] [Probiyotiklerin Genel Özellikleri ve Sağlık Üzerine Etkileri](#)
-
- [16] [Probiyotiklerin Genel Özellikleri ve Sağlık Üzerine Etkileri / General ...](#)
-
- [17] [Sağlık Akademisi Kastamonu » Makale » Probiyotikler, Prebiyotikler ...](#)
-
- [18] [İki-Boyutlu Nanomalzemeler: Özellikleri, Sentez Yöntemleri ve Uygulama ...](#)
-
- [19] [Hacettepe Üniversitesi Nanoteknoloji ve Nanotıp A.B.D.](#)
-
- [20] [MÜHENDİSLİK FAKÜLTESİ](#)
-
- [21] [Kannabinoidlerin Öğrenme ve Bellek İşlevleri Üzerindeki Akut ve Kronik ...](#)
-
- [22] [KANNABİNOİDLERİN KEMİK VE KASLAR ÜZERİNE ETKİLERİ - Academia.edu](#)

- “Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria”**

Cell Host & Microbe (2021)

- “Synthetic Biology of Bacteriophages”**

ACS Synthetic Biology (2020)

- “CRISPR-Cas Systems for Bacterial Genome Editing via Engineered Bacteriophages”**

Nature Biotechnology (2019)