



Terapia cu bacteriofagi: metodă de combatere a rezistenței la antimicrobiene (analiză narativă)

Oana-Simina IACONI, Greta BĂLAN, Alina FERDOHLEB

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Republic of Moldova

Autor corespondent: Oana-Simina Iaconi, e-mail: oanasimina.iaconi@usmf.md

Keywords: bacteriophages, phage therapy, antimicrobial resistance, human health.

BACTERIOPHAGE THERAPY: A METHOD TO COMBAT ANTIMICROBIAL RESISTANCE (NARRATIVE ANALYSIS)

Introduction. Antimicrobial resistance is a 50-year pandemic requiring interventions that are harmless to human health. In this context, bacteriophage therapy has been rediscovered, which, according to the literature, is considered the optimal solution to mitigate this phenomenon.

The aim of this literature review is to construct a clear understanding of the possibilities, challenges, and needs that this innovation presents in terms of reducing antibiotic resistance.

Material and methods. For this study, a search of the SCOPUS and PubMed databases was conducted using the keywords and BOOLEAN operators “AND,” “OR,” and “NOT.” The search yielded 911 scientific papers. After applying the inclusion/exclusion criteria, 40 papers were ultimately included in the final stage of the study.

Results. Based on the literature reviewed, a SWOT analysis of the potential of bacteriophage therapy as a method to combat antimicrobial resistance was conducted. The research identified several advantages in favor of bacteriophages, such as high specificity and low toxicity, among others. Additionally, the study revealed several opportunities that modern medicine can exploit, including personalized therapy assisted by genetic engineering and the use of phages as adjuvants in antimicrobial and antifungal therapy.

Conclusions. Antimicrobial resistance poses a significant global public health challenge, demanding prompt action. Bacteriophage therapy emerges as an alternative with multiple advantages and a promising long-term perspective.

Cuvinte-cheie: bacteriofagi, terapia cu fagi, rezistența antimicrobiană, sănătatea umană.

Introduction. Rezistența antimicrobiană este o pandemie care durează 50 de ani și necesită intervenții inofensive pentru sănătatea umană. În acest context, a fost redescoperită terapia cu bacteriofagi care, conform datelor din literatură, este soluția optimă pentru a reduce acest fenomen.

Scopul acestui studiu de sinteză a literaturii este de a construi o imagine clară cu privire la posibilitățile și, pe care le aduce această inovație în materie de reducere a antibioretistenței.

Material și metode. În cadrul acestui studiu s-a efectuat o căutare în bazele de date SCOPUS și PubMed utilizând cuvintele-cheie și operatorii BOOLEAN „AND”, „OR” și „NOT”. Căutarea a generat 911 lucrări științifice. După aplicarea criteriilor de includere/excludere, în etapa finală a studiului au fost incluse 40 de lucrări.

Rezultate. Pe baza literaturii cercetate a fost realizată analiza SWOT a potențialului terapiei cu bacteriofagi ca metodă de combatere a rezistenței la antimicrobiene. Cercetarea a determinat mai multe avantaje în favoarea utilizării bacteriofagilor – specificitate înaltă, toxicitate scăzută etc., și câteva oportunități pe care medicina modernă le poate valorifica: terapia personalizată asistată de inginerie genetică, utilizarea fagilor ca adjuvanți în terapia antimicrobiană și antifungică.

Concluzii. Rezistența antimicrobiană este o problemă de sănătate publică globală care necesită o intervenție promptă. Terapia cu bacteriofagi este o alternativă cu multiple avantaje și o perspectivă favorabilă.

Abrevieri: ADN – acid dezoxiribonucleic; IDSA – Societatea de Boli Infecțioase a Americii (eng. Infectious Disease Society of America); EMA – Agenția Europeană a Medicamentului; FDA – Administrația Alimentelor și a Medicamentelor (eng. Food and Drug Administration); GMO (eng.) – organism modificat genetic; MDR (eng.) – bacterii multi-drog rezistente; OMS – Organizația Mondială a Sănătății; PDR (eng.) – bacterii panrezistente; PRISMA – elemente de raportare preferate pentru revizuirii sistematice și meta-analize (eng. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses); RAM – rezistența la antimicrobiene; SWOT – puncte tari, puncte slabe, oportunitati, amenintari (eng. Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats); UE – Uniunea Europeană.

INTRODUCERE

Descoperirea penicilinei acum 95 de ani a revoluționat medicina la nivel global, mai ales după ce Howard Florey și Ernst Chain au reușit, un deceniu mai târziu, să producă penicilina industrială (1). Astfel, începând cu anii '40, descoperirea și producerea pe scară largă a antimicrobienei a permis eradicarea sau, cel puțin, controlul bolilor infecțioase. Până în anii 1960 au fost descoperite în jur de 20 de clase de antibiotice. Pe parcursul anilor, ritmul descoperirii și aprobării produselor farmaceutice cu efect antimicrobian a scăzut de aproximativ opt ori (1, 2, 3).

Utilizarea excesivă și necorespunzătoare a antibioticelor a indus dezvoltarea de către agenții patogeni a rezistenței la antibiotice (RAM). Acum 15 ani, Societatea de Boli Infecțioase a Americii (IDSA) a catalogat RAM drept o criză globală, iar OMS, la rândul său, a clasificat rezistența la antimicrobiene drept o problemă majoră de sănătate publică din cauza căreia sunt înregistrate aproape cinci milioane de decese și pierderi economice de aproape 20 de miliarde de dolari (4–7). Evoluția agenților patogeni, combinată cu consumul crescut de antibiotice (cu sau fără indicație terapeutică) a favorizat, începând cu anul 1942 când a fost depistată prima tulpină de *S.aureus* rezistentă la penicilină, apariția tulpinilor bacteriene rezistente, multirezistente (MDR) și chiar panrezistente (PDR). Aceste tulpini reprezintă o problemă a sistemului sanitar la nivel mondial (3, 4, 5). Printre toți agenții patogeni care prezintă rezistență, OMS a identificat 12 bacterii, grupate în trei clase de prioritate care urgent necesită dezvoltarea de noi antibiotice sau de metode alternative pentru a fi contracarate. Primele cinci poziții sunt ocupate de patogenii din grupul ESKAPE care înglobează *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* și Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae* și *Escherichia coli*) din grupul cu prioritate critică și *Enterococcus faecium* și *Staphylococcus aureus* din clasa cu prioritate înaltă (8, 9).

Necesitatea intervențiilor rapide, în contextul în

care RAM devine și o problemă de mediu, a determinat cercetătorii să reexploreze capacitățile bacteriofagilor de a elimina bacteriile, mai ales cele rezistente (10–14). Bacteriofagii sunt virusuri capabile să distrugă bacteriile prin liza acestora după integrarea materialului genetic în genomul lor (15, 16). Fagii sunt omniprezenți în natură și în interacțiune permanentă cu bacteriile și cu populația umană (15, 17). Istoria bacteriofagilor este mai veche decât a antibioticelor, prima expunere cu privire la existența acestora anticipând descoperirea lui *Alexander Fleming* cu peste 30 de ani (5). De la prima lor utilizare de către d'Herelle pentru tratarea unui copil de 12 ani la Spitalul de Copii din Paris și până în prezent, bacteriofagii și-au demonstrat eficacitatea în tratamentul diverselor maladii în diverse țări: în Franța contra infecțiilor provocate de *S.aureus*, *P.aeruginosa* și *E.coli*; în SUA, Polonia și URSS pentru tratarea rănilor soldaților și bolilor de campanie (dizenteria și alte boli diareice) (5, 16, 18). După 50 de ani, terapia cu bacteriofagi revine în atenția cercetătorilor și a clinicienilor în două forme distincte posibile – preparate gata pentru utilizare contra agenților infecțioși identificați în mediu sau pentru tratamentul uman în cazul maladiilor comune (răceală, laringită, boli diareice), sau ca preparate personalizate pentru tratamentul afecțiunilor pacientului infectat cu o tulpină specifică (prioritar, MDR sau PDR) (19).

Scopul acestei lucrări este de a realiza analiza narativă a oportunităților și a provocărilor pe care le aduce terapia cu bacteriofagi pentru medicina modernă prin realizarea analizei SWOT după cercetarea literaturii de specialitate.

MATERIAL ȘI METODE

Pentru realizarea studiului de sinteză a literaturii, a fost realizată o căutare avansată în bibliotecile electronice PubMed și SCOPUS utilizând cuvintele-cheie: „bacteriofagi”, „rezistența antimicrobiană”, „terapia cu fagi” și „sănătate umană” și

operatorii BOOLEAN „AND”, „OR” și „NOT”. Căutarea a generat 911 publicații – 644 în baza de date PubMed și 267 în baza de date SCOPUS. Dintre acestea, 28,21% (n=257) au fost dublicate. Articolele rămase au fost evaluate conform ghidurilor PRISMA (20). La prima etapa de cercetare a publicațiilor au fost verificate 654, din acestea, 74,9% (n=490) nu au corespuns scopului studiului. Testului de eligibilitate au fost supuse 164 de lucrări științifice, conform criteriilor de includere după cum urmează:

a) Articole publicate în perioada 2000-2023.

- b) Limbile de publicare – engleza și/sau româna.
- c) Publicații în acces deschis.
- d) Articole de sinteză a literaturii, articole de cercetare, metaanaliză.

Nu au fost incluse în cercetare articolele găsite publicate în limbile rusă, franceză, poloneză și chineză; articolele publicate între 1980 și 1999; scrisorile editoriale și corecțiile articolelor, precum și publicațiile cu acces restricționat (fig. 1). Pentru studiul final au fost selectate 40 de publicații.

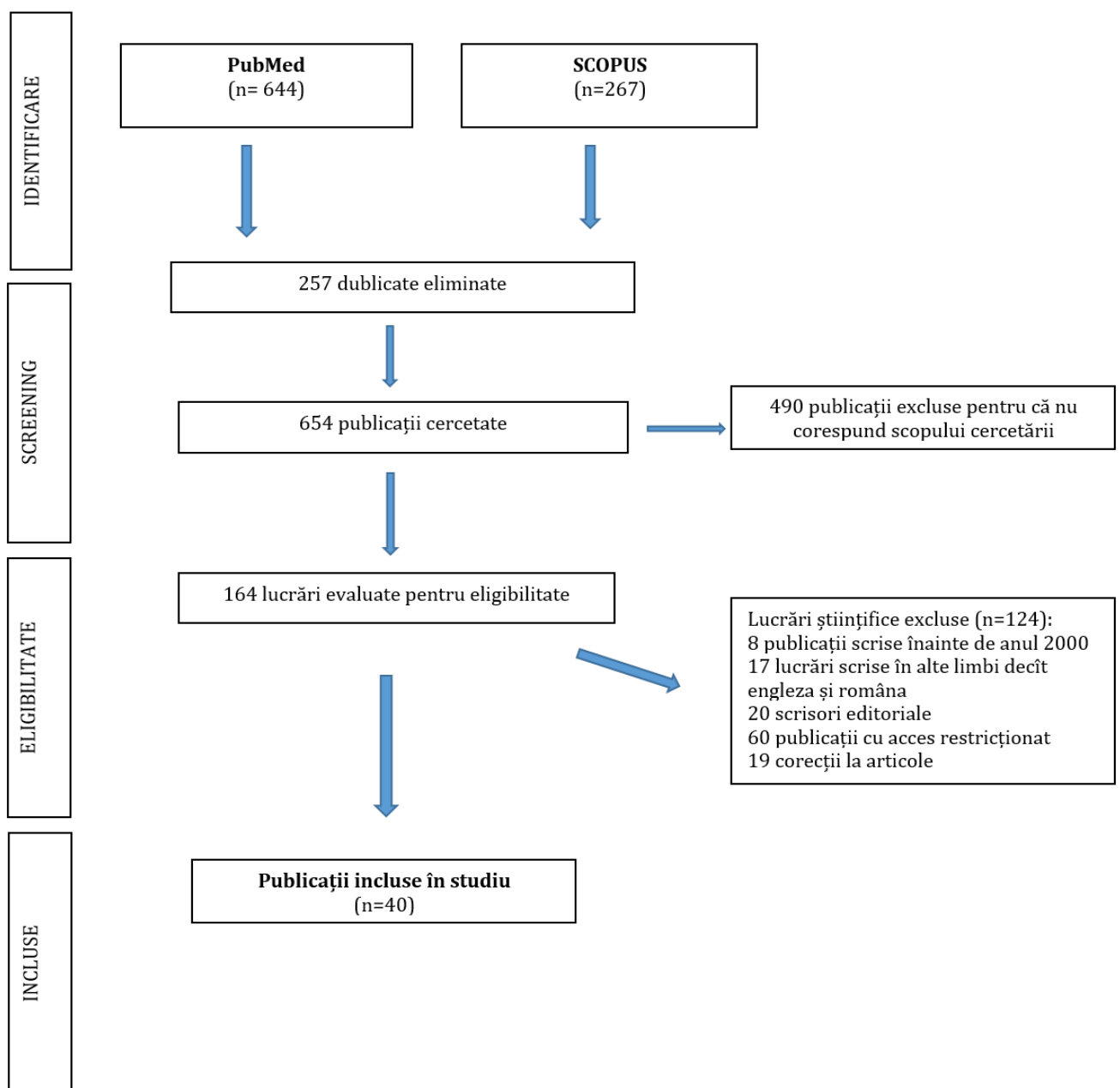


Figura 1. Criteriile de selecție a publicațiilor conform Ghidului PRISMA 2020.

REZULTATE

Analiza SWOT a terapiei cu bacteriofagi ca metodă de combatere a rezistenței la antimicrobiene

A. Puncte forte

În cadrul cercetării publicațiilor selectate au fost identificate 13 puncte forte. Toate studiile au enunțat drept atu al terapiei cu bacteriofagi specificitatea înaltă a fagilor, care determină și alte puncte forte. Qadri H. et al. susțin că activitatea țintită asupra bacteriilor rezistente ar fi principala argument în favoarea utilizării lor pentru că ar avea efect bactericid doar asupra agentului cauzal, fără a induce modificări ale microbiotei normale. De aceeași părere a fost și Mousavi, accentuând că anume această proprietate îi face siguri în utilizare și pentru pacienții cu malabsorbție, malnutriție și alte maladii ale tractului gastro-intestinal (4, 9, 19, 21-28). Al doilea cel mai frecvent punct forte identificat a fost toxicitatea scăzută. În susținerea acestui punct de vedere, autorii articolelor au citat concluzia raportului elaborat în 2020 de Grupul de Inițiativă pentru Rezistența la Antimicrobiene al Institutului Național pentru Alergii și Boli Infecțioase din SUA. De altfel, unii autori au considerat că toxicitatea minimă a fagilor se datorează compoziției acestora – materie organică care este ușor descompusă și asimilată, și nu are efecte negative asupra organelor cu funcție de detoxifiere (4, 11, 19, 23, 29).

Un alt punct forte important este capacitatea lor de a penetra și distruge biofilmele bacteriene. Formarea biofilmului este una din formele prin care agenții patogeni obțin rezistență față de factorii de mediu și agenții antimicrobieni care nu penetrează eficient clusterul bacterian. Schooley et al., Aranaga și coautorii au argumentat ideea de eficiență a fagilor contra biofilmelor prin capacitatea virusurilor de a produce enzime hidrolitice de tipul hidrolizinelor și depolimerazelor care pot distruge matricea biofilmului (11, 19, 23, 26, 28). Câteva din punctele forte se determină reciproc: bacteriofagii sunt microorganisme ubicuitare prezente permanent în orice mediu și rezistente la condițiile de mediu, de asemenea, sunt ușor de găsit și de izolat din probele biologice și de mediu (apă, sol, aer). Aceste proprietăți determină cost-eficiența înaltă a terapiei cu fagi (4, 9, 10, 17, 21, 22, 29).

O altă pereche de puncte forte identificate care se autodetermină au fost: capacitatea de autoreproducere și necesitatea unei singure doze pentru a asigura eficiența tratamentului. În 12,5% din studii, capacitatea de autodozare a bacteriofagilor a fost evidențiată ca punct forte în susținerea terapiei cu bacteriofagi contra RAM. Acest punct forte a fost argumentat din două poziții: (a) multiplicarea bacteriofagilor în organismul recipient reduce necesitatea unei doze repetate aproape la zero pentru că pacientul răspunde rapid la tratament (conform observațiilor lui d'Herelle de la începutul sec. XX și altor studii clinice din perioada postbelică și (b) o singură administrare reduce efectul toxic generalizat asupra organismului și riscul dezvoltării rezistenței (5, 19, 22, 23, 29, 30). Alte două puncte forte identificate sunt virulența minimă a bacteriofagilor și lipsa efectelor adverse. Studiul lui Qadri et al. a considerat virulența minimă un punct forte în legătură cu incapacitatea acestor virusuri să provoace o maladie de etiologie infecțioasă sau alte efecte adverse la oameni, animale sau alte organisme vii pe care le infectează (cu excepția bacteriilor-țintă). În baza studiilor efectuate, autorii au concluzionat că terapia cu fagi nu provoacă efecte adverse asupra macro-organismului, deci este sigură pentru utilizare la scară largă (11, 22, 26).

B. Puncte slabe

În urma analizei literaturii incluse în studiu, au fost determinate opt puncte slabe ale terapiei cu fagi. Cinci dintre acestea au fost dependente de proprietățile și comportamentul fagilor *in vivo*, două au fost determinate de politicile în sănătate, iar unul – de condițiile necesare pentru producerea fagilor pentru terapie. Printre cel mai des identificate puncte slabe ale terapiei cu bacteriofagi (în 17,5% din publicații) a fost imunogenitatea acestor virusuri. Șase din cele șapte studii au determinat că răspunsul imun, provocat la pătrunderea bacteriofagilor în organism, reduce doza infectantă și scade efectul lor bactericid până a ajunge la locul infecției. Brüssow H. a avut un alt argument, bazat pe memoria imunologică a celulelor care poate împiedica administrarea repetată a aceluiași bacteriofag la un pacient cu infecție reemergentă (9, 19, 21-23, 30, 31). Mutațiile spontane au fost considerate un punct slab din considerentul că bacteriofagul litic ar putea deveni temperat, astfel răspândind RAM în loc să o

combată. Deși rata de apariție a mutațiilor spontane în genomul bacteriofagului este de 1000 de ori mai scăzută decât în genomul bacterian, 10% din articolele analizate consideră mutațiile spontane un punct slab (10, 24, 25, 32).

Autorii au identificat și alte proprietăți ale bacteriofagilor care pot fi catalogate drept puncte slabe: sensibilitatea bacteriofagilor față de razele UV, de temperaturile înalte și de aciditatea sucului gastric au fost considerate de Adhikari et al și Cesta et al principalele neajunsuri care scad eficiența bacteriofagilor, deoarece scad concentrația lor din doza administrată (2, 33). Hibstu și Furfaro au considerat necesitatea unui contact direct cu bacteria-țintă un punct slab pentru că, în opinia lor, alte căi de administrare decât topic sau prin acces direct ar limita eficacitatea terapiei din cauza micșorării concentrației de fagi și extinderea timpului necesar ca bacteriofagii să ajungă la locul infecției (21, 34). Rahbarnia et al și Hatfull et al au considerat drept punct slab incapacitatea fagilor de a elimina agenții patogeni bacterieni strict intracelulari, reieșind din proprietatea fagilor de a nu afecta celulele și țesuturile umane (23, 35).

Politicile și regulamentele restrictive din domeniul sănătății reprezintă un alt punct slab atribuit terapiei cu bacteriofagi. Conform autorilor, există mai multe obstacole în aprobarea de către organismele internaționale din domeniu precum Food and Drug Administration (FDA, SUA) sau Agenția Europeană a Medicamentului (EMA, UE) a terapiei cu bacteriofagi pentru combaterea bacteriilor rezistente la antimicrobiene. Printre acestea pot fi enumerate: (a) bacteriofagii sunt organisme vii, cu o structură chimică și biologică instabilă, deci trebuie tratate ca GMO, produs biologic pentru utilizare medicală sau produs pentru terapie medicală avansată; (b) lipsesc date concludente, obținute din studiile clinice controlate, asupra siguranței și eficacității lor la utilizarea în tratamentul pacienților umani; (c) imposibilitatea de înregistrare a dreptului de proprietate intelectuală asupra bacteriofagilor care sunt ubicuitari și apar în mod natural în mediu (chiar și mutanți) (7, 10, 16, 21, 30, 34, 36, 37). Lipsa unui cadru legal standardizat, cel puțin la nivel regional, determină secundar accesibilitatea scăzută a pacienților la terapia cu bacteriofagi. Chiar dacă terapia are o istorie veche și este bine reglementată în diverse țări precum Polonia (începând cu 1996), Georgia, Federația Rusă și China (începând cu 1958), pacienții din

alte țări (Belgia, Canada, Japonia etc.) pot doar recurge la turism medical sau tratament experimental cu bacteriofagi pentru a se vindeca (36, 37, 38).

C. Oportunități

În cadrul acestui studiu am determinat nouă oportunități de utilizare a terapiei cu bacteriofagi în combaterea RAM. Șase studii (15%) au expus argumente în favoarea posibilității de utilizare a lizogenității bacteriofagilor ca mecanism și instrument pentru restabilirea sensibilității bacteriilor rezistente la antimicrobiene prin incorporarea genelor care să modifice structura capsulei bacteriene sau funcția pompelor de eflux (10, 19, 21, 28, 39, 40). Studiile lui Schooley RT și Suh GA. et al menționează că proprietatea bacteriofagilor de a penetra biofilmele bacteriene poate fi utilizată și în scop profilactic dacă dispozitivele implantabile (catetere, implanturi dentare, șuruburi și tije) ar fi prelucrate cu o soluție cu concentrație înaltă de bacteriofagi (11, 28). Posibilitățile medicinei moderne precum ingineria genetică, secvențierea întregului genom ar putea permite utilizarea produselor biologice ale bacteriofagilor (enzime, proteine) și a bacteriofagilor ca agenți antimicrobieni contra bacteriilor MDR și PDR, contra unui spectru mai larg de agenți patogeni și ca vehicul sau matrice în producerea vaccinurilor (5, 10, 18, 21, 33).

Tendențele medicinei moderne implică orientarea spre medicina personalizată și integrarea intervențiilor din sănătatea umană în conceptul „O singură sănătate”. Publicațiile cercetate au arătat că terapia cu bacteriofagi poate fi utilizată în aceste direcții prin intermediul ingineriei genetice atât în medicina umană, cât și veterinară. Șase studii (15%) au susținut utilizarea bacteriofagilor ca metodă de combatere a tulpinilor bacteriene MDR și PDR izolate de la pacienți. Bioingineria și secvențierea genomică ar fi, după părerea lor, instrumente de primă importanță și necesitate în tratamentul individualizat al pacientului purtător de bacterie rezistentă cu ADN unic, dar este necesară o bibliotecă genomică extinsă (7, 19, 41-44). Sulakvelidze A. a susținut în lucrarea sa că fagii pot fi folosiți ca metodă de prevenție sau de tratament al afecțiunilor tractului gastrointestinal apărute ca rezultat al antibioterapiei (16). Autorii a 12,5% din publicațiile incluse în studiu (n=5) s-au pronunțat în favoarea utilizării terapiei cu bacteriofagi pentru profilaxia bolilor în domeniile zooteh

nie, acvacultură cu înlocuirea parțială sau integrală a antibioticelor, susținând că bacteriofagii au sau ar avea în perspectivă capacitatea să reducă rata infecțiilor de origine zoonotică la oameni (5, 32, 42, 43, 44). Pe lângă aceste oportunități pe care le prezintă terapia cu bacteriofagi pentru sănătatea umană în vederea combaterii RAM, autorul unui articol a considerat drept oportunitate și potențialul terapiei cu bacteriofagi de a revitaliza industria farmaceutică, sectorul de bioinginerie și cel de afaceri. Poziția a fost argumentată prin cost-eficiența izolării și dezvoltării de noi fagi pentru terapie și rambursarea rapidă a investițiilor în caz de comercializare a produselor finite (38).

D. Amenințări

Au fost identificate șapte amenințări care ar putea diminua eficiența terapiei cu bacteriofagi. Transducția genică mediata de bacteriofagi a fost menționată drept cel mai mare obstacol (12,5% din studii) în utilizarea terapiei cu bacteriofagi. Această proprietate a virusurilor de a media transferul genelor ce codifică rezistența la antimicrobiene între două bacterii este motivul principal al întârzierii aprobării de către organizațiile internaționale de profil a terapiei cu fagi pentru combaterea RAM (11, 21, 24, 25, 45). Pe locul secund s-a clasat posibilitatea bacteriilor să dezvolte rezistență la fagi datorită adaptabilității rapide a acestora la condițiile nefavorabile de mediu. Această amenințare a fost determinată în 10% din studii (n=4) (11, 19, 26, 32).

Al treilea obstacol identificat a fost lizogenia, proprietatea bacteriofagilor de a-și integra materialul genetic în genomul bacterian fără a induce liza bacteriei. Autorii celor trei studii care au înaintat acest obstacol drept o provocare la adresa siguranței terapiei cu fagi pentru pacienți l-au argumentat prin faptul că materialul genetic viral poate altera ADN-ul bacteriei și induce hiperexpresia factorilor de virulență, care, combinat cu RAM, devine o dublă amenințare pentru viața pacientului (21, 25, 45). La celălalt capăt, bacteriofagii litici cu eficacitate înaltă au fost considerați la fel de periculoși din cauza dezvoltării șocului septic la pacienți când detritul, produsele de metabolism și toxinele bacteriene ajung în circuitul sangvin în cantități ce depășesc norma admisă de protocoalele de tratament în vigoare (21, 34).

Alte două amenințări identificate au fost dilemele bioetice legate de tratamentul pacienților cu orga-

nisme vii, posibil modificate genetic și înalt mutagene, având în vedere că tratamentul administrat, chiar și experimental (în cadrul studiilor clinice) nu trebuie să dăuneze, iar pacientul are dreptul la autodeterminare dacă terapia este una experimentală (7) și perspectiva unui cost ridicat pentru tratamentul cu bacteriofagi dacă în costul pentru terapia personalizată vor fi incluse cheltuielile pentru producerea fagilor individualizați, e pentru spitalizare, pentru transportul soluției de fagi la patul pacientului (11) (fig. 2).

DISCUȚII

Analiza SWOT realizată pentru evaluarea terapiei cu bacteriofagi ca metodă de combatere a RAM a dat rezultate promițătoare. Punctele forte prevalază comparativ cu punctele slabe, cu un raport de 13:8, și există de 1,28 ori mai multe oportunități decât amenințări în perspectiva implementării terapiei cu bacteriofagi ca metodă de tratament. Unele puncte slabe sau obstacole listate de unii autori, sunt considerate oportunități în lumina inovațiilor în medicina moleculară și bioinginerie sau avantaje importante comparativ cu antibioterapia.

Cu precădere, capacitatea bacteriofagilor de a muta spontan și de a atenua sau de a pierde proprietățile litice au fost considerate de patru grupe de autori drept un punct slab (10, 24, 25, 32), lizogenia și probabilitatea transducției genice – amenințări în cinci publicații (11, 21, 24, 25, 45), de cealaltă parte, 22,5% din studii consideră aceste proprietăți ale fagilor drept oportunități în contextul evoluției fulminante a RAM (5, 10, 18, 19, 21, 28, 33, 39, 40). Saha D. și coautorii consideră mutagenitatea fagilor un atu important în depășirea rezistenței bacteriei-țintă față de bacteriofagul specific, ceea ce minimizează pericolul pe care îl prezintă apariția rezistenței față de bacteriofagi în timpul tratamentului (29).

Lipsa cadrului legal standardizat la nivel regional, mai ales în spațiul european, aduce unele dificultăți în privința popularizării și implementării terapiei cu bacteriofagi în practica medicală. Este necesară realizarea unui studiu extins, multicentric și multidisciplinar care să cuprindă analiza comportamentului fagilor *in vitro*, în mediu, *in vivo* (pe modele animale) și în practica clinică. Astfel, ar fi depășit blocajul aprobării și adoptării terapiei cu fagi ca metodă de tratament și de combatere a fenomenului RAM. Studiile clinice con-

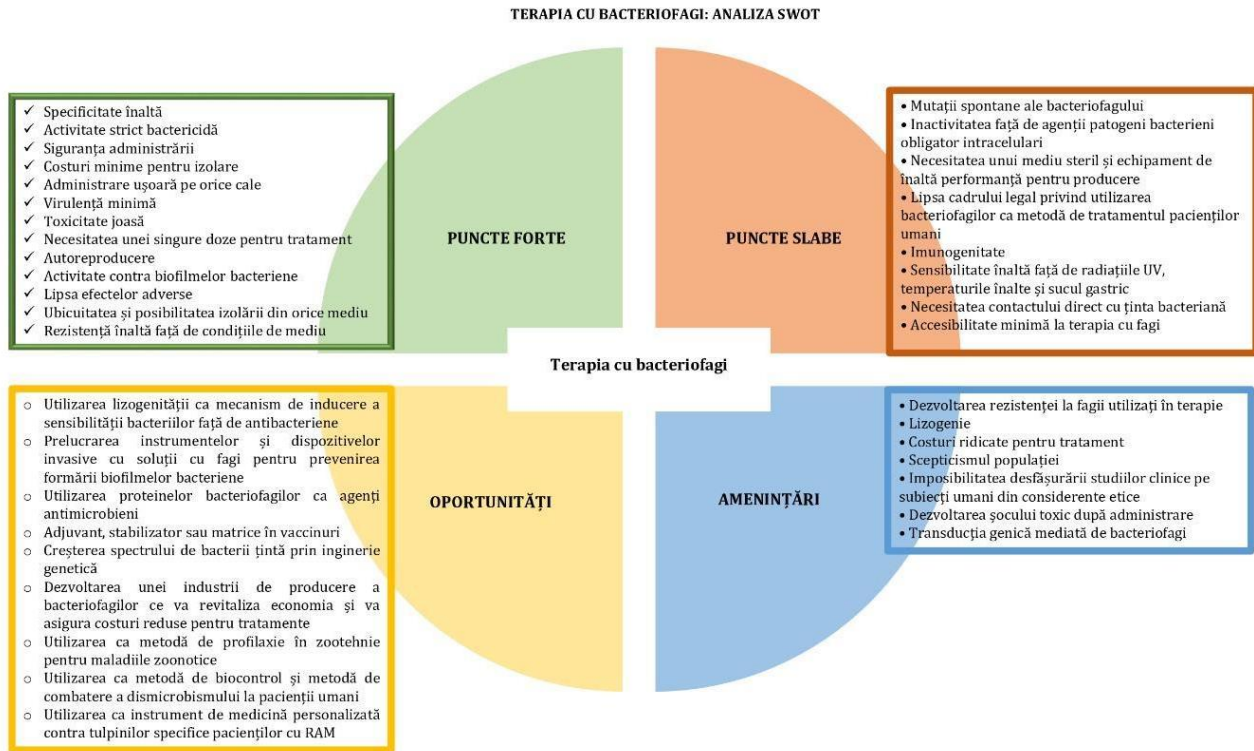


Figura 2. Terapia cu bacteriofagi prin prisma metodei de analiza SWOT.

trolate, considerate de EMA standardul de aur și unicul argument acceptabil la înregistrarea unei noi metode de tratament sau a unui nou preparat, ar fi una din metodele de cercetare ale aspectelor enumerate.

Caracteristicile fagilor precum ubicuitatea, toxicitatea redusă, specificitatea înaltă, neafectarea altor celule decât bacteriile-țintă, capacitatea de dezintegrare a biofilmelor bacteriene sunt argumente plauzibile în favoarea implementării terapiei cu bacteriofagi pe scară largă. Dilemele bioetice privind siguranța acestor virusuri pentru să-

nătatea umană se reduc considerabil dacă tratăm terapia cu bacteriofagi drept analog al administrării unui vaccin viu atenuat cum ar fi vaccinul BCG contra tuberculozei, vaccinul ROR sau Polio care sunt considerate sigure pentru utilizare. Acest punct de vedere a fost susținut și de Anomaly J. în publicația sa (46).

Așadar, terapia cu bacteriofagi este o alternativă plauzibilă pentru a suplini sau a înlocui terapia cu antimicrobiene în tratarea pacienților cu infecții cauzate de agenți patogeni MDR sau PDR (9, 23, 30, 33).

CONCLUZII

1. Rezistența la antimicrobiene este o problemă de sănătate publică care necesită intervenții rapide și eficiente. Terapia cu bacteriofagi este o alternativă plauzibilă care și-a demonstrat eficacitatea în cei peste 100 de ani de evoluție.
2. Punctele forte și oportunitățile care caracterizează terapia cu bacteriofagi depășesc riscurile utilizării acestei metode ca instrument de combatere a fenomenului RAM, cu un raport puncte forte/puncte slabe de 13:8 și oportunități/amenințări de 9:7.
3. Inovațiile în medicina moleculară și în ingineria genică transformă dezavantajele bacteriofagilor precum mutagenitatea înaltă, lizogenia și capacitatea de transducție genică în oportunități pentru dezvoltarea terapiei personalizate pentru combaterea RAM.
4. Autoritățile din domeniul sănătății publice ar trebui să promoveze și să întreprindă activități de cercetare în direcția implementării terapiei cu bacteriofagi atât în sănătatea umană, cât și în contextul abordării „O singură sănătate”.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii declară lipsa conflictelor de interese în ceea ce privește studiul și acest articol.

MULȚUMIRI ȘI FINANȚARE

Studiul este realizat în cadrul proiectului JPIAMR „Phage treatment and wetland technology as intervention strategy to prevent dissemination of antibiotic resistance in surface waters”; (*Phage*

Land), cifrul proiectului - 22.80013.8007.1M.

APROBARE ETICĂ

Protocolul cercetării a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” nr. 7 din 09.01.2022 și Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic al Ministerului Sănătății nr. 1245 din 26.01.2022.

REFERINȚE

1. Gaynes R. The Discovery of Penicillin—New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(5):849–53. PMID: PMC5403050. doi:10.3201/eid2305.161556.
2. Cesta N, Di Luca M, Corbellino M, Tavio M, Galli M, Andreoni M. Bacteriophage therapy: an overview and the position of Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. *Infez Med.* 2020;28(3):322-331. Accesibil la: https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_28_3_2020_5.pdf [Accesat: 27.12.2023].
3. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, Zidan BRM, Mitra S, Emran TB, Dhama K, Ripon MKH, Gajdacs M, Sahibzada MUK, Hossain MJ, Koirala N. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health.* 2021;14(12):1750-1766. doi:10.1016/j.jiph.2021.10.020
4. Mousavi SM, Babakhani S, Moradi L, et al. Bacteriophage as a Novel Therapeutic Weapon for Killing Colistin-Resistant Multi-Drug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Curr Microbiol.* 2021;78(12):4023-4036. doi:10.1007/s00284-021-02662-y
5. Golkar Z, Bagasra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8(2):129-36. doi:10.3855/jidc.3573. PMID: 24518621
6. WHO Departmental News: Vaccines could avert half a million deaths associated with anti-microbial resistance a year, published on 23rd of July 2023. Accesibil la <https://www.who.int/news/item/28-07-2023-vaccines-could-avert-half-a-million-deaths-associated-with-anti-microbial-resistance-a-year> [Accesat: 31 Decembrie 2023].
7. Verbeke G, Huys I, Pirnay JP, Jennes S, Chanishvili N, Scheres J, Górski A, De Vos D, Ceulemans C. Taking bacteriophage therapy seriously: a moral argument. *Biomed Res Int.* 2014;2014:621316. doi:10.1155/2014/621316
8. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Accesibil la <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> [Accesat: 01.01 2024].
9. Kakasis A, Panitsa G. Bacteriophage therapy as an alternative treatment for human infections. A comprehensive review. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(1):16-21. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.09.004
10. Pirnay JP, Blasdel BG, Bretaudeau L, Buckling A, Chanishvili N, Clark JR, et al. Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. *Pharm Res.* 2015;32(7):2173-9. doi:10.1007/s11095-014-1617-7
11. Suh GA, Lodise TP, Tamma PD, Knisely JM, Alexander J, Aslam S, et al. Antibacterial Resistance Leadership Group. Considerations for the Use of Phage Therapy in Clinical Practice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(3):e0207121. doi:10.1128/AAC.02071-21
12. Maimaiti Z, Li Z, Xu C, Chen J, Chai W. Global trends and hotspots of phage therapy for bacterial infection: A bibliometric visualized analysis from 2001 to 2021. *Front Microbiol.* 2023;13:1067803. doi:10.3389/fmicb.2022.106780
13. Rohde C, Wittmann J, Kutter E. Bacteriophages: A Therapy Concept against Multi-Drug-Resistant Bacteria. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19(8):737-744. doi:10.1089/sur.2018.184
14. Ciobanu E, Croitoru C, Balan G, Bernic V, Burduniuc O, Ferdohleb A. Phage treatment and wetland technology as intervention strategy to prevent dissemination of antibiotic resistance in surface waters – a project launch in low-middle income countries of Eastern Europe. *One Health & Risk Management.* 2022;3(2S):28. doi:10.38045/ohrm.2022.2.05
15. Galben L, Bălan G. Utilizarea bacteriofagilor în practica medicală ca o alternativă la terapia antimicrobiană [The use of bacteriophages in medical practice as an alternative to antimicrobial therapy]. In: Ferdohleb A, Ciobanu E, Croitoru C. *Rezistența la antimicrobiene: amenințare globală pentru Sănătatea Publică [Antimicrobial resistance: global public health threat]*. Chișinău: Print-Caro, 2023, 144 p. Disponibil la <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/26682> [Accesat: 10.01.2024].
16. Sulakvelidze A, Morris JG Jr. Bacteriophages as the-

- rapeutic agents. *Ann Med.* 2001;33(8):507-509. doi:10.3109/07853890108995959
17. Galben L, Neronova N, Bălan G. Utilizarea bacteriofagilor în practica medicală pentru diminuarea fenomenului de rezistență la antimicrobiene [The use of bacteriophages in medical practice to reduce the phenomenon of antimicrobial resistance]. *One Health & Risk Management.* 2023. Disponibil la <https://journal.ohrm.bba.md/index.php/journal-ohrm-bba-md/article/view/523> [Accesat: 27.12.2023].
 18. Marga I, Paraschiv A. Bacteriofagii – potențiali înlocuitori pentru antibiotic [Bacteriophages – potential substitutes for antibiotics]. *One Health & Risk Management.* 2023(Dec.);23. Accesibil la: <https://journal.ohrm.bba.md/index.php/journal-ohrm-bba-md/article/view/602> [Accesat: 28.12.2023].
 19. Aslam S, Schooley RT. What's Old Is New Again: Bacteriophage Therapy in the 21st Century. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;64(1): e01987-19. doi:10.1128/AAC.01987-19
 20. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Guidelines, Accesibil la http://prisma-statement.org/documents/PRISMA_2020_checklist.pdf [Accesat: 28.12.2023].
 21. Hibstu Z, Belew H, Akelew Y, Mengist HM. Phage Therapy: A Different Approach to Fight Bacterial Infections. *Biologics.* 2022;16:173-186. doi:10.2147/BTT.S381237
 22. Qadri H, Shah AH, Mir M. Novel Strategies to Combat the Emerging Drug Resistance in Human Pathogenic Microbes. *Curr Drug Targets.* 2021;22(12): 1424-1436. doi:10.2174/1389450121666201228123212
 23. Rahbarnia L, Farajnia S, Naghili B, et al. Current trends in targeted therapy for drug-resistant infections. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019; 103(20):8301-8314. doi:10.1007/s00253-019-10028-5
 24. Fernández L, Duarte AC, Rodríguez A, García P. The relationship between the phageome and human health: are bacteriophages beneficial or harmful microbes?. *Benef Microbes.* 2021;12(2):107-120. doi:10.3920/BM2020.0132
 25. Khan AA, Manzoor KN, Sultan A, et al. Pulling the Brakes on Fast and Furious Multiple Drug-Resistant (MDR) Bacteria. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(2):859. doi:10.3390/ijms22020859
 26. Aranaga C, Pantoja LD, Martínez EA, Falco A. Phage Therapy in the Era of Multidrug Resistance in Bacteria: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4577. doi:10.3390/ijms23094577
 27. Huang Y, Wang W, Zhang Z, et al. Phage Products for Fighting Antimicrobial Resistance. *Microorganisms.* 2022;10(7):1324. doi:10.3390/microorganisms10071324
 28. Schooley RT. Exploring bacteriophage therapy for drug-resistant bacterial infections. *Top Antivir Med.* 2023;31(1):23-30. Accesibil la <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10089292/> [Accesat: 27.12.2023].
 29. Saha D, Mukherjee R. Ameliorating the antimicrobial resistance crisis: phage therapy. *IUBMB Life.* 2019;71(7):781-790. doi:10.1002/iub.2010
 30. Brüssow H. What is needed for phage therapy to become a reality in Western medicine?. *Virology.* 2012;434(2):138-142. doi:10.1016/j.virol.2012.09.015
 31. Bosco K, Lynch S, Sandaradura I, Khatami A. Therapeutic Phage Monitoring: A Review. *Clin Infect Dis.* 2023;77(Supplement_5):S384-S394. doi:10.1093/cid/ciad497
 32. Pires DP, Costa AR, Pinto G, Meneses L, Azeredo J. Current challenges and future opportunities of phage therapy. *FEMS Microbiol Rev.* 2020; 44(6):684-700. doi:10.1093/femsre/fuaa017
 33. Adhikari N, Acharya KP. Effectiveness of Bacteriophage Therapy in Field Conditions and Possible Future Applications. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020;21(5):364-373. doi:10.2174/1389201021666191217111156
 34. Furfaro LL, Payne MS, Chang BJ. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:376. doi:10.3389/fcimb.2018.00376
 35. Hatfull GF, Dedrick RM, Schooley RT. Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections. *Annu Rev Med.* 2022;73:197-211. doi:10.1146/annurev-med-080219-122208
 36. Jaglan AB, Anand T, Verma R, et al. Tracking the phage trends: A comprehensive review of applications in therapy and food production. *Front Microbiol.* 2022;13:993990. doi:10.3389/fmicb.2022.993990
 37. Yang Q, Le S, Zhu T, Wu N. Regulations of phage therapy across the world. *Front Microbiol.* 2023; 14:1250848. doi:10.3389/fmicb.2023.1250848
 38. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clin Microbiol Rev.* 2019; 32(2):e00066-18. doi:10.1128/CMR.00066-18
 39. Singh K, Biswas A, Chakrabarti AK, Dutta S. Phage Therapy as a Protective Tool Against Pathogenic Bacteria: How Far We Are?. *Curr Pharm Biotechnol.* 2023;24(10):1277-1290. doi:10.2174/1389201024666221207114047
 40. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8(3):162-173. doi:10.4292/wjgpt.v8.i3.162
 41. Green SI, Clark JR, Santos HH, et al. A Retrospective, Observational Study of 12 Cases of Expanded- Access Customized Phage Therapy: Production, Characteristics, and Clinical Outcomes. *Clin Infect Dis.*

- 2023;77(8):1079-1091. doi:10.1093/cid/ciad335
42. Ioannou P, Baliou S, Samonis G. Bacteriophages in Infectious Diseases and Beyond-A Narrative Review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(6):1012. doi:10.3390/antibiotics12061012
43. Zagaliotis P, Michalik-Provasek J, Gill JJ, Walsh TJ. Therapeutic Bacteriophages for Gram-Negative Bacterial Infections in Animals and Humans. *Pathog Immun*. 2022;7(2):1-45. doi:10.20411/pai.v7i2.516
44. Ali Y, Inusa I, Sanghvi G, Mandaliya VB, Bishoyi AK. The current status of phage therapy and its advancement towards establishing standard antimicrobials for combating multi drug-resistant bacterial pathogens. *Microb Pathog*. 2023;181:106199. doi:10.1016/j.micpath.2023.106199
45. El Haddad L, Harb CP, Gebara MA, Stibich MA, Chemaly RF. A Systematic and Critical Review of Bacteriophage Therapy Against Multidrug-resistant ESKAPE Organisms in Humans. *Clin Infect Dis*. 2019;69(1):167-178. doi:10.1093/cid/ciy947
46. Anomaly J. The Future of Phage: Ethical Challenges of Using Phage Therapy to Treat Bacterial Infections. *Public Health Ethics*. 2020;13(1):82-88. doi:10.1093/phe/phaa003