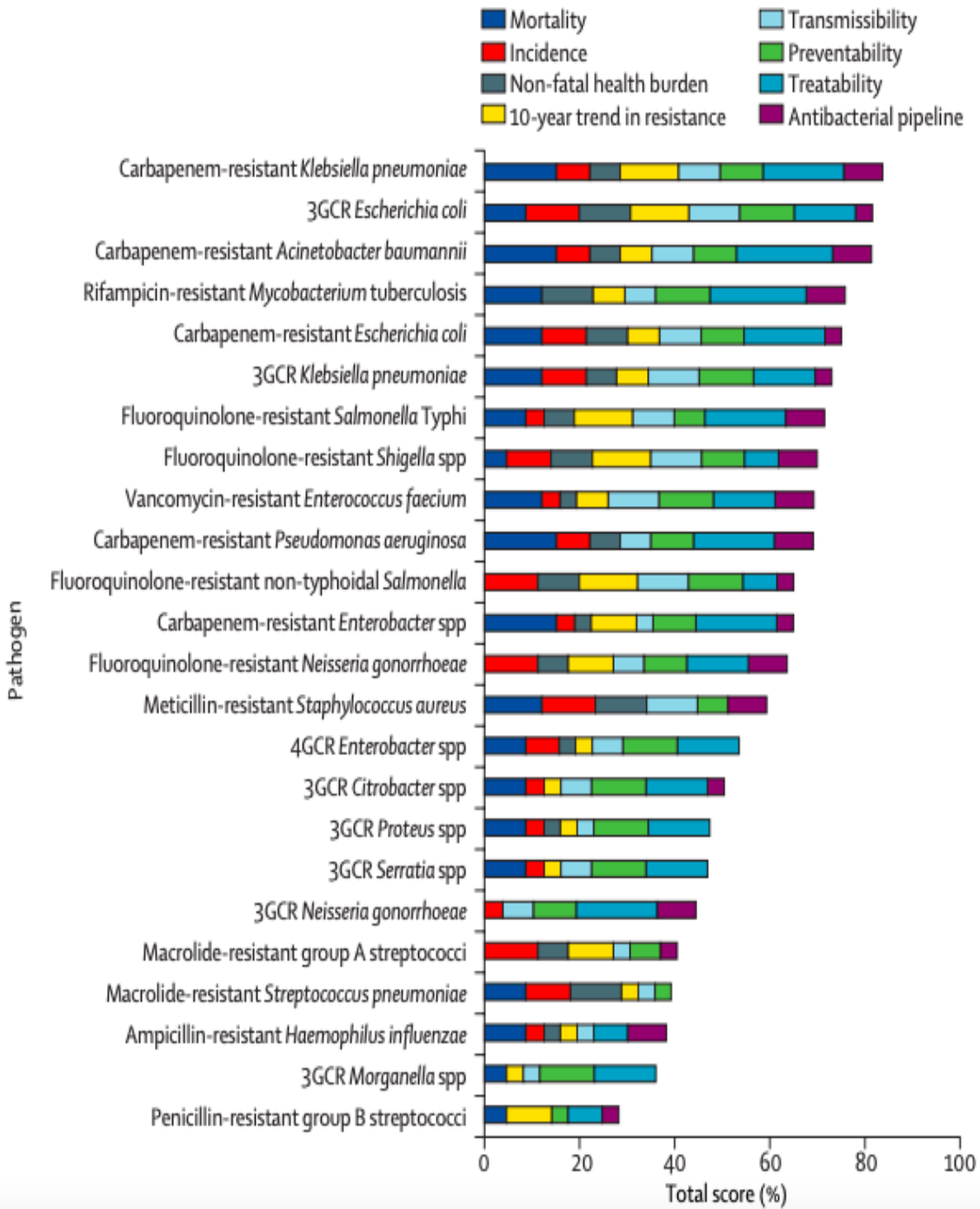


26. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

29 NİSAN - 3 MAYIS 2026
ROYAL SEGINUS OTEL, LARA - ANTALYA

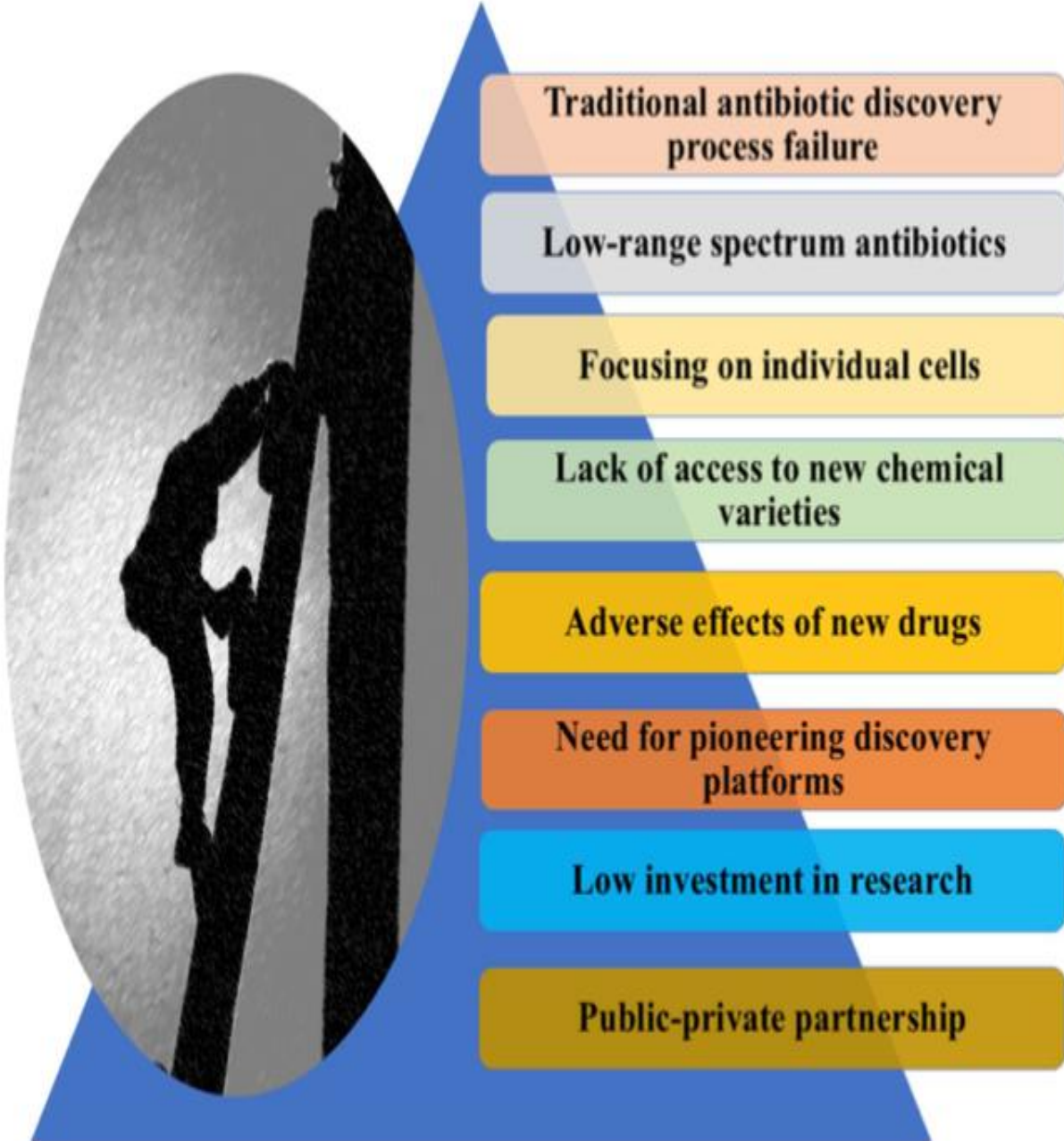
Süperbakterilere Karşı Sentetik Biyoloji: Antimikrobiyal Ajan Olarak Tasarlanmış Mikroorganizmalar

Dr. Funda MEMİŞOĞLU
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

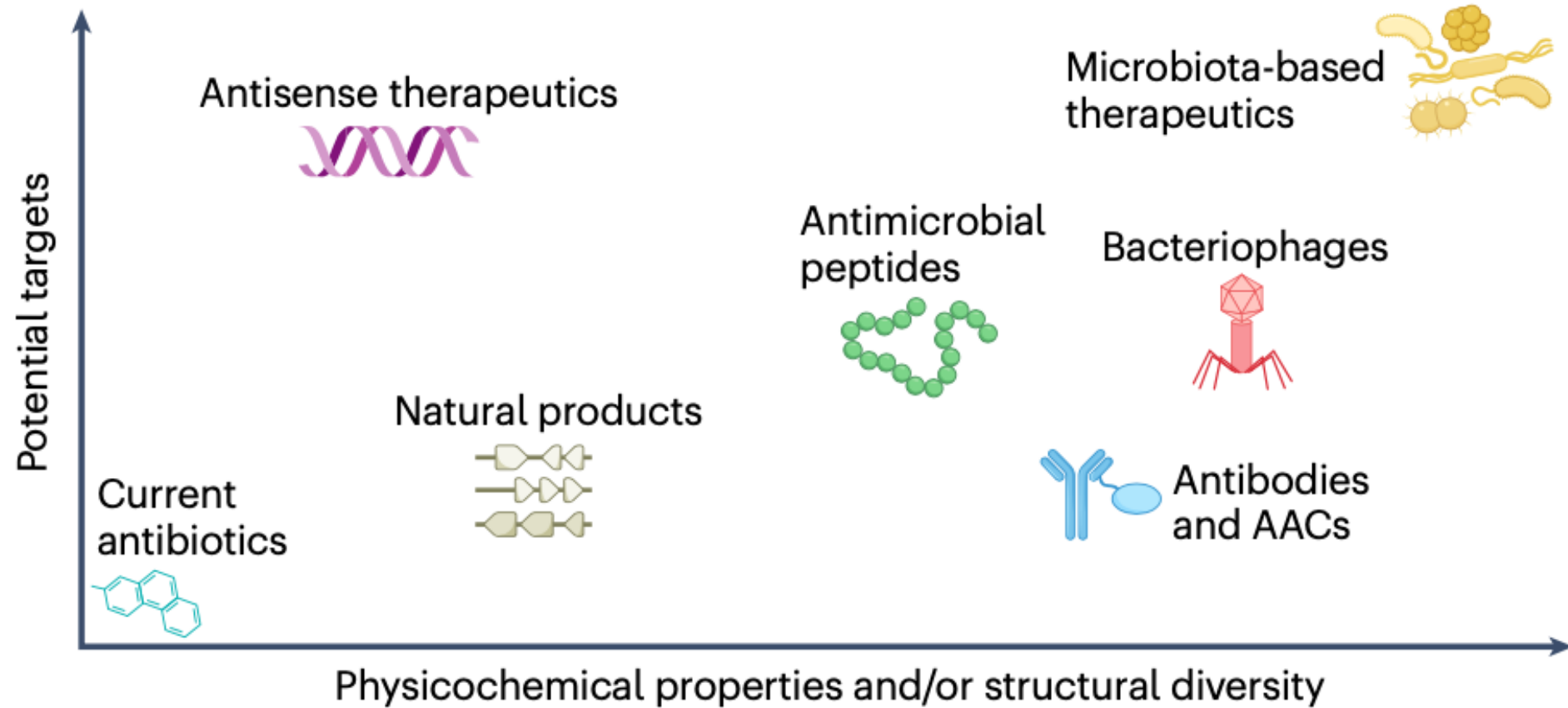


- 2021 yılında bakteriyel antimikrobiyal direnç (AMD) ile ilişkili;
 - Küresel ölüm 4,71 milyon,
 - Doğrudan atfedilebilir ölüm 1,14 milyon
- Mortalite tahminlerine göre AMD'ye bağlı ölümler artmaya devam edecek
 - 2050 yılında;
 - 8,22 milyon AMD ile ilişkili ölüm
 - 1,91 milyon atfedilebilir ölüm
- 2030 yılı için önerilen AMD mortalitesinde %10 azalma hedefine ulaşılamayacak

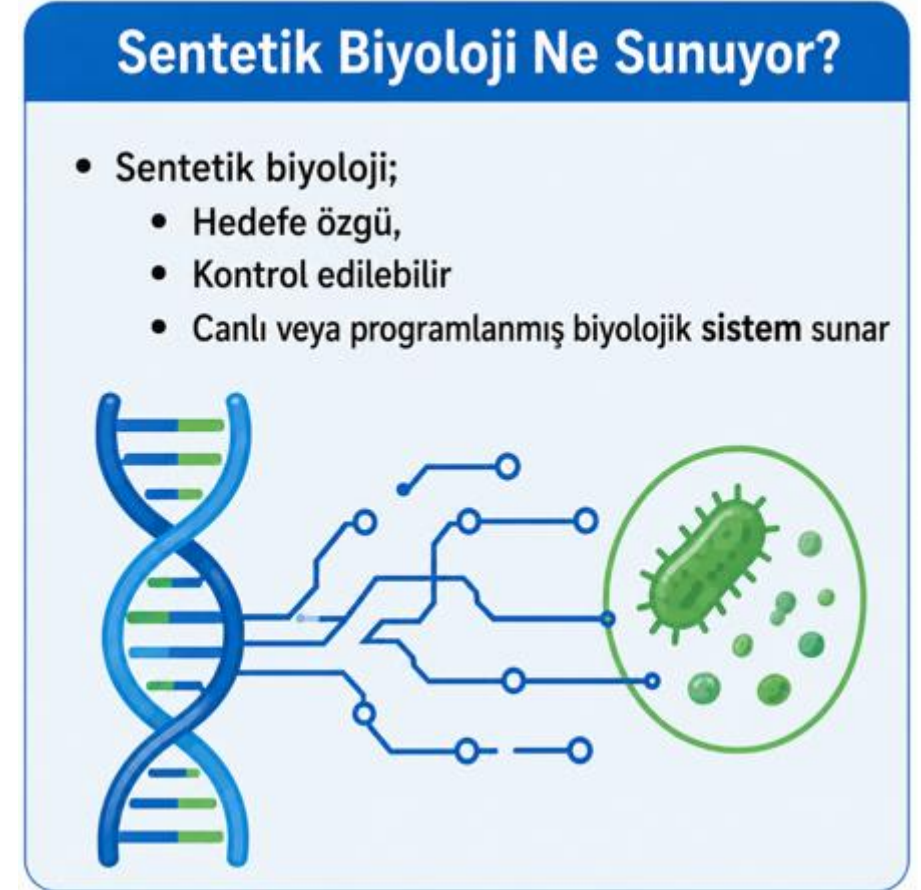
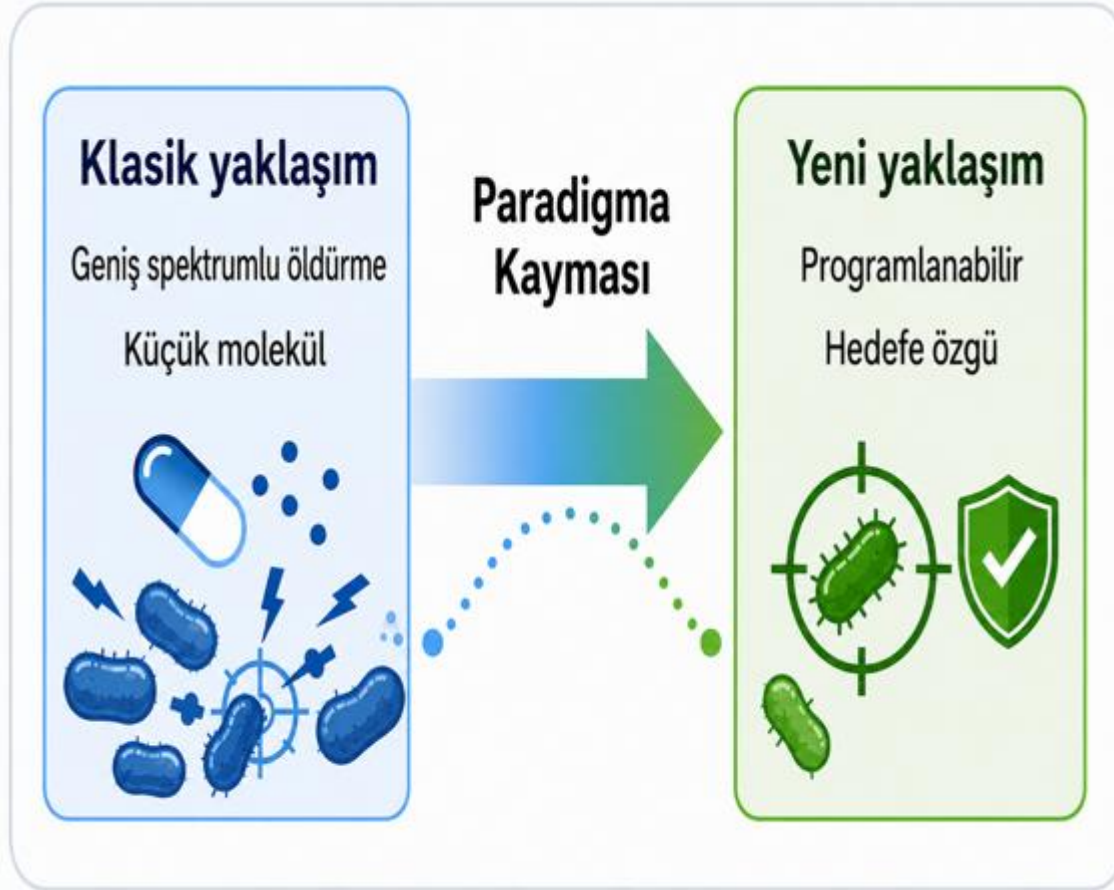
GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Lancet. 2024;404(10459):1199-1226. Sati H. Lancet Infect Dis. 2025;25(9):1033-1043.



- Gereklilikler
 - Dar spektrumlu seçici antibiyotikler
 - Tek hücre düzeyine odaklanma
 - Yenilikçi keşif platformları
 - Yapay zeka
 - Yüksek verimli tarama sistemleri
 - Genomik ve sentetik biyoloji
 - Kamu-özel sektör ortaklığı
- Zorluklar
 - Yeni kimyasal çeşitliliğe erişim eksikliği
 - Yeni ilaçların yan etkileri
 - Araştırmaya düşük yatırım



AMD ve Sentetik Biyoloji: Klasik Antibiyotik Paradigmasından Programlanabilir Mikrobiyal Yaklaşımlara Geçiş



Cubillos-Ruiz A. Nat Rev Drug Discov. 2021;20:941-960

León-Buitimea A. Front. Bioeng. Biotechnol.2022; 10:869206

Slayt tasarımı: OpenAI ChatGPT/DALL·E

Molecule-based therapies

Cell-based therapies

Scaffold



Small molecule



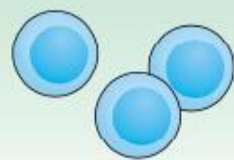
Protein



Implantable cell



Tissue-resident cell



Circulating cell



Bacteria

Bioactivity



Small molecule inhibitor



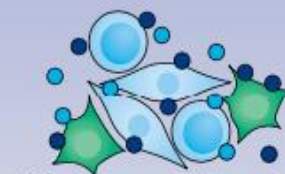
Antibody



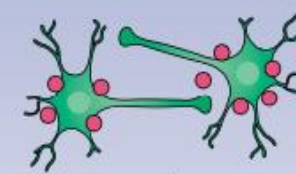
Cytokine



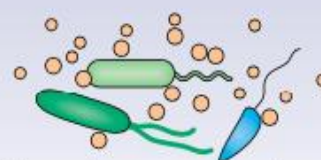
Enzyme



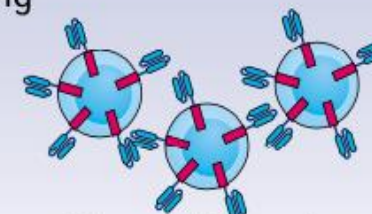
Effector production



Microenvironment sensing

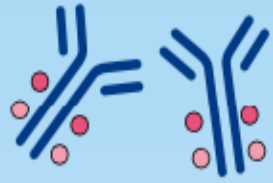


Complex enzymatic transformations

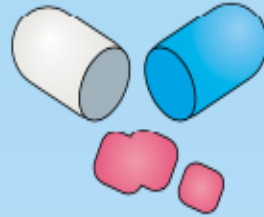


Disease biomarker sensing

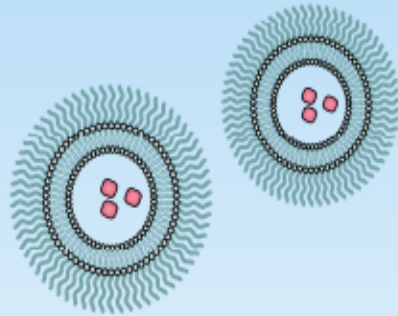
Safety and efficacy



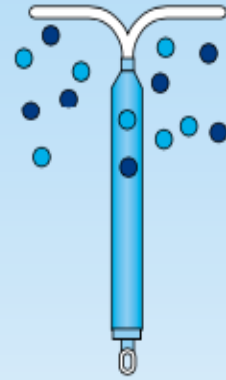
Antibody–drug conjugation



Encapsulation



Nanoparticle-mediated delivery



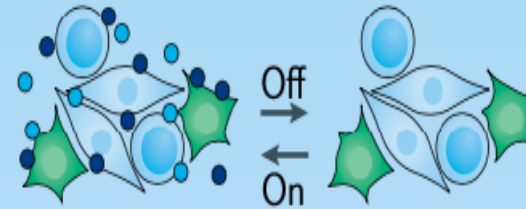
Implantable device-mediated delivery

Tuning of PK/PD parameters

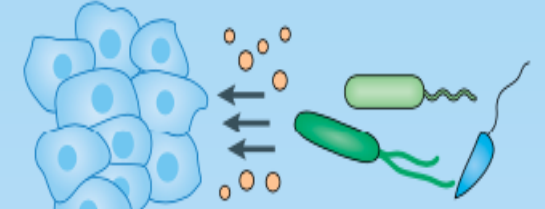
Increased on-target activity

Site-specific assimilation

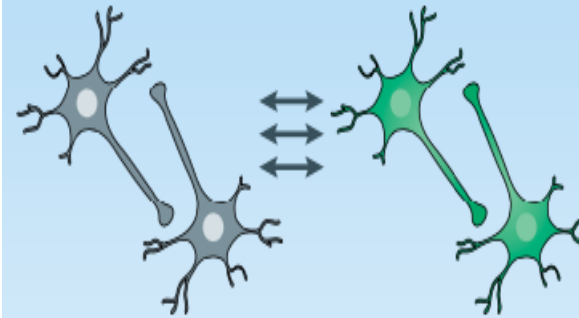
Controlled dose-release



Sense and respond



Controlled tissue tropism



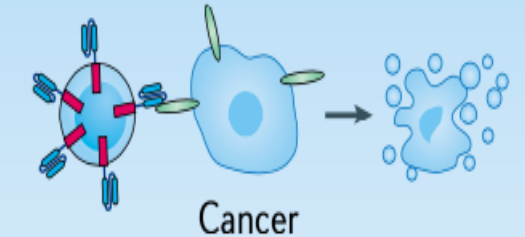
Diseased state

Healthy state

Gene classifier circuit

Selectivity and on-target activity

Biomarker surveillance



CAR-T cell

Cancer cell

Feedback-controlled module

Reduced off-target effects

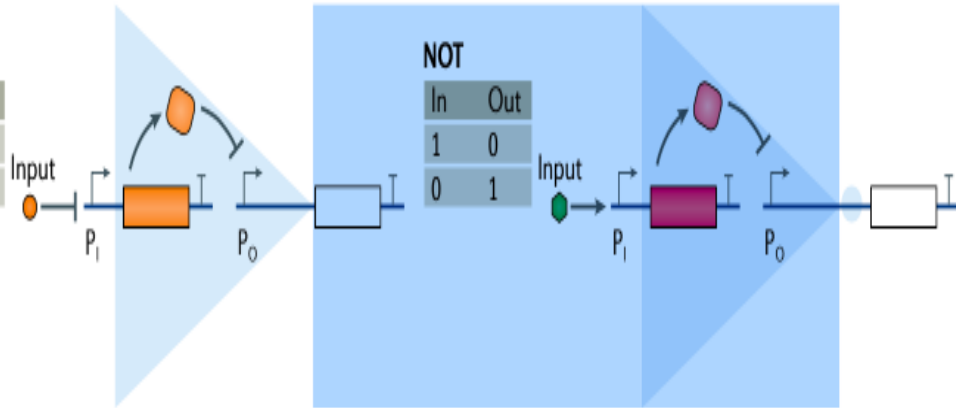
Tunable strength and durability

Genetik Mantık Kapıları

Single input logic gates

YES

In	Out
1	1
0	0



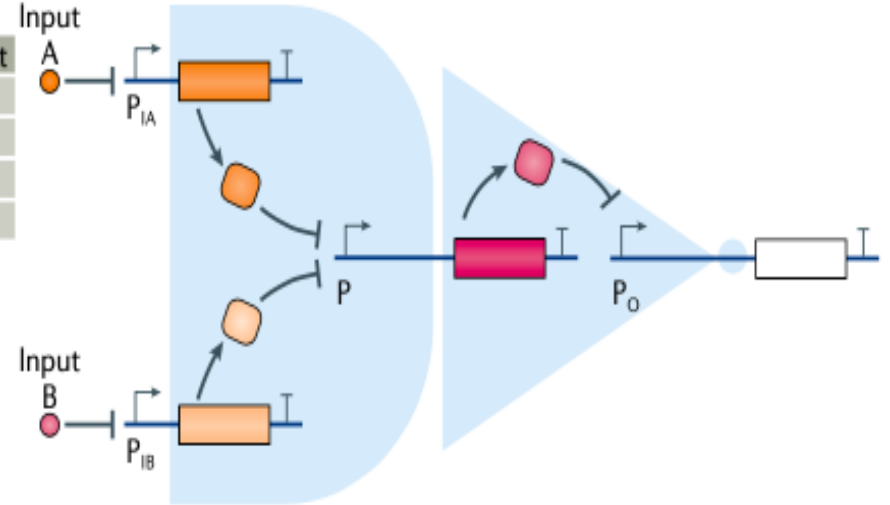
NOT

In	Out
1	0
0	1

Layered, double input logic gates

NAND

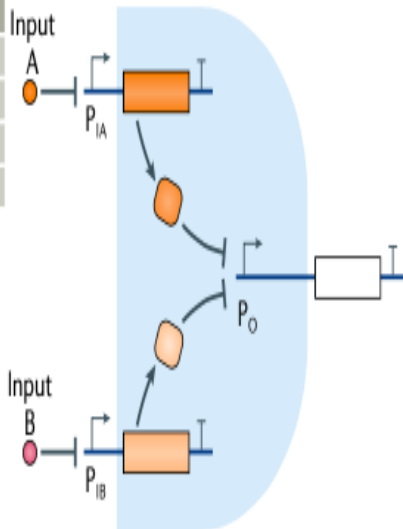
IA	IB	Out
0	0	1
0	1	1
1	0	1
1	1	0



Double input logic gates

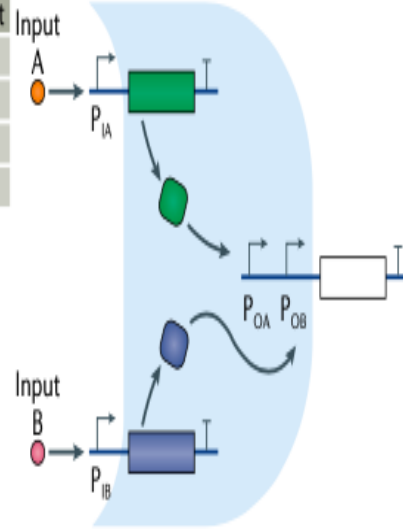
AND

IA	IB	Out
0	0	0
0	1	0
1	0	0
1	1	1



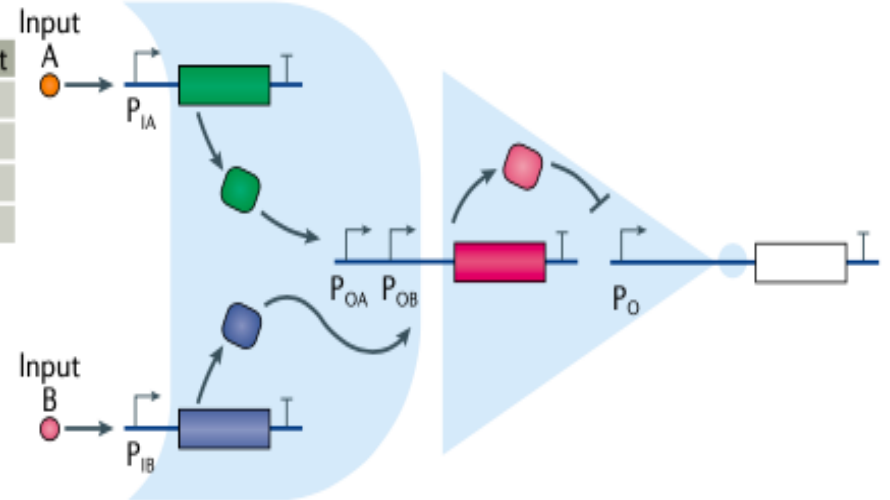
OR

IA	IB	Out
0	0	0
0	1	1
1	0	1
1	1	1

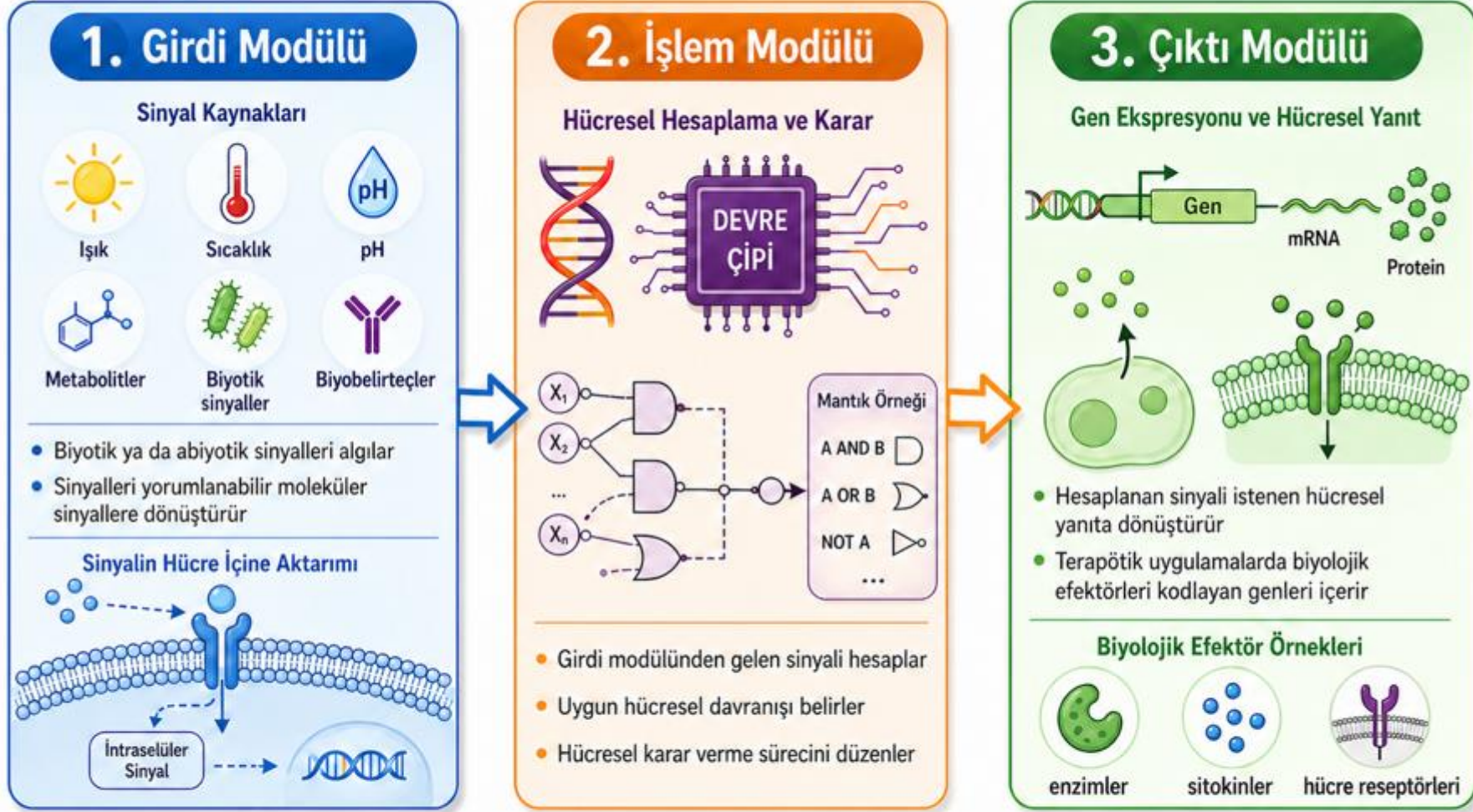


NOR

IA	IB	Out
0	0	1
0	1	0
1	0	0
1	1	0



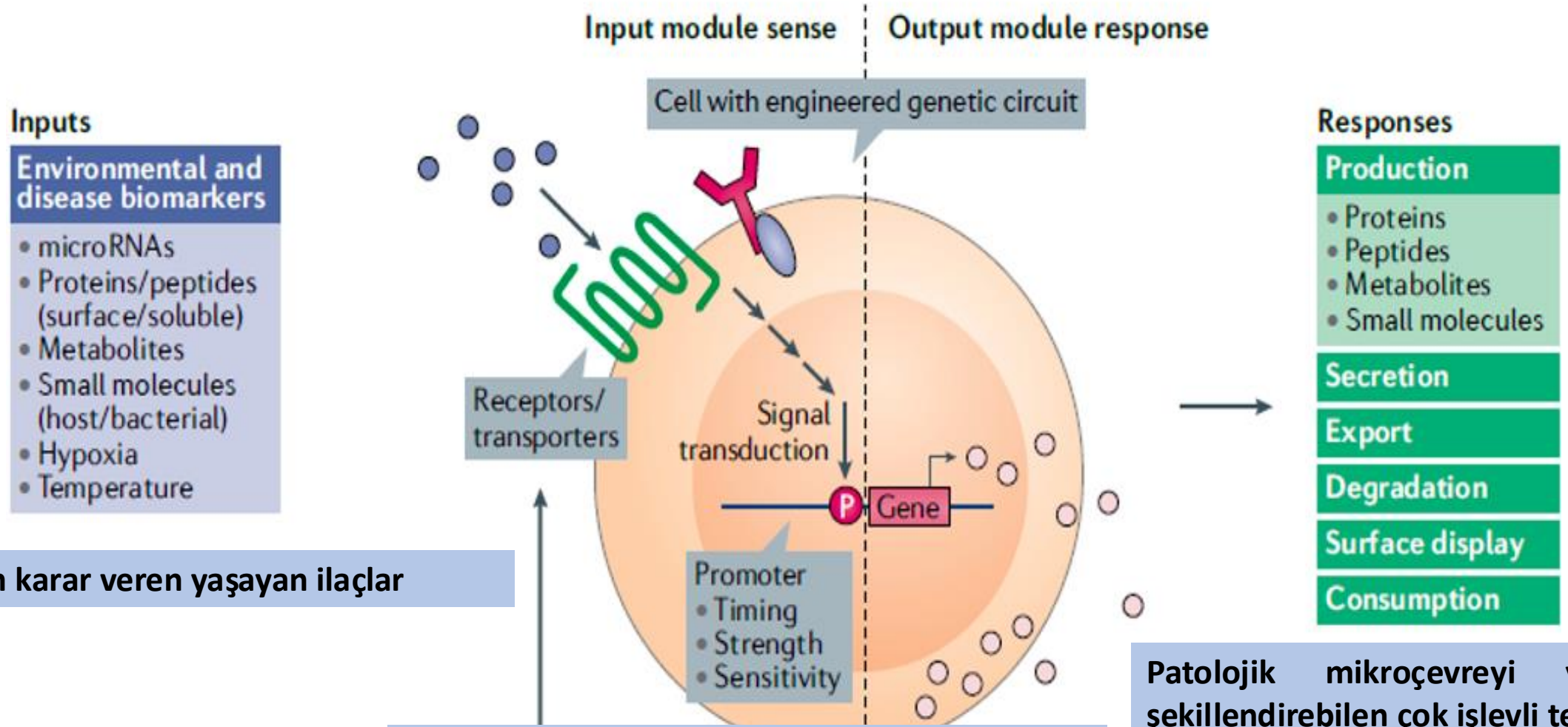
Genetik Devrenin Üç Temel Modülü



Genel Akış

Girdi algılama → işlem/hesaplama → hedeflenen hücresel yanıt

Mühendislik Tasarımlı Genetik Devrelerle Canlı Terapötiklerin Geliştirilmesi



Otonom karar veren yaşayan ilaçlar

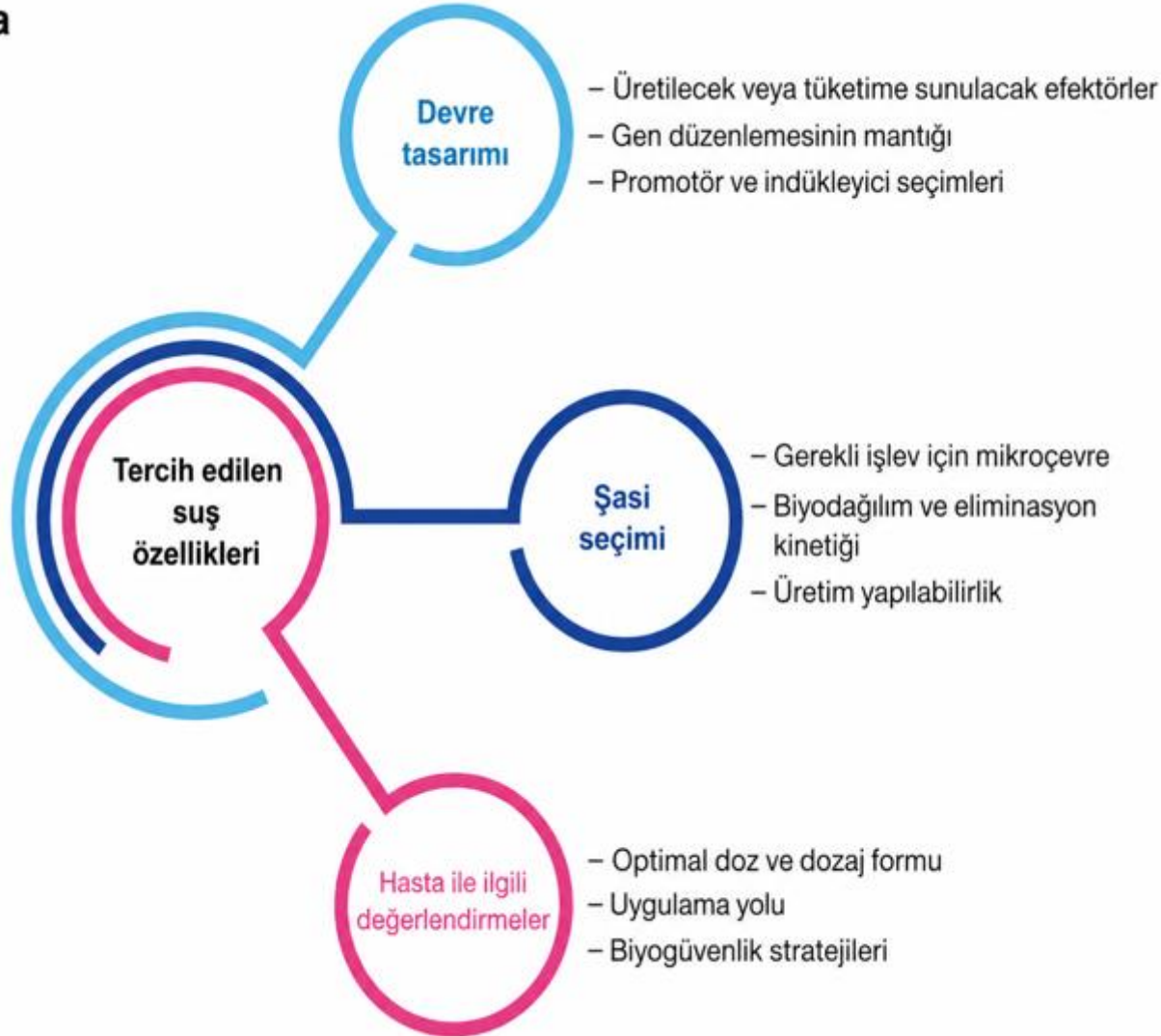
- Hastalık şiddetiyle orantılı, gerçek zamanlı terapötik molekül üretimi
 - Etkin terapötik pencerede kalmak
 - Aşırı doz riskini minimize etmek

Patolojik mikroçevreyi yeniden şekillendirebilen çok işlevli terapötik platformlar

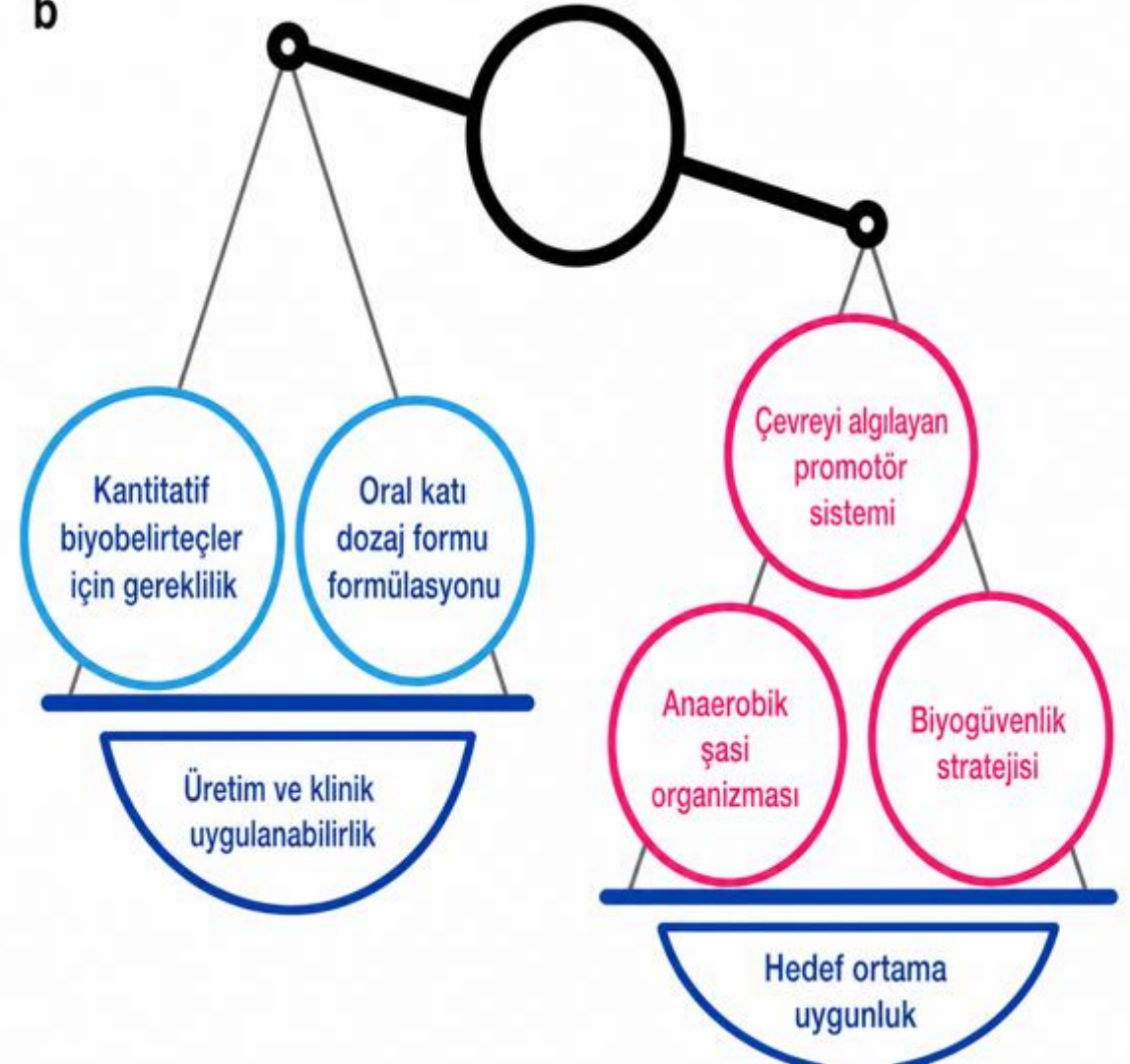
Developing a new class of engineered live bacterial therapeutics to treat human diseases

Mark R. Charbonneau¹, Vincent M. Isabella¹, Ning Li¹ & Caroline B. Kurtz¹✉

a



b





**Mühendislik ürünü
bakteriyel terapötik fikir**

Prototip oluşturma



Rasyonel yolak tasarımı
Prototip suş inşası
In vitro simülasyonlar
In vivo mekanizma kanıtı

Suş optimizasyonu



Yüksek verimli enzim taraması
Ekspresyon ve yük optimizasyonu
Devre arıza giderimi (Omics)

Aday seçimi



Suş karakterizasyonu
- Organ-çip testleri
- Kantitatif in silico modelleme
- In vivo hastalık modelleri
Üretilebilirlik değerlendirmesi

Aday ön seçimi



Süreç ölçek büyütme
Analiz geliştirme
- Potens ve canlılık
- In vivo biyobelirteçler
IND'ye yönelik çalışmalar
- In vivo toksikoloji



**Mühendislik ürünü
bakteriyel terapötik aday**



Yinelemeli optimizasyon



Süreç geliştirme
Yolak yeniden düzenleme
Oksitrofi entegrasyonu
Kantitatif biyobelirteçlerin geliştirilmesi

Table 1. Representative list of engineered bacterial therapeutic candidates tested in clinical trials

Disease	Engineered microbe	Name	Company	Phase of development	Clinical trial identifier/Refs	Outcome	Current status
Phenylketonuria	<i>Escherichia coli</i> Nissle expressing Phe-metabolizing enzymes	SYNB1934	Synlogic	Phase 2	NCT04534842	High response rate (~60%) and reduced levels of phenylalanine accumulation (blood plasma) for patients who responded to the treatment	Phase 3 -(NCT05764239) Terminated as primary endpoints for efficacy were not met
Homocystinuria	<i>E. coli</i> Nissle expressing methionine metabolizing enzymes	SYNB1353	Synlogic	Phase 1	NCT05462132	Strain was safely tolerated, reduced the methionine levels (blood plasma) by 26% post-consumption of a methionine-based diet compared with the placebo	Completed
Hyperammonemia	<i>E. coli</i> Nissle expressing ammonia metabolizing enzymes	SYNB1020	Synlogic	Phase-1b/2a	NCT03447730	Safely tolerated, increased urinary nitrate in liver cirrhosis patients; however, no significant reduction of serum ammonia levels compared with placebo	Terminated as efficacy criteria were not met
Enteric hyperoxaluria	<i>Bacteroides</i> expressing oxalate metabolizing enzymes	NOV-001	Novome Biotechnologies	Phase 1/2a	NCT04909723	Strain was safely tolerated; however, no significant difference observed in urinary oxalate levels compared with placebo	Terminated as efficacy criteria were not met
Cancer	<i>E. coli</i> Nissle to activate the STING pathway to activate antitumor immune response	SYNB1891	Synlogic	Phase 1	NCT04167137	Strain was safely tolerated, no adverse side-effects or off-target colonization, significant increase in immune cell expression in tumor microenvironment	Terminated
Inflammatory bowel disease	<i>Lactococcus lactis</i> secreting human IL-10	AG011	Precigen Actobio	Phase 1	[63]	Strain was safely tolerated, clinical benefit in 80% of patients, with 50% undergoing complete remission	Phase 2a - (NCT00729872) Completed
Diabetic foot ulcer	<i>L. lactis</i> secreting human FGF-2, IL-4, and CSF-1	AUP1602-C	Aurealis Therapeutics	Phase 1/2a	NCT04281992	Strain was safely tolerated, 83% patients achieved complete wound healing, no ulcer recurrence after 12-month follow-up period	Phase 2 ongoing and recruiting (NCT06111183)
Wound healing	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> secreting the chemokine CXCL12	ILP100	ILYA Pharma	Phase 1	EudraCT 2019-000680-24	Strain was safely tolerated, shortened wound healing time by 10 days at highest dose	Phase 2 ongoing and recruiting (NCT05608187) and EudraCT Number-2021-000563-69

Antimikrobiyal Amaçlı Tasarlanmış Canlı Biyoterapötikler



CRISPR-temelli antimikrobiyaller
Direnç genlerini veya hedef bakterileri seçici olarak baskılar



Mühendislik ürünü bakteriyofajlar
Bakterilere özgü, yeniden tasarlanabilir faj sistemleri



Tasarım probiyotikler
Algılama, yanıt verme ve lokal tedavi sunan canlı sistemler



Sentetik biyoloji destekli AMP platformları
Yeni antimikrobiyal peptidlerin tasarımı ve optimizasyonu

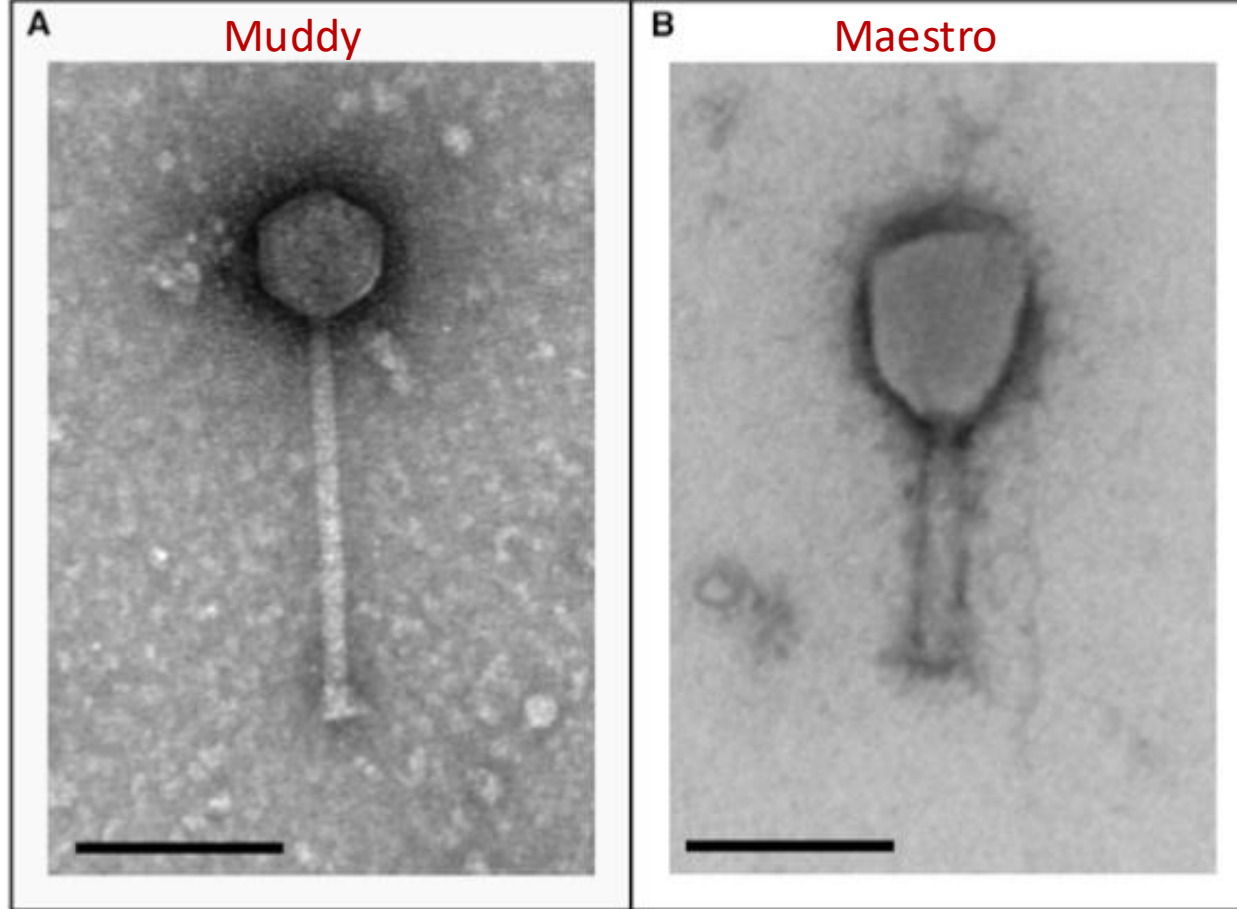
Bakteriyofajlar

Félix d'Hérelle



- Çocuklarda bakteriyel dizanteri tedavisinde faj preparatlarını başarıyla kullandı, 1919.
- İlk faj terapisi programları
 - Gürcistan'da ve Polonya'da açıldı
- 1940'ların başında penisilininin piyasaya çıkışı ile, faj terapisi Batı'da gözden düştü
- ABD, Belçika, Fransa ve İsveç'te faj terapisi programları mevcut

Bakteriyofajlar



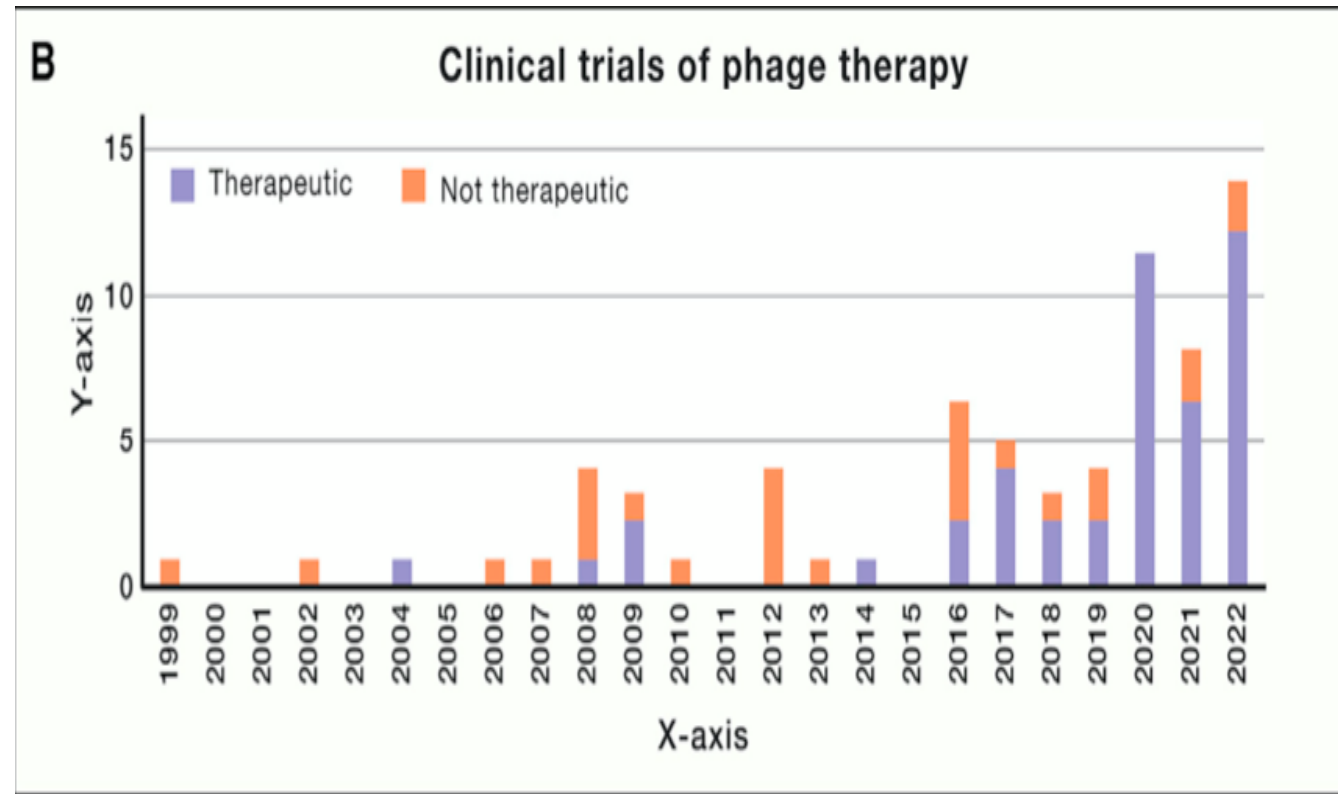
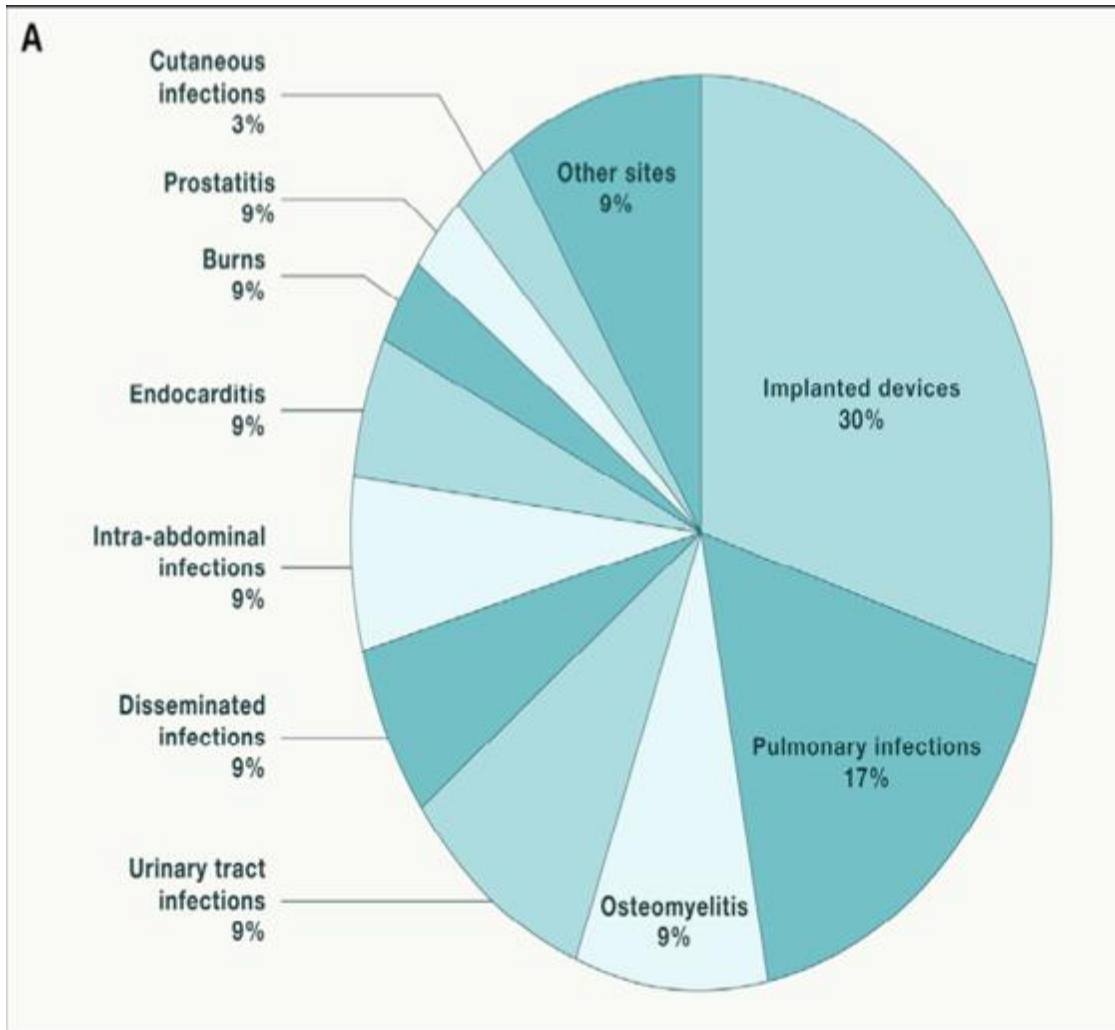
- Bakterilerin doğal yırtıcıları
 - Bakterilerin zorunlu hücre içi parazitleri
 - Doğanın bakterilere karşı savunma mekanizması
- Gezegendeki en eski ve en bol organizmalar
 - Biyosferde tahminen 10^{31} bakteriyofaj partikülü var
- Çeşitli mikrobiyomların koruyucuları
- Fajlar virüslerdir ve tüm ortak viral özelliklere sahiptirler:
 - Konakları dışında çoğalmazlar
 - Çoğalmaları için konaktan yararlanırlar
 - Konak hücresi özgüllüğü sergiler

Salmond GPC. Nat Rev Microbiol 2015; 13; 777-786.

Servick K. Science 2016; 352: 1506-1506

Lin DM. World J Gastrointest Pharm Ther 2017; 8: 162-173.

Strathdee SA. Cell 2023; 186: 17-31





Bakteriyofaj Tedavisinin Avantajları ve Zorlukları

Avantajlar

Yüksek özgüllük: Belirli bakterileri seçici olarak hedef alır, normal florayı korur.

Enfeksiyon bölgesinde çoğalma: Lokalize ve dinamik etki sağlar.

Antibiyotik etkisini güçlendirme: Biyofilm oluşumuna karşı mücadeleyi destekler.

Farklı etki mekanizması: Antibiyotiklerden farklı çalıştığı için dirençli bakterilere karşı etkili olabilir.

Zorluklar

Doğal özgüllük sınırlayıcı olabilir: Birden fazla bakteri türünün neden olduğu enfeksiyonlarda etkinlik azalabilir.

Faj direnci gelişimi: Antibiyotik direncine göre daha yavaş olsa da önemini koruyan bir sorundur.

Uygun faj seçimi gereklidir: Tedavi başarısı hedef bakterinin doğru tanımlanmasına bağlıdır.



Bakteriyofajlar, dirençli bakterilere karşı umut verici bir seçenek sunarken, klinik kullanım için özgüllük ve direnç gelişimi dikkatle yönetilmelidir.





Engineering bacteriophages for targeted superbug eradication

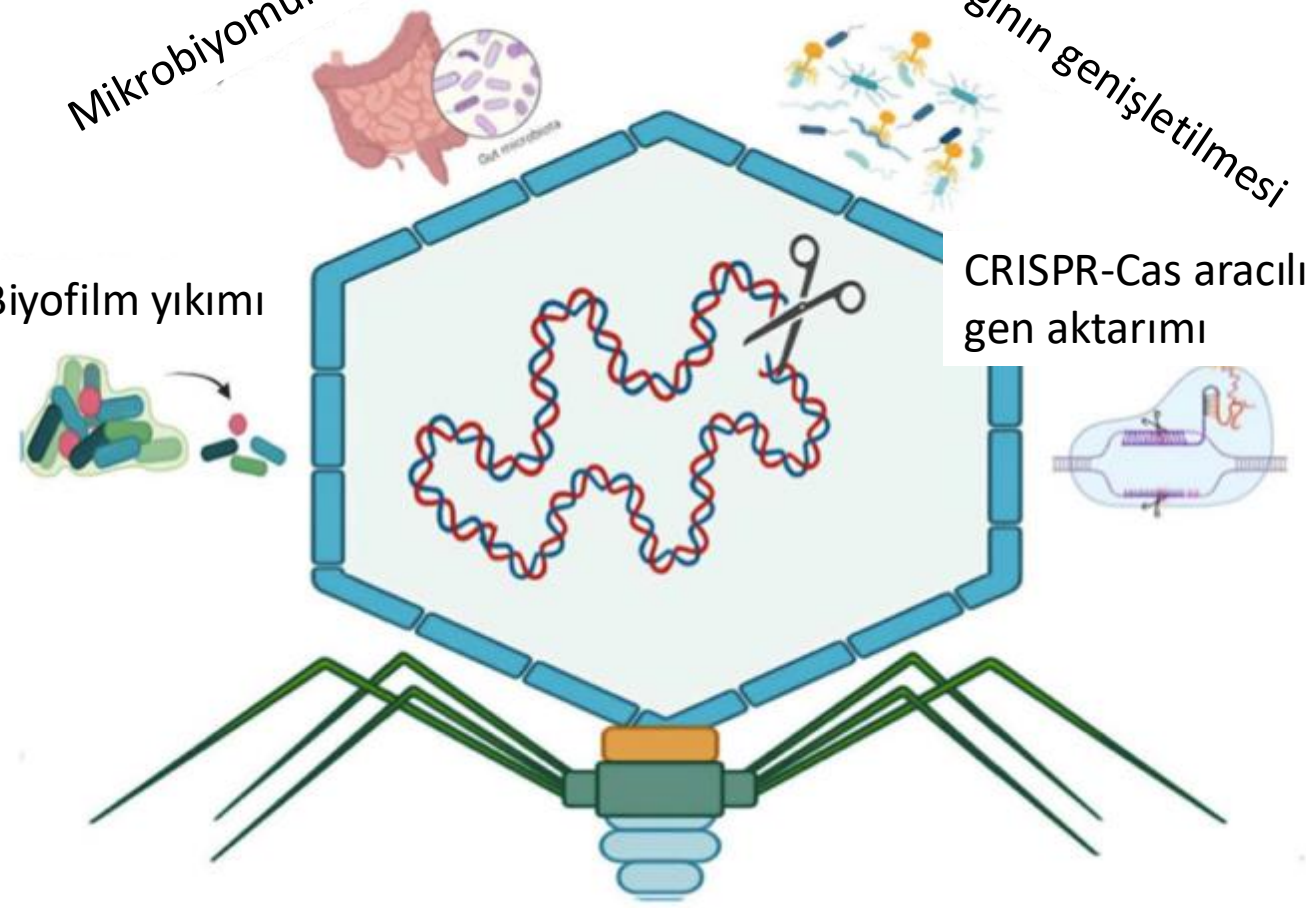
Al Ghaznavi^{1,2} · Hosseini^{1,2} · Abdolmajid Ghasemian³ · Mohammad Mahdi Mokhtari Tabar⁴ ·

Mikrobiyomun düzenlenmesi

Konak aralığının genişletilmesi

Biyofilm yıkımı

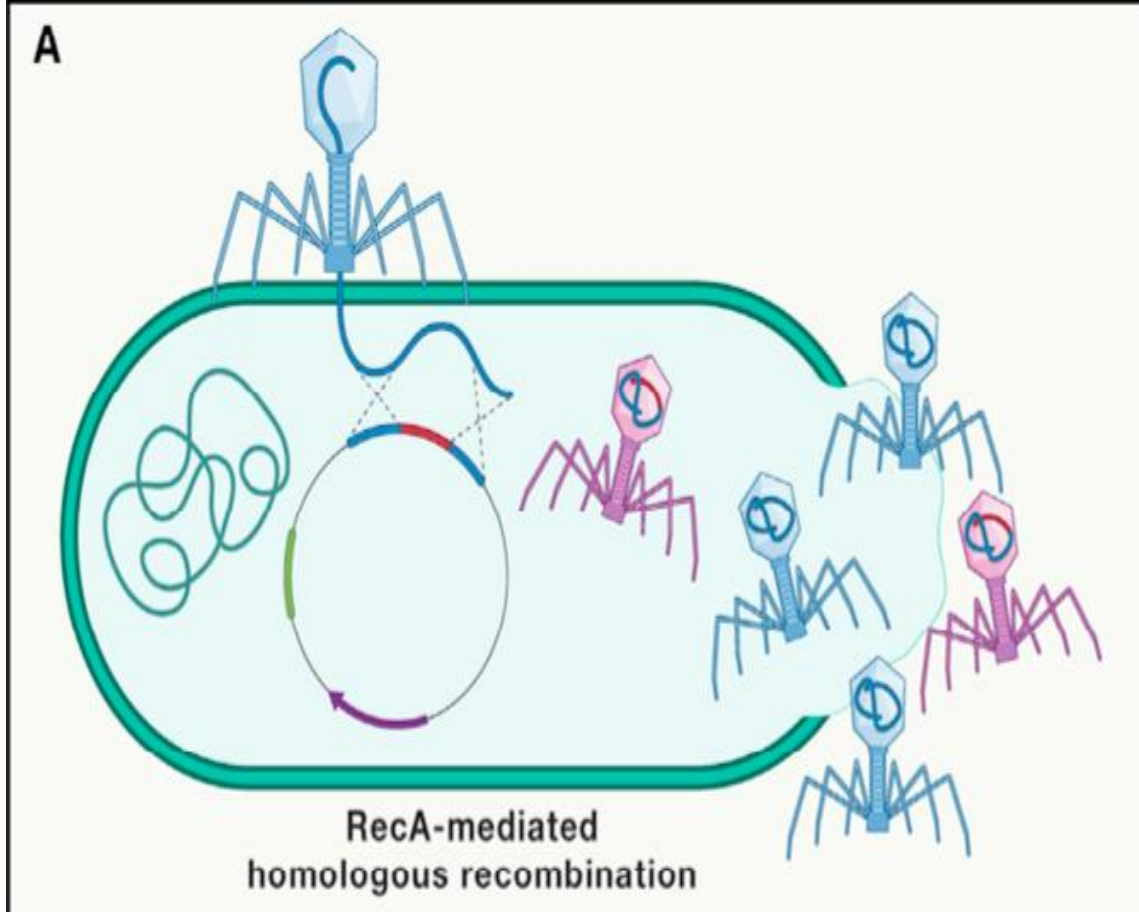
CRISPR-Cas aracılı gen aktarımı



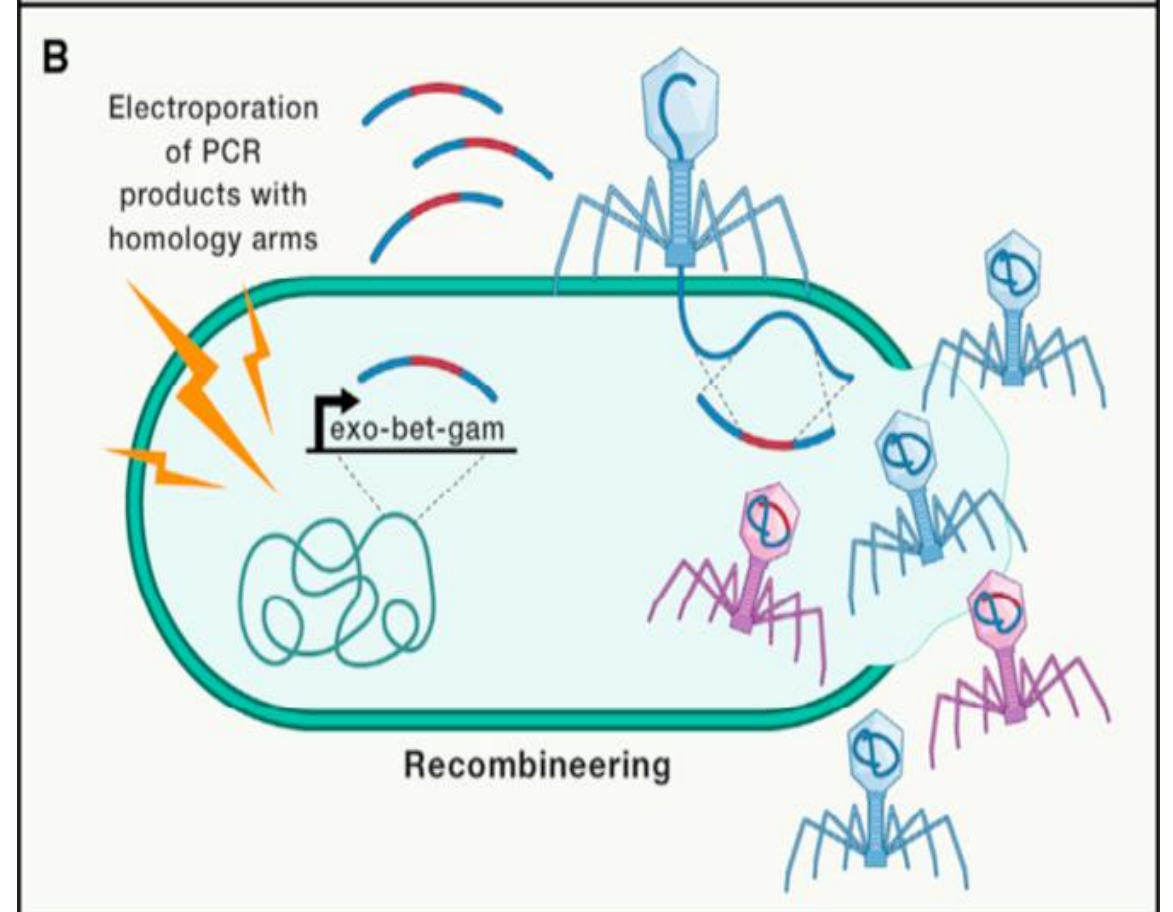
Bakteriyofajlar

- Mikrobiyal toplulukları yeniden şekillendirir
- Direnç mekanizmalarını hedefler
- Genetik düzeyde hassas müdahaleler yapabilir

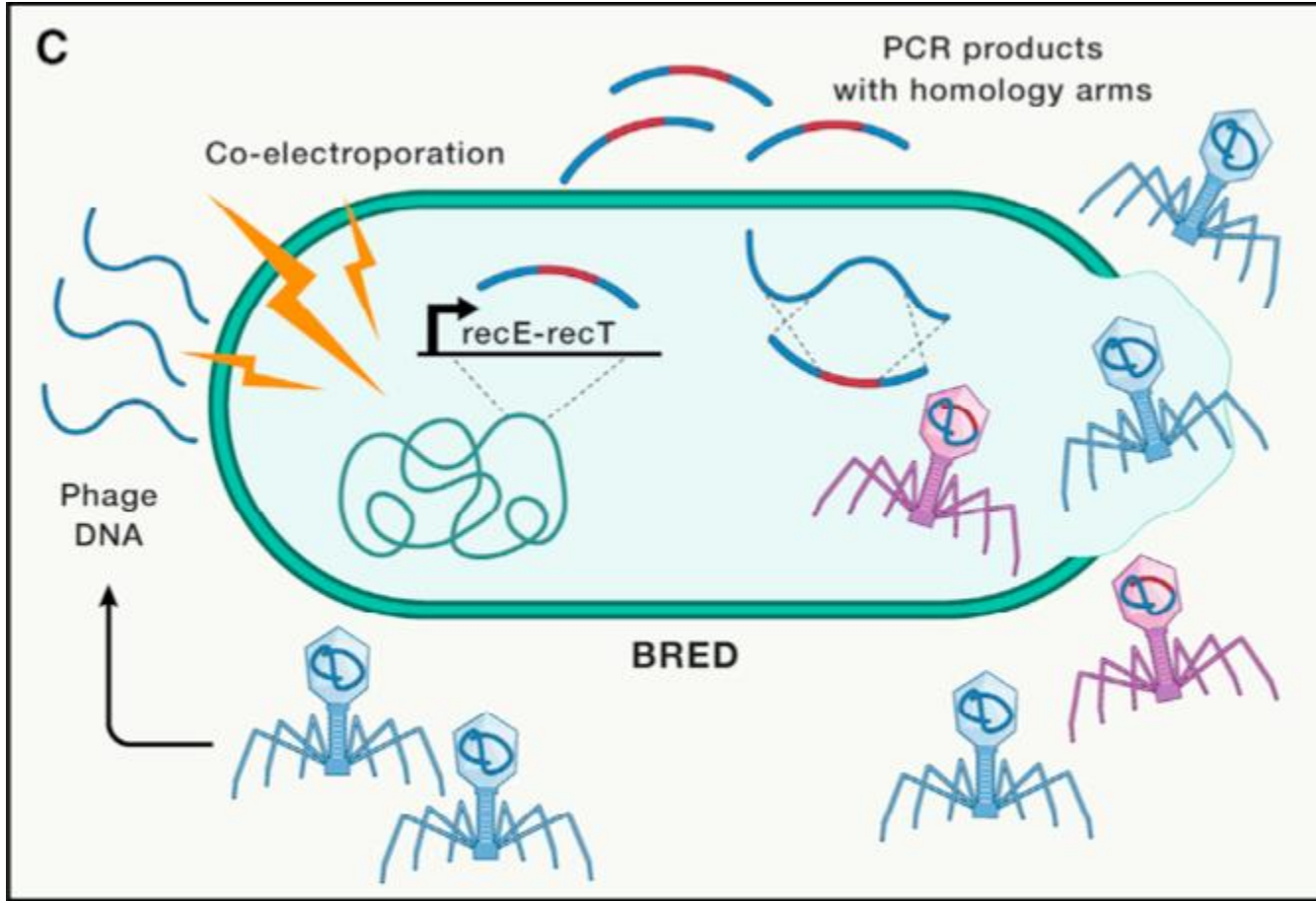
Faj Mühendisliğinde Kullanılan Yöntemler



Rec-A aracılı homolog rekombinasyon yöntemi

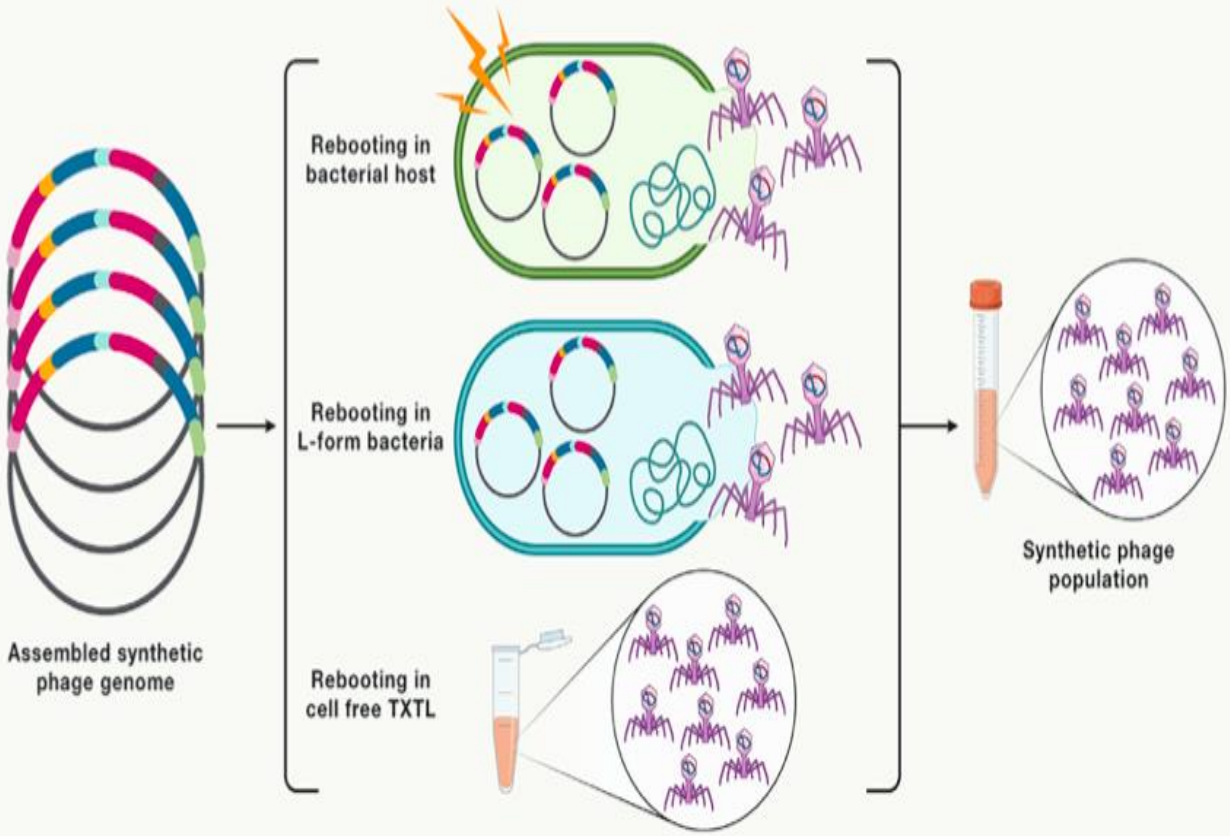
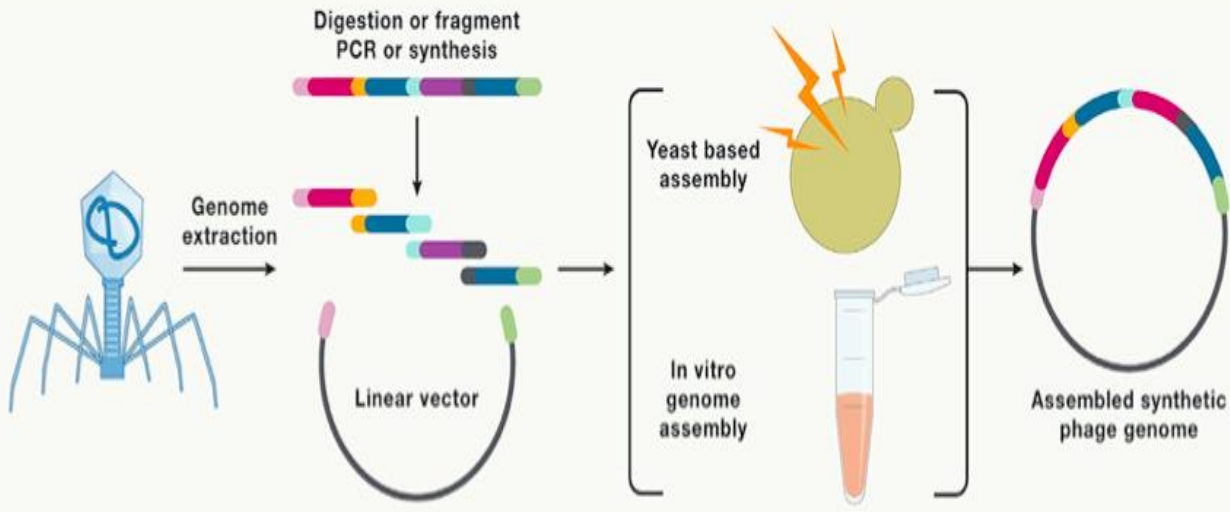


In vivo recombineering yöntemi



- Amaç
 - Hedefli gen silme, gen ekleme
 - Nokta mutasyonu oluşturma
 - Belirli bölgeleri değiştirme

“Bacteriophage Recombineering of Electroporated DNA” (BRED)



Sentetik faj genomlarının oluşturulması

Table 2 Some engineered bacteriophages, modifications, targets, and outcomes

Engineered bacteriophages	Bacterial strain	The modifying and manipulating methods	Results	Refs
Y2 Y2::dpoL1-C Y2::luxAB	<i>Erwinia amylovora</i>	Introduction of depolymerase gene (dpoll1-C) or a bacterial luxAB fusion via homologous recombination into the genome of Y2	Improved effectiveness in eliminating and precise identification of <i>E. amylovora</i> cells	[60]
λ λ gt11	<i>Escherichia coli</i>	Targeted for particular cycle categories, the deletion known as nin5 has been engineered to facilitate the reliable integration of foreign DNA up to 5 kb in length	Incorporation of the rpsL and gyrA genes, which impart sensitivity to antibiotics, through the lysogenization process, targeting both streptomycin and nalidixic acid	[63]
Mycobacteriophage	<i>Mycobacteria</i>	Bacteriophage recombineering of electroporated DNA (BRED) to delete essential genes	Isolation of mutants for studying gene function and complementation	[64]
P1vir	<i>Escherichia coli</i>	P1vir contains a single IS1, demonstrating that it can transpose active mobile element IS1 removal using BRED, a coliphage frequently used in genome engineering procedures	Generation of IS-free P1vir phage for efficient generalized transduction	[65]
Muddy BPs33 Δ HTHHRM0 ZoeJ Δ 45 SNIPR001	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	BRED and point mutation	Treatment of drug-resistant <i>Mycobacterium</i> abscesses in a patient	[51]
M13mp18 ϕ lexA3	<i>Escherichia coli</i>	Through tail fiber modification, a Tsx-binding adhesin from phage α 17 was incorporated into phage α 15.2, amalgamating the affinities of both into a single phage, alongside the integration of a type I-E CRISPR-Cas system	Focusing on bacteria within biofilms and diminishing the rise of strains tolerant to phages, this approach is under clinical trial to specifically target and eliminate <i>E. coli</i>	[66]
M13mp18 ϕ lexA3	<i>Escherichia coli</i>	Overexpression of lexA3 gene under synthetic promoter	Suppression of antibiotic resistance response and increased bacterial killing	[67]
Φ Ef11 Φ Ef11/ Φ FL1C(Δ 36) ^{PnisA}	<i>Enterococcus faecalis</i>	A genetically engineered plasmid was introduced through electroporation into a capable <i>E. faecalis</i> strain that naturally contains the recombinant prophage Φ Ef11(Δ 61–1, Φ FL1C40-44)	Disruption of biofilms in vancomycin-sensitive (JH2-2) and -resistant (V583) strains	[68]
ϕ X174 ϕ X174.1f	<i>Escherichia coli</i>	Synthesis and assembly of modified phage genome	The method enables the synthesis, assembly, and recovery of phage genomes through yeast	[69]

Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study

Table 1 | General overview of bacteriophage therapy protocols according to the main infection types

Infection type	Application route	Bacteriophage carrier	Volume (ml)	Concentration (p.f.u.sml ⁻¹)	Dose	Duration
Lower respiratory tract infections	Nebulization	NaCl 0.9%	2-4	10 ⁷ -10 ⁸	q6h	5 days-6 weeks
Bone and orthopaedic prostheses infections	Intralesional	NaCl 0.9%	2-70	10 ⁷ -10 ⁸	q24h	5 days-3 weeks
Skin and soft tissue infections	Topical	NaCl 0.9% or Flaminal Hydro	In excess	10 ⁷ -10 ⁹	q24h	5 days-3 weeks
Upper respiratory tract infections	Nasal spray	NaCl 0.9%	1-15	10 ⁷	q8h	1-3 weeks
Bloodstream infections or other infection types ^a	Intravenous	NaCl 0.9%	50-100	10 ⁶ -10 ⁷	q24h	5-10 days

^aWhen the treating physician considered it was necessary to apply bacteriophages systemically. p.f.u.s, plaque forming units; q, every.

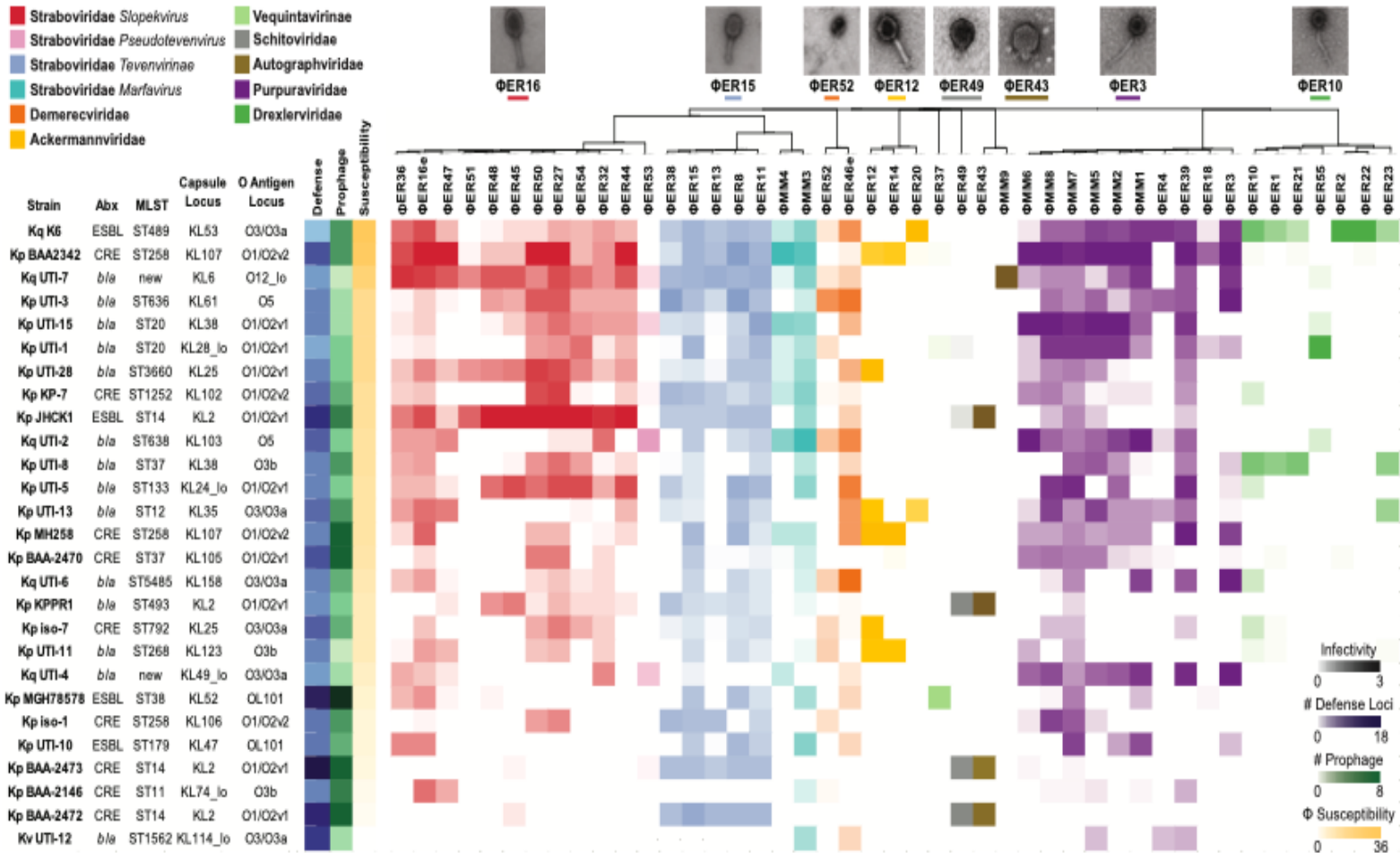
- 12 ülke, 35 hastane, 100 ardışık olgu
- Çok merkezli retrospektif analiz
- Kişiselleştirilmiş faj tedavisi
 - Klinik iyileşme %77,2,
 - Mikrobiyolojik eradikasyon %61,3

Article

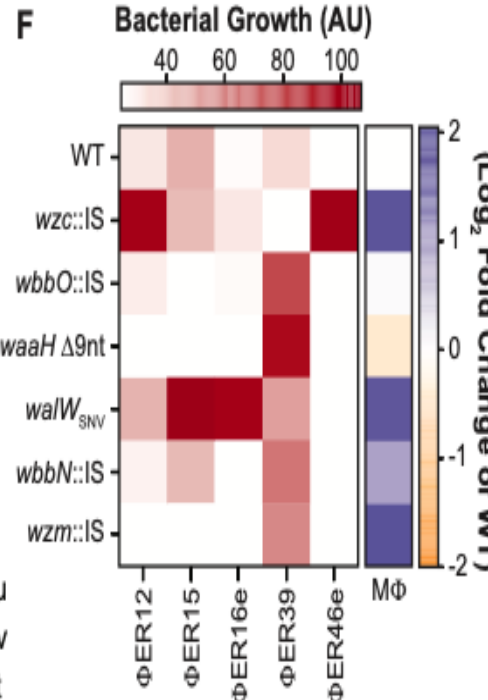
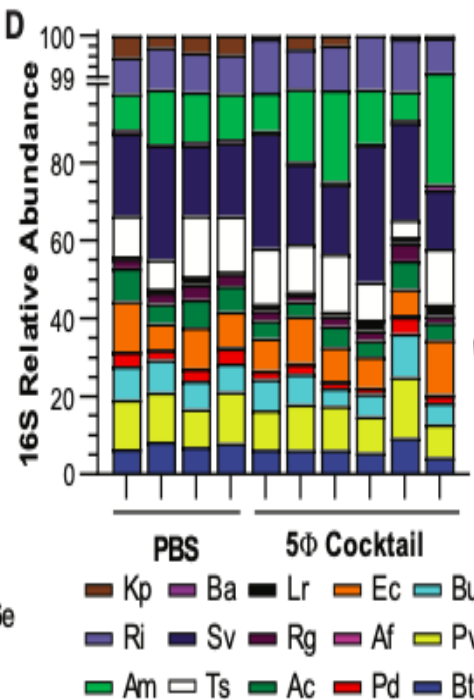
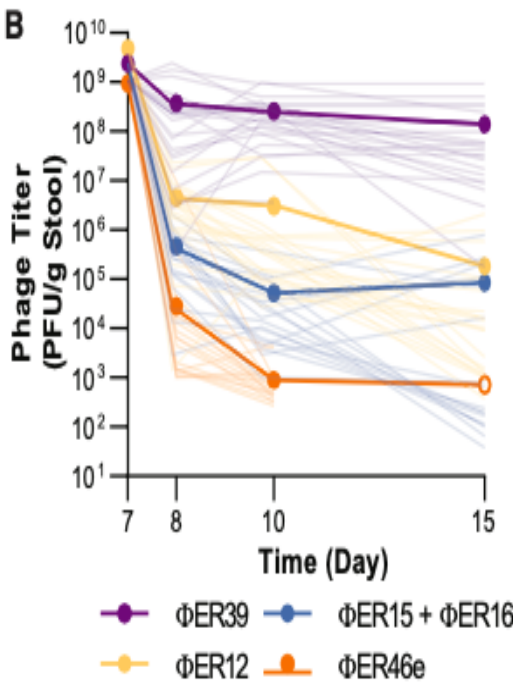
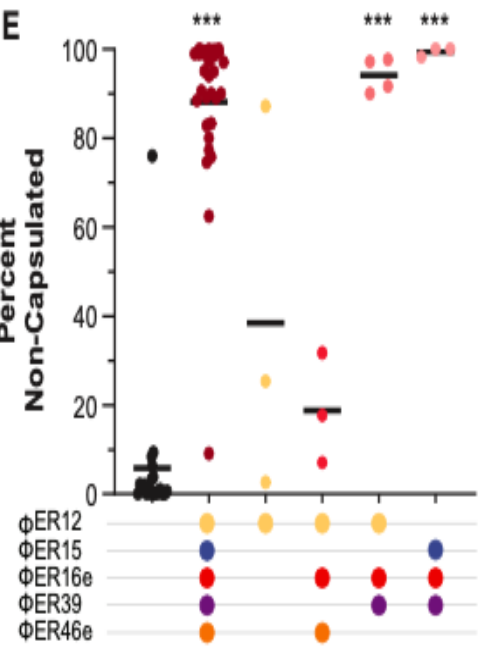
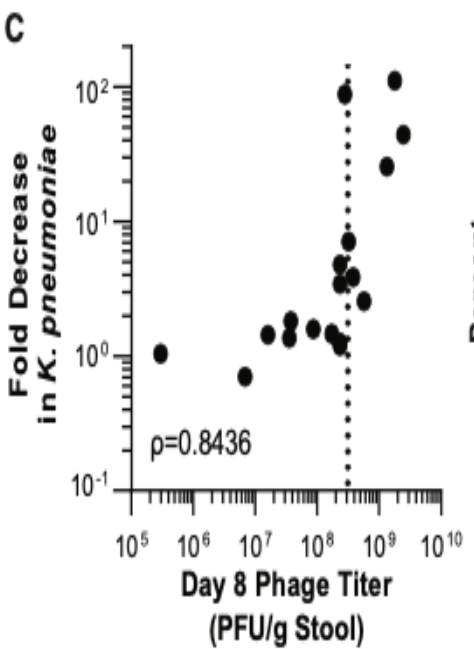
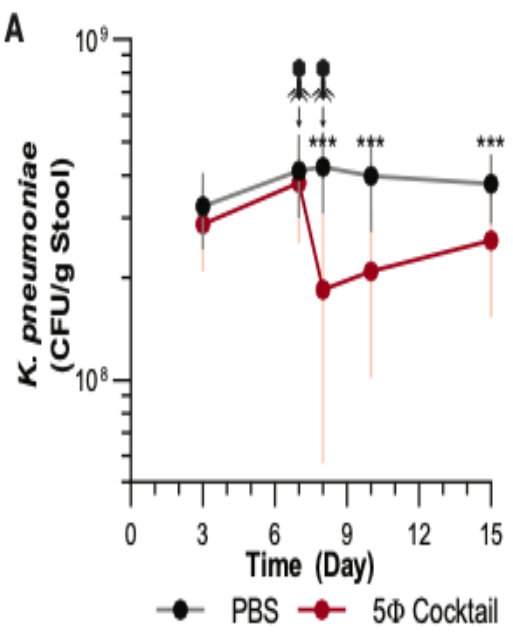
Rapid design of bacteriophage cocktails to suppress the burden and virulence of gut-resident carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Ella Rotman,^{1,2} Sandra McClure,^{1,2,3} Joshua Glazier,^{1,2,5} Jay Fuerte-Stone,^{1,2,4} Jonathan Foldi,¹ Ali Erani,¹ Rory McGann,⁵

- Straboviridae Slopekivirus
- Straboviridae Pseudotelevirinae
- Straboviridae Televirinae
- Straboviridae Marfavirus
- Demerecviridae
- Ackermannviridae
- Vequintavirinae
- Schitoviridae
- Autographviridae
- Purpuraviridae
- Drexelviridae



- Çoklu ilaca dirençli *Klebsiella pneumoniae*'yi tedavisi;
 - Bakteriyofaj kokteyllerinin kişiye/olguya özel tasarımı
 - “**Klebsiella PhageBank**”



- Faj Kokteylinin fare GIS'de Klebsiella popülasyonunu baskılaması ve değiştirmesi
 - Doğrudan antimikrobiyal etki
 - Faj dinamikleri
 - Doz bağımlılığı
 - Mikrobiyom güvenlięi
 - Direnç seęilimi
 - Konakçı bağışıklık sistemiyle sinerjistik etki

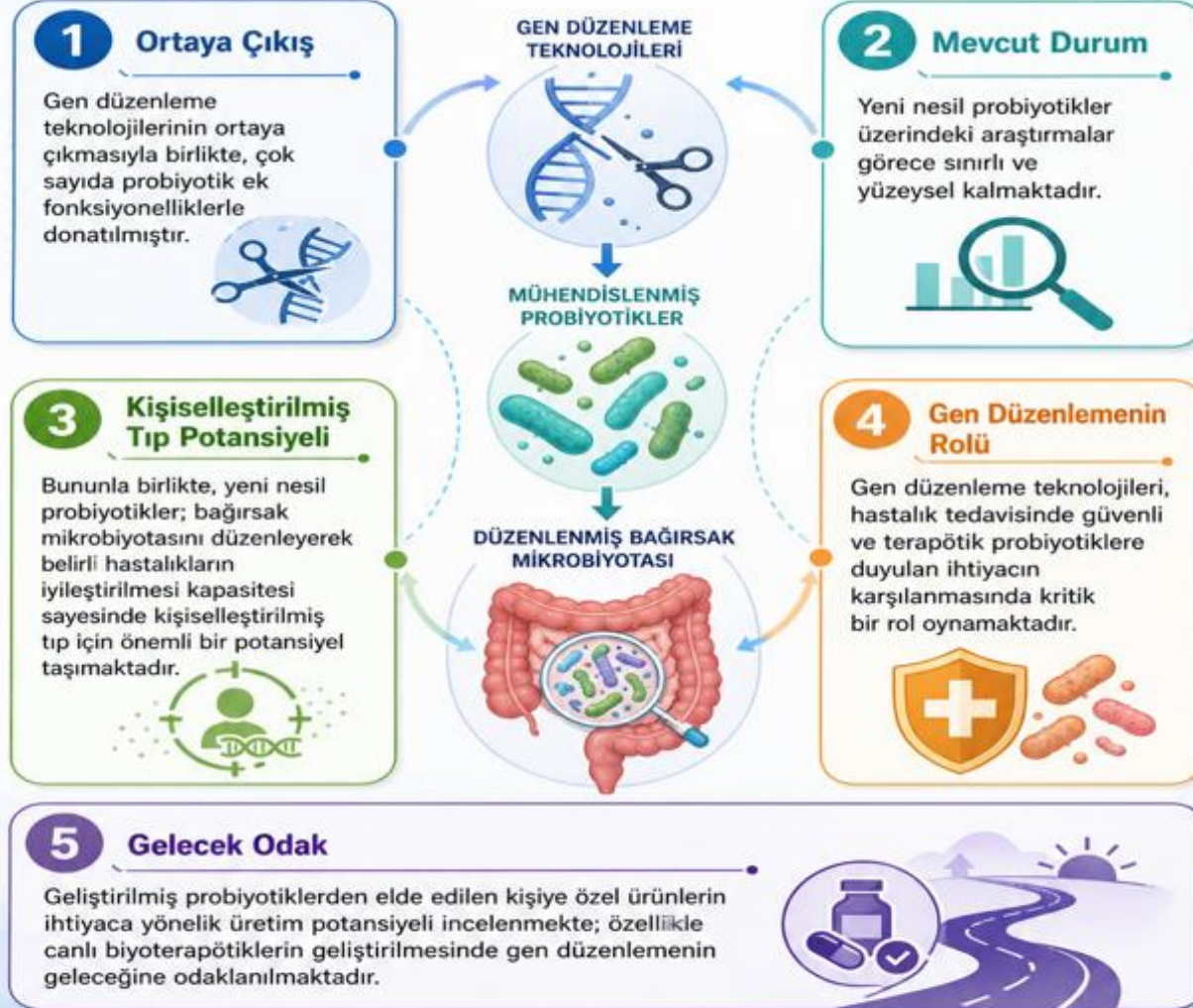
Tablo 1. Farklı gen düzenleme teknolojilerinin karşılaştırılması

Teknolojiler	Uygulama senaryoları	Avantajlar	Dezavantajlar
İntihar plazmitleri ¹⁵⁻¹⁷	Genlerin silinmesi, eklenmesi ve değiştirilmesi	İz bırakmayan düzenleme ve geniş bir konak aralığında uygulanabilirlik	Kararsızlık, yüksek yanlış pozitif oranları ve karmaşık uygulama
Cre/loxP sistemi ¹⁸⁻²⁰	Genlerin silinmesi, ters çevrilmesi ve yer değiştirmesi	Etkili; uzaysal ve zamansal özgüllük; kofaktör gerektirmez; büyük gen parçalarının düzenlenmesi ve çoklu rekombinasyon için uygundur	İz bırakması ve bölge seçimiyle sınırlı olması
λ-Red ve RecE/T sistemleri ²¹⁻²³	Genlerin silinmesi ve eklenmesi, nokta mutasyonları ve DNA kırıklarının onarılması	İz bırakmayan düzenleme, yüksek verimlilik ve güçlü programlanabilirlik	Homolog parçalara bağımlıdır ve büyük gen parçalarının manipülasyonu için uygun değildir
Transpozonlar ²⁴⁻²⁶	Genlerin inaktivasyonu ve eklenmesi, mutant kütüphanelerinin oluşturulması	Etkili ve esnek	Kısıtlı eklenme bölgeleri ve bitişik genomun işlevselliğini bozma potansiyeli
Grup II intronlar ²⁷⁻²⁹	Genlerin silinmesi ve eklenmesi	Etkili	Hedef dışı entegrasyon olasılığı, karmaşık uygulama ve büyük gen parçalarının silinmesi veya eklenmesinde zorluk
CRISPR-Cas sistemleri ³⁰⁻³²	Genlerin silinmesi, eklenmesi ve nokta mutasyonları	Basit, kullanışlı; büyük parça düzenleme ve çoklu gen düzenleme için uygundur	Hedef dışı etkiler

Kısaltmalar: Cre: siklizasyon rekombinasyon enzimi.

Gen Düzenleme ve Yeni Nesil Probiyotikler

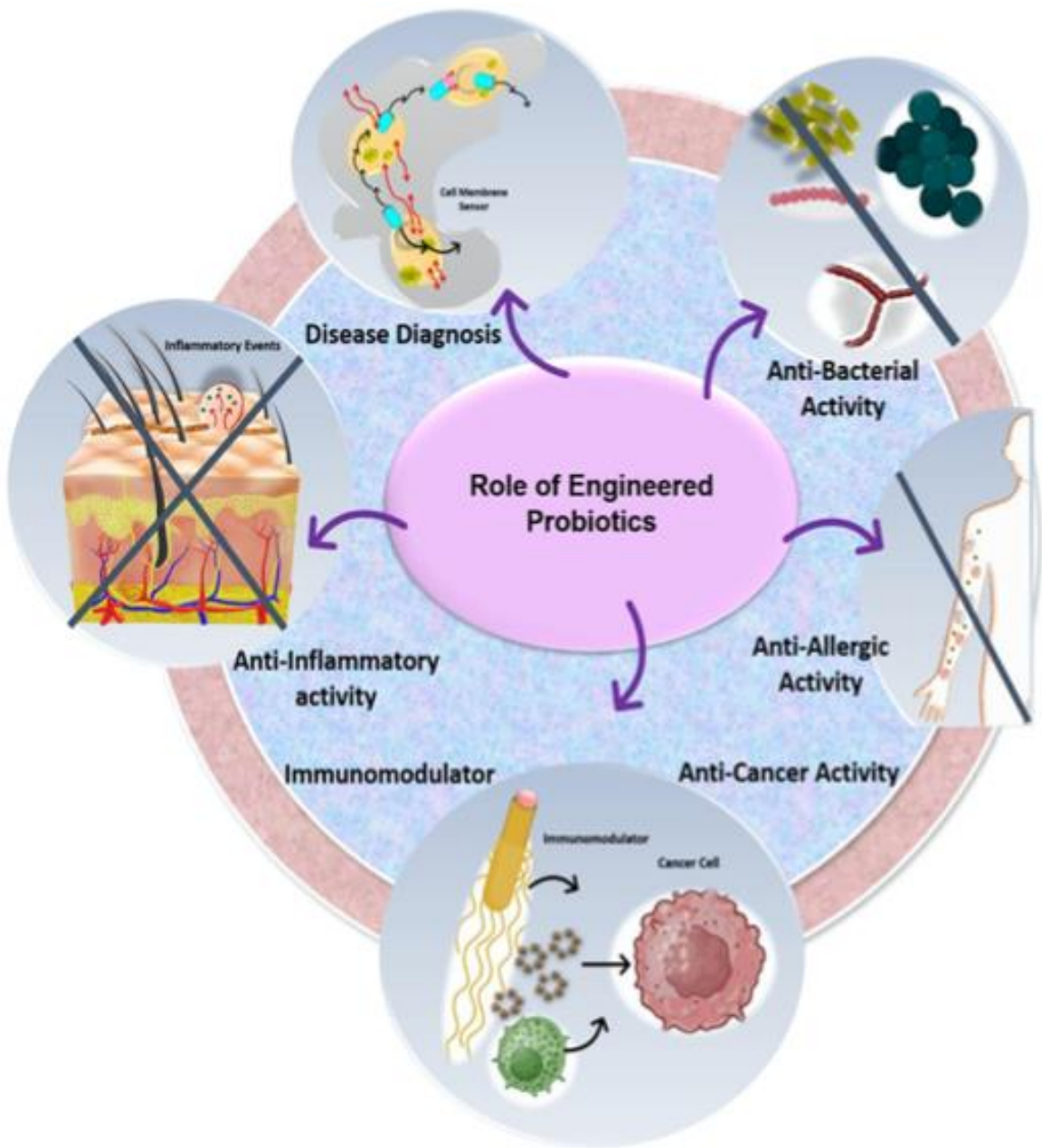
Kişiselleştirilmiş tıp ve canlı biyoterapötikler için gelecek perspektifi



Ana Mesaj: Gen düzenleme, güvenli ve hedefe yönelik yeni nesil probiyotiklerin geliştirilmesinde temel bir araçtır.

Engineered Probiotics: The Next-Generation Therapeutics to Combat Antibiotic-Resistant Bacterial Infections

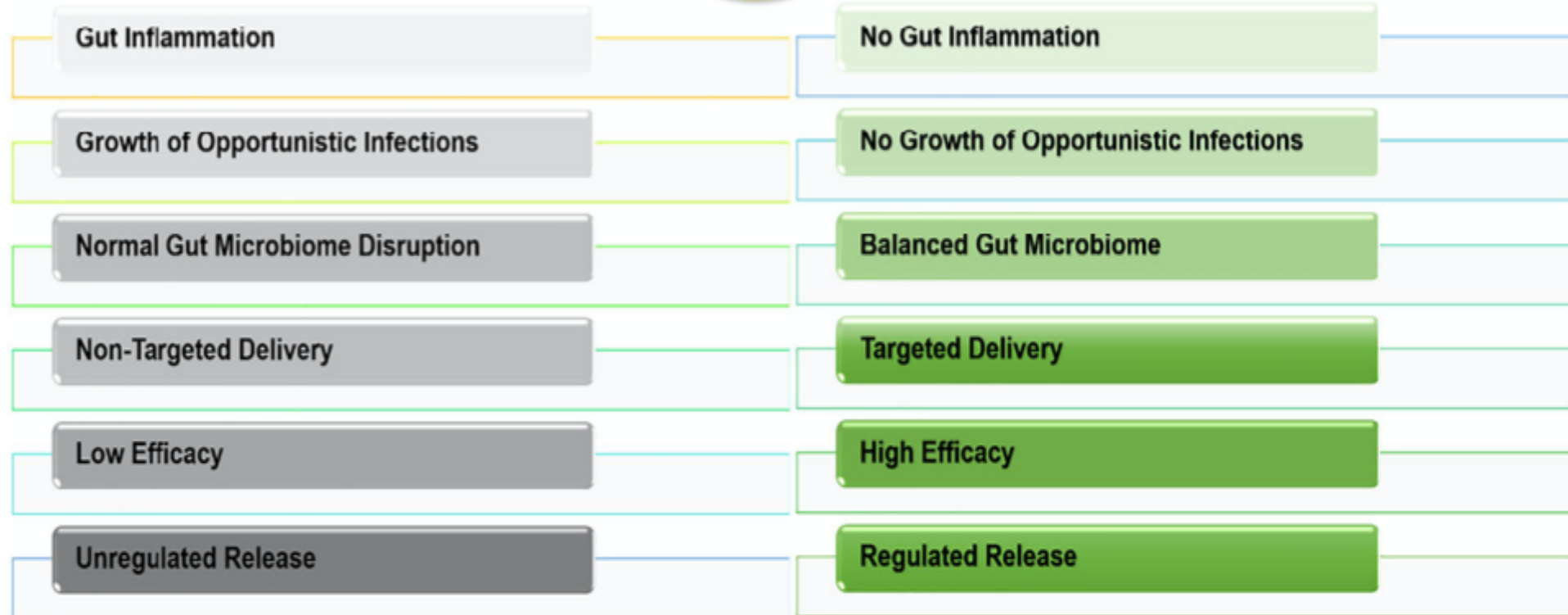
Indu Singh^{1,2} | Raz Abdulqadir³ | Indira Kumari Verma⁴ | Yashika Awasthi⁵ | Arun Ratn⁶ | Juhi Sharma⁷ |



Conventional Probiotics



Engineered Probiotics



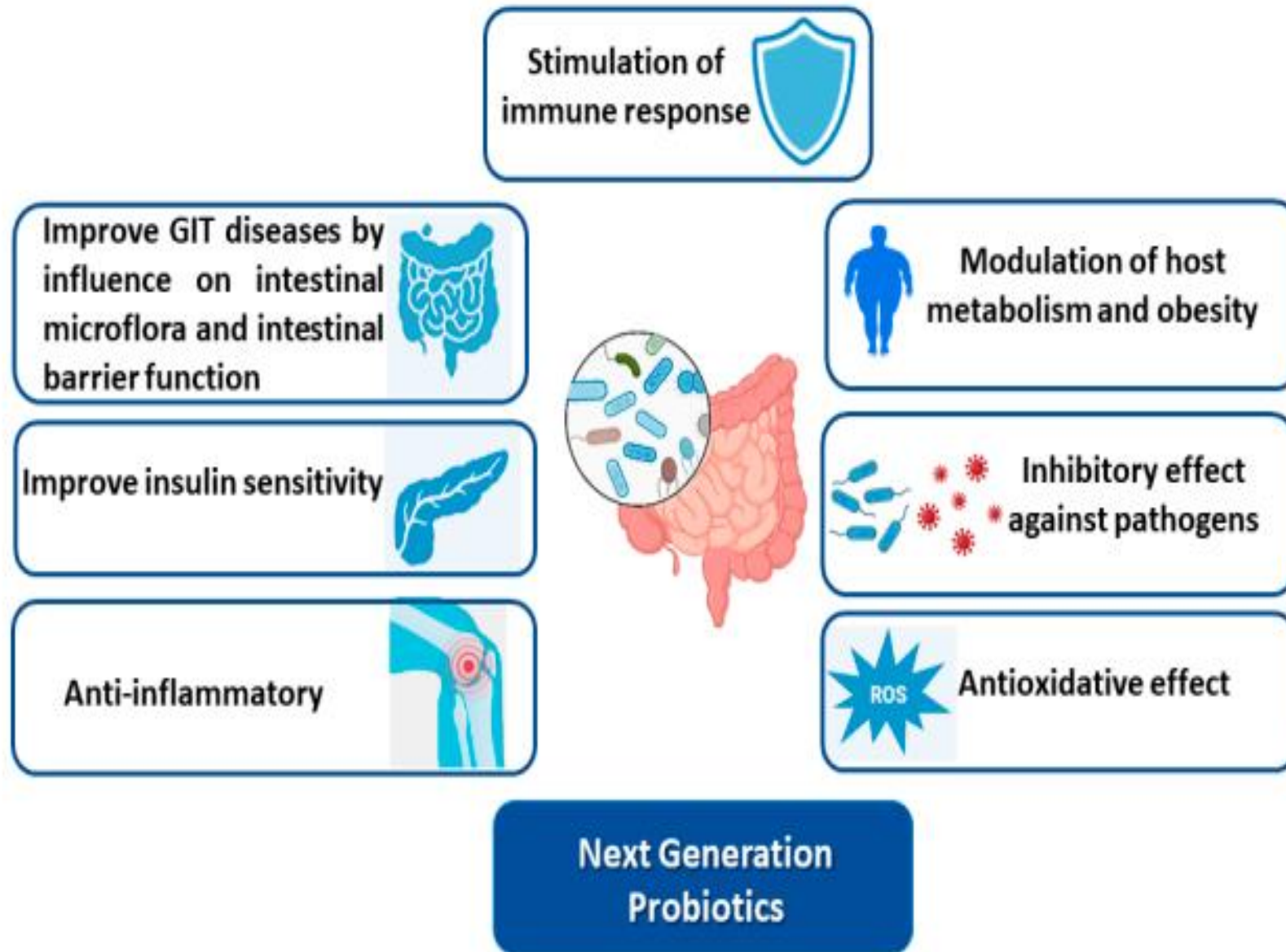
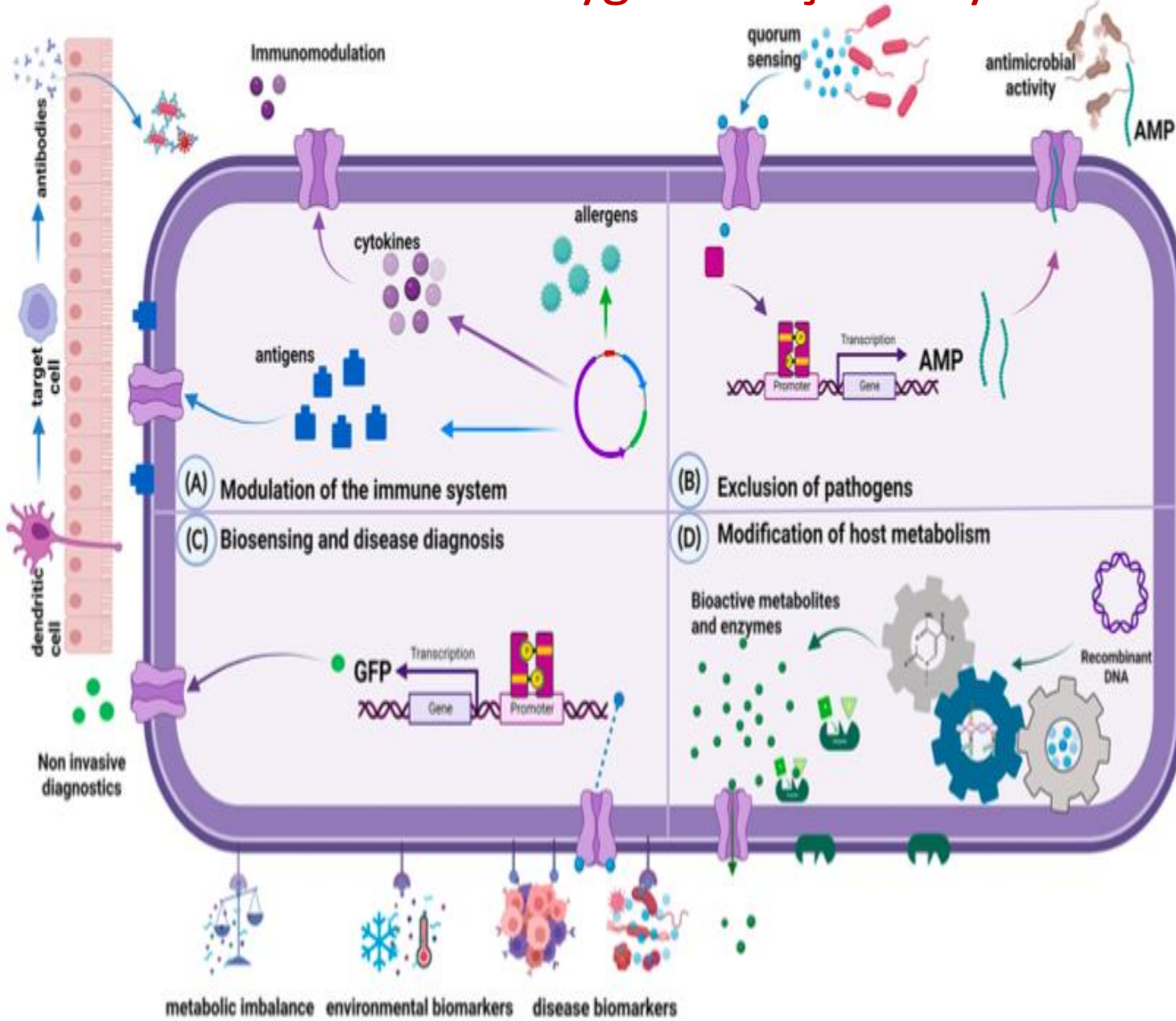


Figure 3. Health benefits of next-generation probiotics.

Mühendislik Uygulanmış Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları



- Bağışıklık sisteminin modülasyonu
- Patojenlerin dışlanması
- Biyogölgeleme ve hastalık teşhisi
- Biyoaktif metabolitler ve enzimlerin üretimi yoluyla konak metabolizmasının modifikasyonu

Table 1 Examples of engineered probiotics and their expression details

Application	Bacterial chassis	Peptide	Wild-type/Gene source	Expression details	Purpose	Reference
Antibacterial or Antiviral Activity	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> (formerly <i>Lactobacillus plantarum</i>)	Spike protein Receptor-binding domain (RBD)	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	Inducible pSIP411 vector	SARS-CoV-2 vaccine	[17]
	<i>L. plantarum</i>	SARS-CoV-2 spike protein(S)	SARS-CoV-2	Expression plasmid pLP-tS	SARS-CoV-2 vaccine	[18]
	<i>Lactococcus lactis</i>	Reuterin	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> (formerly <i>Lactobacillus reuteri</i>)	RecT expression vectors; pJP005 and pJP042	Antimicrobial activity	[19]
	<i>Lacticaseibacillus casei</i> (formerly <i>Lactobacillus casei</i>)	Listeria adhesion protein (LAP)	<i>Listeria innocua</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Expression vector -pLP401T containing the <i>pAmy</i> promoter	Mitigation of lethal <i>L. monocytogenes</i> infection	[20]
	<i>L. casei</i> ATCC344	Internalins A and B (inIAB)	<i>L. monocytogenes</i>	Expression vector-pLP401-T	Prevention of <i>L. monocytogenes</i> infection	[5]
	<i>Lacticaseibacillus paracasei</i> (formerly <i>Lactobacillus paracasei</i>)	Heavy-chain antibodies (VHHs)	llama	<i>Lactobacillus</i> expression vector pLP501	Protection against Rotavirus-induced diarrhoea	[21]
	<i>Lc. lactis</i>	Alyteserin, CRAMP1 and Laterosporulin	Synthesised by various bacteria	PTKR vector, <i>P1</i> promoter, <i>usp45</i> gene	Selective inhibition of <i>Helicobacter pylori</i>	[22]
	<i>Lactobacillus</i> spp	Highly pathogenic avian influenza (HPAI) virus protein hemagglutinin 1 (HA1)	HPAI virus	<i>E. coli</i> - <i>Lactobacillus</i> shuttle vector pLEM415, lactate dehydrogenase (LDH) promoter, <i>ldhL</i> promoter	Avian influenza virus vaccine	[23]
	<i>Lactobacillus gasseri</i> NM713	Streptococcal M6 protein (CRR6)	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Expression plasmid-pSLP111.1 based on the xylose operon promoter	Oral vaccine against <i>Streptococcus pyogenes</i>	[24]
	<i>Lactobacillus jensenii</i>	HIV-1 entry inhibitor cyanovirin-N	Cyanobacterium, <i>Nostoc ellipsosporum</i>	Expression cassette containing an <i>L. jensenii</i> promoter for the ribosomal protein subunit (PrpsU)	Antiviral activity	[25]
	<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> (formerly <i>Lactobacillus rhamnosus</i>)	Anti-lectin griffithsin	Red algae <i>Griffithsia</i> sp.	NICE system, under PrnA control	Targets the HIV virus	[26]
	<i>Lc. lactis</i>	Glutamate-rich protein (GLURP)-Merozoite surface protein 3 (MSP3)	<i>Plasmodium falciparum</i>	P170 expression system	Malarial vaccine	[27]

Recent advances in genetic tools for engineering probiotic lactic acid bacteria

Kanganwiro Mugwanda^{1,2}, Saltiel Hamese^{1,3}, Winschau F. Van Zyl^{1,2}, Earl Prinsloo³, Morne Du Plessis⁴,

Sonuç-1

Avantajlar

- Sentetik biyoloji tabanlı antimikrobiyal stratejilerin en büyük avantajı seçiciliktir.
 - Hedef suş veya hedef gen düzeyinde müdahale
 - Mikrobiyotayı daha fazla koruyabilir
- Direnç plazmidlerini temizleyerek eski antibiyotiklerin yeniden kullanılmasını sağlayabilir
- Biyofilm veya virülans faktörlerini hedefleyerek klasik in vitro duyarlılık testlerinde görülmeyen klinik fayda üretebilir.
- Bu platformlar modülerdir:
 - Aynı şaside farklı efektörler, aynı efektörde farklı teslim sistemleri, aynı faj omurgasında farklı kokteyl mimarileri geliştirilebilir.
- Özellikle kombinasyon tedavilerinde faj-antibiyotik sinerjisi, terapötik pencereyi genişletebilir

Sonuç-2

Sınırlılıklar

- Dar konak arlığı
 - Gerçek zamanlı tanısal zorunluluk yaratır
- Konağın immün sistemi fajları veya canlı şasileri nötralize edebilir
- Canlı sistemler evrim geçirir, yük kaybeder veya beklenmedik şekilde çevresel gen havuzuyla etkileşir.
- Kişiselleştirilmiş üretim, salım kriterleri, stabilite testleri ve farmakovijilans konuları standart antibiyotik modeline göre çok daha karmaşık
- Temel zorluk “etkin molekül bulmak” değil, “öngörülebilir ve ölçeklenebilir biyolojik davranış” üretmektir

Gelecek...

- **“yeni antibiyotik” ile “yaşayan veya programlanmış biyolojik sistem” arasında bir seçimden çok, ikisinin akılcı kombinasyonlarına doğru ilerlemektedir**