

The Role of the Gut Phageome in Gut Microbiome Regulation and Human Health: A Narrative Review

Golnar Rahimzadeh¹

Mohammad Sadegh Rezai²

¹Assistant Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

²Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 10, 2025; Accepted July 11, 2026)

Abstract

Background and purpose: The human gut microbiome is a complex and dynamic ecosystem composed of bacteria, viruses, fungi, and archaea that plays a fundamental role in metabolism, immune regulation, and colonization resistance. Although the bacterial component has been extensively investigated over the past two decades, the viral component, particularly the gut phageome, remains comparatively understudied. Emerging evidence suggests that bacteriophages regulate microbial communities, facilitate horizontal gene transfer, modulate metabolic functions, and influence host-microbe interactions, thereby contributing to both health and disease. This narrative review aimed to provide a comprehensive overview of the role of the gut phageome in microbiome regulation and its implications for human health.

Materials and methods: A narrative review was conducted through a systematic search of studies published between 2000 and 2025 in PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. Eligible studies were reviewed and categorized based on the roles of bacteriophages in shaping gut microbial composition, contributing to dysbiosis and disease, and their therapeutic potential, particularly in phage therapy.

Results: Gut bacteriophages influence intestinal ecology through their lytic and lysogenic life cycles, horizontal gene transfer, modulation of bacterial fitness, and carriage of auxiliary metabolic genes. These mechanisms may affect short-chain fatty acid production, bile acid metabolism, immune signaling, intestinal barrier integrity, and resistance to pathogenic colonization. Alterations in the gut phageome have been associated with inflammatory bowel disease, enteric infections, obesity, and type 2 diabetes. However, most available evidence remains observational or preclinical, and causal relationships have yet to be firmly established.

Conclusion: The gut phageome is an active and influential component of the intestinal microbiome that may contribute to microbial homeostasis, immune regulation, and disease pathogenesis. Translating these findings into precision microbiome-based therapies will require well-designed randomized controlled clinical trials, standardized viromics methodologies, and rigorous evaluation of the safety and efficacy of phage-based interventions.

Keywords: Phageome, gut microbiota, human health, phage therapy, infectious diseases, immune system, metabolic diseases

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (258): 184-199 (Persian).

Corresponding Author: Mohammad Sadegh Rezai - Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: drmsrezai@yahoo.com)

تأثیر فازنوم بر میکروبیوم روده و سلامت انسان؛ مرور روایی

گلنار رحیم زاده^۱

محمدصادق رضایی^۲

چکیده

سابقه و هدف: میکروبیوم روده انسان اکوسیستمی پیچیده و پویا از باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و آرکی‌هاست که در تنظیم متابولیسم و مقاومت در برابر کلونیزاسیون نقش دارد. اگر چه بخش باکتریایی میکروبیوم طی دو دهه گذشته به طور گسترده بررسی شده است، اما جزء ویروسی آن (فازنوم) تاکنون کم‌تر شناخته شده است. شواهد نوظهور نشان می‌دهد فازها با تنظیم جمعیت‌های میکروبی، انتقال افقی ژن، تغییر خروجی‌های متابولیک و اثرگذاری بر تعاملات میزبان میکروب در سلامت و بیماری انسان نقش داشته باشند. مرور روایی حاضر با هدف بررسی نقش فازنوم روده در تنظیم میکروبیوم و تأثیر آن بر سلامت انسان انجام شده است.

مواد و روش‌ها: این مرور روایی، مطالعات بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ را از پایگاه‌های Web، Scopus، PubMed و Google Scholar به صورت موضوعی مورد بررسی قرار داد. مطالعات بر اساس نقش فازها در شکل‌دهی ترکیب میکروبیوم، مشارکت در دیس‌بیوزیس و بیماری‌های مرتبط و کاربردهای بالقوه فازتراپی طبقه‌بندی شدند.

یافته‌ها: فازهای روده از طریق چرخه‌های لیتیک و لیزوژنیک، انتقال افقی ژن، تغییر توان زیستی باکتری‌ها و حمل ژن‌های متابولیکی می‌توانند اکولوژی روده را بازآرایی کنند. این فرآیندها ممکن است بر تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، متابولیسم اسیدهای صفراوی، سیگنال‌دهی ایمنی، نفوذپذیری روده و مقاومت در برابر پاتوژن‌ها اثر بگذارند. تغییرات فازنوم در بیماری‌های التهابی روده، عفونت‌های روده‌ای و برخی اختلالات متابولیک مانند چاقی و دیابت نوع ۲ گزارش شده است. با این حال، در بسیاری از این حوزه‌ها شواهد عمدتاً مشاهده‌ای یا پیش‌بالینی است و رابطه علی به‌طور قطعی اثبات نشده است.

استنتاج: فازنوم روده یکی از اجزای فعال و اثرگذار میکروبیوم است و در حفظ هموستاز میکروبی، تنظیم پاسخ‌های ایمنی و بروز برخی بیماری‌ها نقش داشته باشد. بهره‌گیری از این دانش در توسعه درمان‌های دقیق مبتنی بر میکروبیوم مستلزم انجام کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده، استانداردسازی روش‌های ویرومیکس و ارزیابی دقیق ایمنی و اثربخشی فازتراپی است.

واژه‌های کلیدی: فازنوم، میکروبیوتای روده، سلامت انسان، فازتراپی، بیماری‌های عفونی، سیستم ایمنی، بیماری‌های متابولیک

مؤلف مسئول: محمدصادق رضایی - مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران E-mail: drmsrezaii@yahoo.com

۱. استادیار، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۲/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۵/۲/۲۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۵/۴/۲۰

مقدمه

روده انسان تنها یک عضو گوارشی نیست؛ یکی از پیچیده‌ترین زیست بوم‌های بدن است که در آن میلیون‌ها ژن میکروبی، هزاران گونه میکروارگانیسم و شبکه‌ای از تعاملات متابولیک و ایمنی در کنار هم عمل می‌کنند. این اکوسیستم در هضم مواد غذایی، تولید ویتامین‌ها، تنظیم ایمنی مخاطی، حفظ سد اپیتلیال و جلوگیری از کلونیزاسیون پاتوژن‌ها نقش دارد (۱-۳). تمرکز غالب پژوهش‌های میکروبیوم بیش‌تر بر باکتری‌ها بوده است، اما این نگاه باکتری‌محور به‌تنهایی برای توضیح پویایی روده کافی نیست. فاژنوم روده، مجموعه باکتریوفازهایی است که در روده حضور دارند و باکتری‌های میزبان خود را آلوده می‌کنند. این فاژها می‌توانند از مسیرهای لیتیک یا لیزوژنیک تکثیر شوند و ژنوم خود را در باکتری میزبان ادغام کنند و با ایجاد فشار انتخابی بر جمعیت‌های باکتریایی در انتقال ژن‌های عملکردی مشارکت کنند (۴-۷). بنابراین فاژها را باید نه تنها عوامل تخریب‌کننده باکتری‌ها بلکه تنظیم‌کننده‌های اکولوژیک و ژنتیکی میکروبیوم دانست. این ویروس‌ها می‌توانند با تغییر در جمعیت باکتریایی، انتقال ژن‌های عملکردی از جمله ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی و ژن‌های متابولیک و تأثیر بر شبکه‌های متابولیکی، نقش کلیدی در پویایی میکروبیوم ایفا نمایند (۸-۱۲). فاژنوم روده عمدتاً از گروه‌های متنوعی از باکتریوفازها تشکیل شده است (۱۳-۱۹). شواهد نوظهور نشان می‌دهد که فاژها می‌توانند به‌طور غیرمستقیم از طریق تغییر در ترکیب باکتریایی و حتی به‌طور مستقیم از طریق باز برنامه‌ریزی عملکردی باکتری‌ها بر این مسیرهای متابولیکی تأثیر بگذارند (۲۰، ۲۱). فاژنوم، با تأثیر بر سیستم ایمنی میزبان می‌تواند به تعدیل پاسخ‌های التهابی منجر شود به گونه‌ای که این ویروس‌ها نه تنها از طریق کنترل جمعیت باکتری‌های پاتوژن بلکه از طریق اثرگذاری مستقیم بر سلول‌های ایمنی در تنظیم ایمنی ذاتی و اکتسابی موثر باشند. مطالعات نشان داده‌اند که فاژها قادرند با اتصال به گیرنده‌های سطحی سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک،

مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط را با تولید سایتوکاین‌ها تغییر دهند و به این ترتیب پاسخ‌های التهابی را تقویت یا مهار کنند (۲۲، ۲۳). این ویژگی می‌تواند در حفظ تعادل بین تحمل ایمنی و پاسخ دفاعی اهمیت داشته باشد.

از منظر عفونی، فاژنوم روده به‌عنوان یک عامل کلیدی در کنترل کلونیزاسیون و گسترش باکتری‌های بیماری‌زا عمل می‌کند. فاژها از طریق چرخه لیتیک می‌توانند به‌طور انتخابی باکتری‌های پاتوژن را از بین ببرند و در نتیجه به‌عنوان یک سد بیولوژیکی در برابر عفونت‌های روده‌ای عمل کنند. علاوه بر این، در شرایط دیسبیوز، تغییر در ترکیب فاژنوم می‌تواند منجر به افزایش یا کاهش حساسیت میزبان به عفونت‌ها شود (۲۴، ۲۵). فاژها از طریق انتقال افقی ژن‌ها می‌توانند ژن‌های مرتبط با ویرولانسی و مقاومت آنتی‌بیوتیکی را بین باکتری‌ها منتقل کنند که این امر می‌تواند پیامدهای مهمی برای سلامت انسان داشته باشد. این فرآیند ممکن است به ظهور سویه‌های مقاوم به درمان منجر شود، به‌ویژه در محیط روده که تراکم بالای میکروارگانیسم‌ها فرصت مناسبی برای تبادل ژنتیکی فراهم می‌کنند (۲۶).

در سال‌های اخیر، پیشرفت متانومیکس و پرومیکس نشان داده است که فاژنوم روده در افراد سالم می‌تواند نسبتاً پایدار باشد، اما در مواجهه با رژیم غذایی، آنتی‌بیوتیک‌ها، التهاب، عفونت، سن و بیماری تغییر می‌کند (۷-۵). این تغییرات ممکن است با بیماری‌های التهابی روده، عفونت‌های روده‌ای، دیس‌بیوزیس، چاقی، دیابت نوع ۲ و حتی پاسخ به برخی درمان‌ها ارتباط داشته باشد. با این حال، در بسیاری از موارد هنوز مشخص نیست که تغییرات فاژنوم علت بیماری هستند یا پیامد آن، هدف این مرور روایی، ارائه تصویری انتقادی و بالینی از نقش فاژنوم در تنظیم میکروبیوم روده و سلامت انسان است (۱۱، ۲۰-۱۴). همچنین مکانیسم‌های زیستی، پیامدهای ایمنی و متابولیک، نقش احتمالی آن‌ها در بیماری‌ها، کاربردهای درمانی و محدودیت‌های بهره‌گیری از دانش فاژنوم به‌بالین بررسی می‌شود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مرور روایی است. هدف، جمع‌بندی توصیفی و انتقادی شواهد موجود درباره نقش فاژئوم روده در ساختار و عملکرد میکروبیوم و پیامدهای آن بر سلامت انسان است. به دلیل ماهیت روایی مطالعه، برآورد کمی اثر، متآنالیز، غربالگری نظام‌مند دو مرحله‌ای، استخراج داده ساختارمند و ارزیابی رسمی خطر سوگیری انجام نشد. جست و جوی متون در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar برای بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ انجام شد. واژگان کلیدی شامل gut microbiome، bacteriophage، phageome، immune system، dysbiosis، virome، microbiota، obesity، metabolic disorders، infectious diseases، type 2 diabetes و phage therapy بود. این واژه‌ها با عملگرهای AND و OR ترکیب شدند. معیارهای ورود شامل مقالات داوری شده انگلیسی بود که به نقش باکتریوفاژها در ساختار، عملکرد یا پویایی میکروبیوم روده و ارتباط آن با سلامت یا بیماری پرداخته بودند. مطالعات کاملاً نامرتب، گزارش‌های غیر داوری شده، چکیده‌های کنفرانسی، سرمقاله‌ها و مقالاتی که فاقد داده یا تحلیل مرتبط با فاژئوم روده بودند، کنار گذاشته شدند. مطالعات وارد شده بر اساس محورهای موضوعی شامل اکولوژی فاژ-باکتری، ایمنی، عفونت، اختلالات متابولیک، فاژتراپی و محدودیت‌های روش شناختی تحلیل شدند.

یافته‌ها

فاژئوم به‌عنوان تنظیم‌کننده اکولوژی میکروبی روده فاژهای روده‌ای بخش مهمی از ویروبیوم دستگاه گوارش را تشکیل می‌دهند و با اثر بر ترکیب و عملکرد میکروبیوتا، در حفظ هموستاز روده نقش اساسی دارند. فاژهای دم‌دار طبقه‌بندی شده در کلاس Caudoviricetes، فاژهای Microviridae، فاژهای crAss-like phages و فاژهای رشته‌ای Inoviridae از مهم‌ترین گروه‌های فاژی

روده هستند که از طریق چرخه‌های لیتیک و لیزوژنیک، تنظیم جمعیت باکتری‌ها، انتقال افقی ژن، تغییر ویژگی‌های متابولیکی و مقاومت آنتی‌بیوتیکی، همچنین تأثیر بر بیوفیلم و پایداری اکوسیستم میکروبی را بر عهده دارند. علاوه بر این، ویروس‌های آلوده‌کننده آرکی باکترها نیز می‌توانند با اثر بر متابولیسم میکروبی و تولید متان در فیزیولوژی روده نقش داشته باشند. در مجموع، تعامل پیچیده میان فاژها و باکتری‌های میزبان، اهمیت فاژئوم را در سلامت و بیماری‌های روده‌ای برجسته می‌نماید (۱۹-۱۳). باکتریوفاژها با لیز مشخص، می‌توانند فراوانی گونه‌های هدف را کاهش دهند و به‌طور غیرمستقیم ساختار جامعه میکروبی، رقابت بین گونه‌ها و مسیرهای متابولیکی غالب را تغییر دهند (۷، ۱۱). فاژهای لیزوژنی با ادغام ژنوم خود در باکتری میزبان، از طریق «تبدیل لیزوژنی» می‌توانند ویژگی‌هایی مانند ویروولانس، مقاومت به استرس و ظرفیت متابولیکی را تغییر دهند. فرآیندهایی که در تکامل باکتری‌های روده اهمیت دارد اما ممکن است در گسترش ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی و عوامل ویروولانس نیز نقش داشته باشد (۸-۱۰). تعامل فاژها با میکروبیوم روده از نظر متابولیکی و ایمنی اهمیت ویژه‌ای دارد، زیرا دیسبیوزیس با اختلالاتی مانند چاقی و دیابت مرتبط است (۲۷، ۲۸). فاژتراپی با هدف قرار دادن باکتری‌های پاتوژن می‌تواند به بازگرداندن تعادل میکروبی، بهبود تولید متابولیت‌هایی مانند اسیدهای چرب زنجیره کوتاه و تعدیل پاسخ‌های ایمنی و التهابی کمک کند (۳۳-۲۹). همچنین، ترکیب پروبیوتیک‌ها و باکتریوفاژها در فرآورده‌هایی مانند AI-5 و GLR-6 با هدف حذف باکتری‌های نامطلوب و تقویت رشد باکتری‌های مفید رویکردی امیدبخش برای بازسازی میکروبیوم و بهبود اختلالات متابولیک مطرح شده است (۳۴). در میان فاژهای روده، crAss-like phages فراوان‌ترین گروه‌ها هستند و به دلیل پایداری طولانی مدت در ویروبیوم روده و ارتباط احتمالی با شاخص‌های اکولوژیک میکروبیوم، اهمیت ویژه‌ای دارند (۳۵-۳۳).

بازبرنامه‌ریزی متابولیک باکتری‌ها توسط فائوها

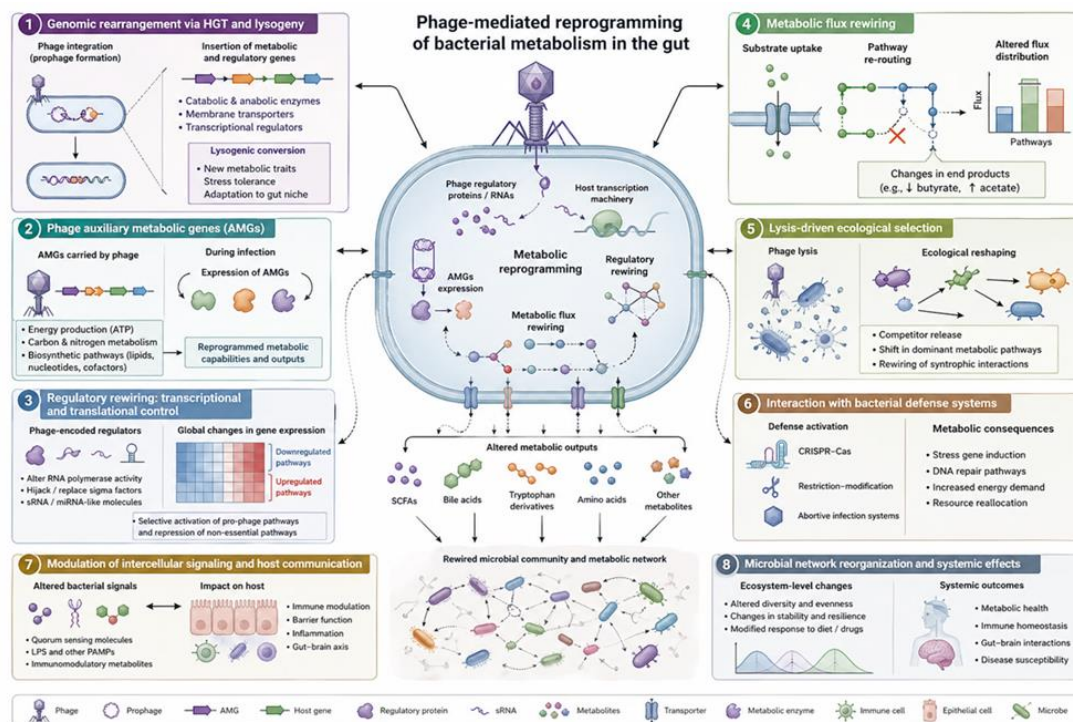
فائوها علاوه بر تغییر جمعیت باکتری‌ها، می‌توانند عملکرد متابولیکی آن‌ها را نیز از طریق انتقال افقی ژن، حمل ژن‌های متابولیکی کمکی، تغییر بیان ژن‌های باکتریایی و بازآرایی مسیرهای متابولیکی تحت تأثیر قرار دهند (۱۲-۸). این تغییرات ممکن است در روده به صورت تغییر در تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، متابولیت‌های مشتق از تریپتوفان، اسیدهای صفراوی ثانویه و مولکول‌های ایمونومدولاتور بروز نماید (۱۱، ۱۲، ۲۰).

از نظر بالینی، این متابولیت‌ها بر سد مخاطی، التهاب، حساسیت به انسولین و محور روده-کبد و روده-مغز اثرگذار می‌باشند. با این حال، بسیاری از این ارتباط‌ها هنوز در انسان به طور علی و قطعی اثبات نشده‌اند (۳۷-۳۵). فائوها از طریق چندین سازوکار می‌توانند متابولیسم باکتری‌ها و در نهایت عملکرد میکروبیوم روده را بازآرایی کنند. یکی از مهم‌ترین این مکانیسم‌ها، انتقال افقی ژن و لیزوژنی است که طی آن فائوها با ادغام در ژنوم باکتری، ژن‌های مرتبط با مسیرهای متابولیکی، ناقل‌های غشایی و تنظیم‌کننده‌های رونویسی را منتقل کرده و موجب ایجاد فنوتیپ‌های متابولیکی جدید، تغییر در تخمیر کربوهیدرات‌ها، تولید بوتیرات و پروپیونات و سازگاری بیش‌تر با محیط روده می‌شوند (۳۸). فائوها همچنین با حمل ژن‌های متابولیکی کمکی می‌توانند مسیرهای تولید انرژی، متابولیسم کربن و نیتروژن و سنتز اسیدهای چرب و نوکلئوتیدها را تنظیم کرده و در نتیجه پروفایل متابولیت‌های روده مانند اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، اسیدهای صفراوی ثانویه و متابولیت‌های مشتق از تریپتوفان را تغییر دهند (۳۹). علاوه بر این، عفونت فائوی با باز برنامه‌ریزی شبکه‌های رونویسی و ترجمه‌ای، از جمله تغییر فعالیت RNA polymerase و فاکتورهای سیگما، مسیرهای متابولیکی را به سمت نیازهای تکثیر فائو هدایت می‌کند (۴۰). فائوها می‌توانند جریان واقعی متابولیت‌ها در مسیرهای بیوشیمیایی (metabolic flux rewiring) را نیز تغییر دهند و مسیرهای تولید انرژی یا

متابولیت‌های کلیدی مانند بوتیرات را بازتنظیم کنند؛ تغییری که می‌تواند بر سلامت روده و التهاب اثر بگذارد (۴۱). از سوی دیگر، از طریق lysis-driven ecological selection، ساختار جامعه میکروبی و تعاملات بین گونه‌ای تغییر یافته و مسیرهای متابولیکی غالب در اکوسیستم روده بازآرایی می‌شود (۴۲). تعامل فائوها با سیستم‌های دفاعی باکتری مانند CRISPR-Cas نیز با تغییر در پاسخ‌های استرسی، ترمیم DNA و مصرف انرژی همراه است و می‌تواند متابولیسم باکتری را تحت تأثیر قرار دهد (۴۳). همچنین فائوها با تغییر در مولکول‌های سیگنال دهنده، quorum sensing، LPS و متابولیت‌های ایمونومدولاتور، ارتباط میان میکروب‌ها و میزبان را باز تنظیم کرده و بر ایمنی، نفوذپذیری روده و محور روده-مغز اثر می‌گذارند (۴۴). در مجموع، فائوها به عنوان «مهندسان اکوسیستم» با تغییر در روابط بین گونه‌ها، تنوع و پایداری میکروبیوم و پاسخ آن به رژیم غذایی یا داروها، نقش مهمی در تعیین حالت عملکردی میکروبیوم ایفا می‌کنند (۴۵، ۴۶) (تصویر شماره ۱).

تعامل فائوها با سیستم ایمنی و عفونت‌ها

فائوها از دو مسیر بر سیستم ایمنی اثر می‌گذارند. نخست، به صورت غیرمستقیم از طریق تغییر ترکیب میکروبیوم و کاهش باکتری‌های پاتوژن یا التهاب‌زا که می‌تواند میزان مولکول‌های محرک ایمنی مانند لیپوپلی‌ساکارید و پپتیدوگلیکان را تغییر دهند. دوم، از طریق تعامل مستقیم فائوها یا اجزای آن‌ها با مخاط و سلول‌های ایمنی، هر چند مکانیسم و پیامدهای بالینی این تعاملات هنوز به طور کامل مشخص نشده است (۷، ۲۲، ۲۳). در عفونت‌های باکتریایی، به ویژه موارد مقاوم به آنتی‌بیوتیک، فائوترابی به عنوان رویکردی اختصاصی برای لیز پاتوژن‌ها مطرح شده و در مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف آسیب کم‌تری به باکتری‌های کومنسال وارد می‌کند (۲۵-۲۱).



تصویر شماره ۱: سازوکارهای مولکولی دخیل در بازآرایی و بازبرنامهریزی متابولیکی باکتری‌ها توسط باکتیوفاژها، این فرایندها شامل انتقال افقی ژن، لیزوژنی، ژن‌های متابولیکی کمکی، بازتنظیم شبکه‌های رونویسی و ترجمه‌ای، تغییر جریان‌های متابولیکی و بازآرایی تعاملات اکولوژیک در میکروبیوم روده می‌باشد.

اثر بخشی checkpoint inhibitors را افزایش دهند. هر چند این تعاملات هنوز به‌طور کامل شناسایی نشده‌اند (۴۹، ۵۰). همچنین فاژتراپی می‌تواند با تنظیم تولید سایتوکاین‌هایی مانند $TNF-\alpha$ و $IL-6$ و تعدیل التهاب، پاسخ ایمنی متعادل‌تری ایجاد کنند و از آسیب بافتی و دیسبیوزیس ناشی از آنتی‌بیوتیک‌ها بکاهند (۵۳-۵۱).

فاژئوم و بیماری‌های التهابی روده

بیماری‌های التهابی روده از مهم‌ترین حوزه‌هایی هستند که در آن‌ها تغییرات ویروییوم و فاژئوم گزارش شده است. برخی مطالعات انسانی نشان داده‌اند که در بیماری‌های التهابی روده، تنوع و ترکیب ویروییوم دستخوش تغییر می‌شود و ممکن است افزایش نسبی برخی فاژها با کاهش باکتری‌های مفید یا اختلال در پایداری اکولوژیک همراه باشد (۱۶-۱۳، ۵۴). با این حال، تفسیر این یافته‌ها باید با احتیاط انجام شود، زیرا عواملی مانند التهاب مخاط، مصرف دارو و

با این حال، موفقیت بالینی آن به انتخاب مناسب فاژ، حساسیت سویه باکتریایی، محل عفونت، پاسخ ایمنی میزبان و کیفیت فرآورده وابسته است. در کودکان به‌ویژه نوزادان، بیماران نقص ایمنی و دریافت کنندگان طولانی مدت آنتی‌بیوتیک، فاژتراپی ممکن است برای تعدیل دقیق‌تر میکروبیوم سودمند باشد، اما ارزیابی ایمنی و پیامدهای بلند مدت آن ضروری است. فاژها همچنین می‌توانند عفونت‌های گوارشی مانند کلستریدیوم دیفیسیل را کنترل کرده و با حفظ تعادل میکروبی از سیستم ایمنی حمایت کنند (۴۷). تغییرات فاژ در میکروبیوم می‌تواند مسیرهای ایمنی ذاتی و اکتسابی را تعدیل کرده و در برخی موارد با افزایش سایتوکاین‌های ضد التهابی، در پیشگیری از بیماری‌های خودایمنی نقش داشته باشد (۴۸). فاژهای مهندسی شده در حوزه ایمونوتراپی و سرطان نیز مورد توجه قرار گرفته‌اند، زیرا تغییر میکروبیوم می‌تواند پاسخ ایمنی علیه سلول‌های توموری و

آنتی‌بیوتیک، رژیم غذایی و شدت بیماری همگی می‌توانند به‌طور مستقل بر ترکیب فاژنوم اثر بگذارند. بنابراین، مشاهده الگوی تغییر در فاژها به‌تنهایی برای اثبات نقش علی کافی نیست و نیاز به مطالعات طولی، نمونه‌برداری همزمان از باکتریوم و ویروبیوم و رویکردهای چندآمیک برای تفکیک علت از پیامد می‌باشد.

فاژنوم و اختلالات عصبی

شواهد رو به رشدی نشان می‌دهد که فاژها در چارچوب محور روده - مغز نیز عمل می‌کنند. آن‌ها با تغییر در متابولیت‌های میکروبی، تولید نوروترانسمیترها و تنظیم مسیرهای التهابی، می‌توانند بر عملکرد سیستم عصبی مرکزی اثر گذاشته و در اختلالاتی مانند اضطراب، افسردگی و سایر بیماری‌های نورولوژیک نقش غیرمستقیم داشته باشند. بنابراین، فاژنوم نه تنها به‌عنوان یک تنظیم‌کننده میکروبی، بلکه به‌عنوان یک واسطه مهم در ارتباط میان روده و سایر سیستم‌های بدن، جایگاه ویژه‌ای در حفظ سلامت انسان دارد (۵۵، ۵۶).

فاژنوم، چاقی و دیابت نوع ۲

میکروبیوم روده نقش اساسی در تنظیم متابولیسم انرژی، تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، التهاب خفیف مزمن، متابولیسم اسیدهای صفراوی و حساسیت به انسولین دارد (۲۰ - ۱۷). دیسیوزیس میکروبیوتا با چاقی و اختلالات متابولیک مرتبط است (۵۷). در این میان، باکتریوفاژها به‌طور غیرمستقیم از طریق تنظیم ترکیب باکتریایی می‌توانند در این مسیر نقش داشته باشند. شواهد موجود عمدتاً از مطالعات حیوانی، داده‌ها و پژوهش‌های ویرومیک حاصل شده‌اند و هنوز فاقد تأیید بالینی هستند. بنابراین، فاژتراپی یا ویرایش فاژی میکروبیوم در حال حاضر بیش‌تر یک فرضیه درمانی امیدوارکننده برای اختلالات متابولیک محسوب می‌شود تا یک روش درمانی که اثبات شده باشد (۲۰ - ۱۸). از نظر مکانیسمی، برخی باکتری‌های روده مانند فرمیکوت و

باکترئیدت در استخراج انرژی از رژیم غذایی نقش دارند و تغییر نسبت آن‌ها می‌تواند در بروز چاقی مؤثر باشد. فاژتراپی با هدف قرار دادن باکتری‌های خاص، به‌ویژه گونه‌های مرتبط با افزایش استخراج انرژی یا التهاب، ممکن است به بهبود وضعیت متابولیک کمک نماید. همچنین، کاهش باکتری‌های پاتوژن می‌تواند التهاب و اختلالات متابولیک را کاهش دهد و از این طریق در کنترل وزن مؤثر باشد (۵۸). با وجود این پتانسیل، محصولات تجاری فاژتراپی برای چاقی هنوز در مراحل ابتدایی توسعه قرار دارند. شرکت‌هایی در حال توسعه فاژهای مهندسی شده برای تعدیل میکروبیوتای روده و بهبود پیامدهای متابولیک هستند (۵۹، ۶۰).

در دیابت نوع ۲، مکانیسم‌هایی مانند افزایش نفوذپذیری روده، تولید لیپوپلی‌ساکارید و التهاب متابولیک از عوامل کلیدی مقاومت به انسولین محسوب می‌شوند (۱۸). برخی باکتری‌های گرم‌منفی مانند *شریشیا کلائی* و *انتروباکتر* می‌توانند در افزایش التهاب نقش داشته باشند. در این چارچوب، فاژتراپی با کاهش این باکتری‌ها ممکن است به کاهش التهاب، بهبود سد روده‌ای و افزایش حساسیت به انسولین کمک کند (۶۱). مطالعات حیوانی نیز نشان داده‌اند که مداخله با فاژها می‌تواند ترکیب میکروبیوتا را تغییر داده، نشانگرهای التهابی را کاهش دهد و متابولیسم گلوکز را بهبود بخشد. با این حال، این نتایج هنوز نیازمند تأیید در کارآزمایی‌های انسانی کنترل شده هستند. از منظر کاربرد تجاری، چندین پلتفرم در حال توسعه فاژتراپی برای اهداف متابولیک هستند (۶۲، ۶۳). در مجموع، فاژتراپی به‌عنوان یک رویکرد نوظهور برای مدیریت چاقی و دیابت نوع ۲ دارای پتانسیل علمی است، اما هنوز در مرحله تحقیقاتی قرار دارد و نیازمند مطالعات بالینی گسترده برای تأیید اثربخشی و ایمنی است.

فاژتراپی و پزشکی دقیق مبتنی بر میکروبیوم

فاژتراپی به‌طور سنتی برای درمان عفونت‌های باکتریایی مطرح بوده است، اما امروزه در چارچوب

پزشکی دقیق، به عنوان ابزاری برای اصلاح انتخابی میکروبیوم نیز در حال بررسی است. تفاوت مهم فاژها با بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها، اختصاصیت سویه‌ای یا گونه‌ای آن‌ها است. این ویژگی می‌تواند مزیت باشد، اما همزمان چالش مهمی نیز محسوب می‌شود. زیرا برای هر بیمار ممکن است نیاز به شناسایی دقیق پاتوژن و انتخاب فاژ مناسب وجود داشته باشد (۲۸-۲۹). چالش‌های اصلی فاژتراپی شامل محدودیت دامنه میزبان، ایجاد مقاومت باکتریایی به فاژ، پاسخ ایمنی ضد فاژ، خطر انتقال ژن‌های نامطلوب، لزوم حذف اندوتوکسین و ناخالصی‌ها، پایداری فرآورده، دوزبندی و مسیر تجویز است (۲۸-۲۹). از این رو، توسعه فاژتراپی باید همراه با استانداردهای دقیق تولید، کنترل کیفیت، توالی‌یابی ژنومی فاژ، ارزیابی عدم وجود ژن‌های ویروولانس یا مقاومت، و طراحی کارآزمایی‌های بالینی با نقاط پایانی روشن باشد. در آینده، ترکیب فاژتراپی با پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها، پیوند میکروبی مدفوع، پیوند ویروبیوم مدفوع یا پلنترم‌های ویرایش میکروبیوم ممکن است به راهبردهای دقیق‌تری منجر شود. با این حال، چنین رویکردهایی هنوز در مراحل توسعه اند و نباید با درمان‌های استاندارد و اثبات شده اشتباه گرفته شوند.

بحث

باکتریوفاژها، به عنوان اجزای غالب ویروبیوم روده، نقشی بسیار فراتر از تخریب باکتری‌ها دارند. یافته‌های این مرور نشان می‌دهد فاژها در مرز میان اکولوژی میکروبی، ژنتیک باکتریایی، متابولیسم و ایمنی قرار گرفته‌اند. آن‌ها می‌توانند ویراستاران خاموش میکروبیوم باشند. گاهی با حذف یک باکتری، گاهی با افزودن یک ژن و گاهی با تغییر مسیرهای متابولیک یک جامعه میکروبی بر میکروبیوم و سلامت عمومی تأثیر گذار باشند. فاژئوم را نباید ذاتاً مفید یا مضر دانست. فاژها ممکن است در عفونت مقاوم به آنتی‌بیوتیک، نجات‌بخش باشند، اما در یک اکوسیستم ملتهب با

حذف باکتری‌های سودمند یا تحریک پاسخ ایمنی به تشدید التهاب کمک کنند. همین دوگانگی باعث می‌شود فاژها هم فرصت درمانی و هم منبع نگرانی زیستی باشند (۲۸-۲۹، ۷۱-۶۴).

در بیماری‌های التهابی روده، شواهد موجود نشان می‌دهد که تغییرات فاژئوم با بیماری همراه است. اما هنوز مشخص نیست که این تغییرات علت بیماری هستند، پیامد التهاب هستند یا بخشی از چرخه معیوب التهاب و دیس بیوزیس و برای پاسخ به این سؤال، مطالعات مقطعی کافی نمی‌باشند. فاژتراپی برای چاقی، دیابت یا بیماری قلبی-عروقی همچنان در مرحله پژوهش است و نیاز به شواهد انسانی قوی دارد.

در حوزه عفونت، سطح شواهد بالینی در مقایسه با بسیاری از حوزه‌های دیگر پیشرفته‌تر است. گزارش‌های موردی، مطالعات ایمنی و برخی کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که فاژتراپی می‌تواند در موارد منتخب و پیچیده به‌ویژه عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک یک گزینه درمانی امید بخش باشد. در جمعیت کودکان، اهمیت این موضوع دو چندان است، زیرا میکروبیوم در حال شکل‌گیری بوده و هر گونه مداخله‌ای که بتواند اکولوژی روده را تغییر دهد، ممکن است پیامدهای کوتاه مدت و بلند مدت به همراه داشته باشد. از این رو، کاربرد فاژتراپی در کودکان باید در قالب مطالعات دقیق و کنترل شده و با در نظر گرفتن ملاحظات ایمنی، سن، وضعیت ایمنی، تغذیه، مصرف آنتی‌بیوتیک و پیامدهای مرتبط با رشد و تکامل مورد ارزیابی قرار گیرد (۷۵-۷۲).

در حوزه کاربردهای درمانی، فاژتراپی به عنوان جایگزین یا مکمل آنتی‌بیوتیک‌ها، پتانسیل قابل توجهی در کنترل عفونت‌های مقاوم به دارو و بازسازی تعادل میکروبی روده نشان داده است. مزیت اصلی فاژها، اختصاصیت بالای آن‌ها است، به گونه‌ای که قادرند سویه‌های پاتوژن یا مرتبط با دیسبیوزیس را به صورت هدفمند حذف کنند، در حالی که جمعیت باکتری‌های مفید و کومنسال تا حد زیادی دست نخورده باقی

می‌ماند. این ویژگی، کاربرد آن‌ها را در درمان عفونت‌هایی مانند *شریشیا کلائی* O157:H7، گونه‌های سالمونلا و کلستریدیم *دیفیسلی* به‌ویژه در شرایط مقاومت آنتی‌بیوتیکی، تقویت می‌کند (۷۹-۷۶). با وجود این پتانسیل قابل توجه، چالش‌های متعددی در مسیر انتقال فاژتراپی از سطح آزمایشگاهی به کاربرد بالینی وجود دارد. تنوع بالای جامعه فاژی و پویایی مداوم جمعیت‌های باکتریایی، طراحی کوکتل‌های فاژی پایدار و مؤثر را دشوار می‌سازد. همچنین، باکتری‌ها از طریق مکانیسم‌هایی نظیر تغییر گیرنده‌های سطحی، سیستم CRISPR-Cas و تولید پروتئین‌های ضد فاژی می‌توانند مقاومت ایجاد کنند. علاوه بر این، نبود استانداردهای جهانی برای جداسازی، شناسایی، تولید انبوه و کنترل کیفیت فاژها، مانعی جدی در توسعه بالینی گسترده آن‌ها محسوب می‌شود. در این میان، ترکیب فاژتراپی با رویکردهای نوین مانند پیوند میکروبی مدفوع و پیوند ویروسی مدفوع چشم‌اندازهای جدیدی ایجاد کرده است. پیوند میکروبی مدفوع می‌تواند با بازسازی جامعه باکتریایی سالم، محیط مناسبی برای عملکرد فاژهای درمانی فراهم کند. از سوی دیگر، پیوند میکروبی مدفوع با هدف اصلاح مستقیم جامعه ویروسی روده، از جمله فاژها، قادر است دیسبیوزیس ویروسی را که می‌تواند نقش اولیه یا تشدید کننده در دیسبیوزیس باکتریایی داشته باشد را تعدیل نماید. ترکیب این رویکردها با هدف ایجاد یک اکوسیستم میکروبی پایدار و یکپارچه می‌تواند نتایج درمانی جامع‌تری به همراه داشته باشد. هر چند این حوزه هنوز در مراحل ابتدایی قرار دارد و نیازمند درک عمیق‌تری از تعاملات پیچیده بین ویروس‌ها، باکتری‌ها و میزبان است (۸۲-۸۰).

تحلیل داده‌های آزمایشگاهی در این مرور، الگوهای مشخصی از تغییرات در جوامع فاژی در شرایط دیسبیوزیس را نشان می‌دهد. برای مثال، در بیماری‌های التهابی روده، افزایش فراوانی فاژهای لیتیک علیه باکتری‌های تولید کننده اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، از

جمله فکالی باکتریوم، گزارش شده است. در حالی که تنوع فاژهای لیزوژنیک کاهش می‌یابد. فاژهای لیزوژنیک که توانایی ادغام ژنوم خود در ژنوم میزبان را دارند، معمولاً در حفظ تعادل اکولوژیک و تنظیم بیان ژن‌های مفید در باکتری‌های کومنسال نقش دارند. این یافته‌ها فراتر از یک همبستگی ساده بوده و نشان می‌دهند که تغییرات در جامعه فاژی می‌تواند نه تنها پیامد، بلکه عامل تشدید کننده دیسبیوزیس نیز باشد (۸۵-۸۳).

در زمینه اختلالات متابولیسمی میزبان، شواهد نشان داد که فاژها می‌توانند با هدف قرار دادن باکتری‌های کلیدی تولید کننده متابولیت‌هایی مانند اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، به‌طور غیرمستقیم مسیرهای متابولیسمی حیاتی را تحت تأثیر قرار دهند. به‌عنوان مثال، کاهش جمعیت فکال *لیباکتریوم پراوسینتری* در اثر فعالیت فاژهای لیتیک می‌تواند منجر به کاهش تولید این اسیدهای چرب، افزایش نفوذپذیری روده و در نهایت تشدید التهاب سیستمیک شود. این مکانیسم می‌تواند ارتباط میان دیسبیوزیس و بیماری‌های متابولیک مانند چاقی و دیابت نوع ۲ را تا حدی توضیح دهد. از این منظر، فاژها نه تنها به‌عنوان عوامل تنظیم کننده میکروبی، بلکه به‌عنوان واسطه‌های غیرمستقیم در تنظیم متابولیسم میزبان قابل بررسی هستند (۸۵).

در زمینه چاقی، نتایج این مرور نشان داد که تغییر در نسبت باکتری‌های غالب روده، به‌ویژه افزایش نسبت فرمیکوت به باکترئیدت، می‌تواند با افزایش استخراج انرژی از رژیم غذایی همراه باشد. فاژها با هدف‌گیری انتخابی این گروه‌های باکتریایی، ممکن است این تعادل را تعدیل کنند. این موضوع یک مکانیسم بالقوه برای نقش فاژتراپی در کاهش وزن یا بهبود شاخص‌های متابولیک مطرح می‌کند. با این حال، شواهد موجود عمدتاً محدود به مطالعات حیوانی یا داده‌های همبستگی هستند و شواهد علی در انسان هنوز کافی نیست (۸۵).

در مورد دیابت نوع ۲، داده‌های آزمایشگاهی نشان دادند که فاژها ممکن است از طریق کاهش باکتری‌های

پاتوژن و مولد التهاب به بهبود حساسیت به انسولین کمک نمایند. کاهش گونه‌هایی مانند /شریشیا کلاهی و /نتروباکتر می‌تواند منجر به کاهش تولید لیپوپلی ساکارید و در نتیجه کاهش التهاب مزمن درجه پایین شود. فرآیندی که یکی از مکانیسم‌های کلیدی در پاتوژن مقاومت به انسولین محسوب می‌شود. بنابراین، فاز تراپی می‌تواند به عنوان یک ابزار بالقوه در تعدیل التهاب متابولیک مطرح شود، هر چند پیچیدگی تعاملات میکروبی و تفاوت‌های فردی در میکروبیوم، کاربرد بالینی آن را با چالش مواجه می‌سازد (۸۵).

از منظر ایمنی‌شناسی، یافته‌های آزمایشگاهی نشان داد که فازها می‌توانند نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی میزبان ایفا کنند. این اثرات ممکن است به صورت مستقیم از طریق تعامل با سلول‌های ایمنی یا به صورت غیر مستقیم از طریق تغییر ترکیب میکروبی اعمال شوند. تغییر در ساختار میکروبی می‌تواند الگوهای تولید سایتوکاین‌ها را تغییر داده و تعادل بین پاسخ‌های التهابی و ضدالتهابی را تحت تأثیر قرار دهد. این موضوع در بیماری‌های التهابی روده و همچنین در پاسخ به ایمونوتراپی‌های سرطان اهمیت ویژه‌ای دارد. با این حال، اثرات ایمنی فازها دوگانه بوده و به زمینه زیستی وابسته است به طوری که ممکن است در شرایط مختلف موجب تقویت یا مهار پاسخ ایمنی شوند (۲۲، ۲۳). از نظر روش‌شناسی، مطالعه فازنوم با محدودیت‌های قابل توجهی مواجه است. بسیاری از فازها هنوز قابل کشت نیستند و پایگاه‌های داده ژنومی و پروسی ناقص‌اند. بخش قابل توجهی از توالی‌های پروسی همچنان ناشناخته باقی مانده است. همچنین تفاوت در روش‌های استخراج، توالی‌یابی و تحلیل داده‌ها بین مطالعات مختلف، و نیز نبود داده‌های همزمان باکتریوم و متابولوم، تفسیر نتایج را دشوار می‌سازد (۳۵-۳۱). این محدودیت‌ها یکی از دلایل اصلی دشواری در مقایسه مستقیم نتایج مطالعات مختلف محسوب می‌شوند (۶۴). در مجموع، اگر چه این مرور تصویری جامع از نقش فازنوم روده ارائه می‌دهد، اما باید در نظر داشت که همچنان با

محدودیت‌های روش‌شناختی و شکاف‌های دانشی قابل توجهی همراه است.

این مطالعه یک مرور روایی است و انتخاب منابع به صورت نظام‌مند کامل و بر اساس PRISMA انجام نشد و خطر سوگیری انتخاب منابع وجود دارد. همچنین به دلیل ناهمگونی مطالعات، تفاوت در روش‌های استخراج و ویروس‌ها، پلتفرم‌های توالی‌یابی، پایگاه‌های داده و جمعیت‌های مورد مطالعه امکان ترکیب کمی نتایج وجود نداشت. محدودیت مهم دیگر، کمبود داده‌های انسانی مداخله‌ای است. بسیاری از ادعاهای مربوط به نقش فازها در متابولیسم، ایمنی یا بیماری‌های مزمن حاصل از مطالعات حیوانی، آزمایشگاهی یا مشاهده‌ای می‌باشند. بنابراین، نتایج باید با احتیاط و بدون تعمیم بیش از حد به بالین تفسیر شوند، تحقیقات آینده باید بر چند محور، مطالعات طولی انسانی برای تفکیک علت از پیامد در تغییرات فازنوم، کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده برای ارزیابی فاز تراپی در عفونت‌های منتخب و مقاوم، استفاده همزمان از متازنومیکس، ویرومیکس، متاترانسکریپتومیکس و متابولومیکس، توسعه استانداردهای جهانی برای جداسازی، شناسایی، تولید و کنترل کیفیت فازها، طراحی رویکردهای شخصی‌سازی شده مبتنی بر پروفایل فازنوم و میکروبیوم هر بیمار، متمرکز شوند (۲۴-۳۵).

در حوزه اطفال، مطالعات باید به طور خاص اثر سن، تغذیه، زایمان، آنتی‌بیوتیک، واکسیناسیون، نقص ایمنی و بیماری‌های زمینه‌ای را بر پاسخ به فازها بررسی کنند. بدون چنین داده‌هایی، انتقال مستقیم یافته‌های بزرگسالان به کودکان از نظر علمی و اخلاقی قابل دفاع نیست.

فازنوم روده یکی از اجزای فعال و پویای میکروبیوم انسان است که از طریق لیز انتخابی باکتری‌ها، لیزوژنی، انتقال افقی ژن، تغییر مسیرهای متابولیک و تعدیل پاسخ‌های ایمنی می‌تواند بر سلامت میزبان اثر بگذارد. شواهد موجود نقش بالقوه فازها را در عفونت‌ها، التهاب روده و برخی اختلالات متابولیک نشان می‌دهد با این

سپاسگزاری

از مرکز تحقیقات عفونی اطفال جهت ارائه امکانات لازم برای جستجوی مقالات از پایگاه های اطلاعاتی قدردانی می شود.

حال در بیش تر حوزه ها، به ویژه چاقی، دیابت و بیماری های قلبی عروقی، شواهد هنوز برای نتیجه گیری بالینی قطعی کافی نیست. آینده کاربرد بالینی فاژئوم به مطالعات طولی انسانی، کارآزمایی های کنترل شده، استانداردسازی ویرومیکس، ارزیابی ایمنی و توسعه درمان های شخصی سازی شده وابسته است

References

- 1- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59-65. PMID: 20203603
- 2- Camarillo-Guerrero LF, Almeida A, Rangel-Pineros G, Finn RD, Lawley TD. Massive expansion of human gut bacteriophage diversity. *Cell*. 2021 18;184(4):1098-1109.e9.
- 3- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486(7402):207-214. PMID: 22699609
- 4- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449(7164):804-810. PMID: 17943116
- 5- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90(3):859-904. PMID: 20664075.
- 6- Reyes A, Semenkovich NP, Whiteson K, Rohwer F, Gordon JI. Going viral: next-generation sequencing applied to phage populations in the human gut. *Nat Rev Microbiol* 2012;10(9):607-617. PMID: 22864248.
- 7- Breitbart M, Rohwer F. Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? *Trends Microbiol* 2005;13(6):278-284. PMID: 15936660
- 8- Manrique P, Bolduc B, Walk ST, van der Oost J, de Vos WM, Young MJ. Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(37):10400-10405. PMID: 27573828
- 9- Modi SR, Lee HH, Spina CS, Collins JJ. Antibiotic treatment expands the resistance reservoir and ecological network of the phage metagenome. *Nature* 2013; 499(7457): 219-222. PMID: 23748443.
- 10- Touchon M, Rocha EP. The small, slow and specialized CRISPR and anti-CRISPR of gut bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2016;14(10):575-588. PMID: 27573379.
- 11- Barr JJ, Auro R, Furlan M, Whiteson KL, Erb ML, Pogliano J, et al. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(26): 10771-10776. PMID: 23690590.
- 12- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;13(4):260-270. PMID: 22411464.
- 13- Hsu BB, Gibson TE, Yeliseyev V, Liu Q, Bry L, Silver PA, et al. Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse

- model. *Cell Host Microbe* 2019;25(6):803-814. PMID: 31126717.
- 14- Shkorporov AN, Hill C. Bacteriophages of the human gut: the "known unknown" of the microbiome. *Cell Host Microbe* 2019;25(2):195-209. PMID: 30763534
 - 15- Clokie MR, Millard AD, Letarov AV, Heaphy S. Phages in nature. *Bacteriophage* 2011;1(1):31-45. PMID: 21687533
 - 16- Brüssow H, Canchaya C, Hardt WD. Phages and the evolution of bacterial pathogens. *Science* 2004;303(5665):1616-1619. PMID: 15016998.
 - 17- Mirzaei MK, Maurice CF. Ménage à trois in the human gut: interactions between host, bacteria and phages. *Nat Rev Microbiol* 2017;15(7):397-408. PMID: 28461672.
 - 18- Roux S, Krupovic M, Poulet A, Debroas D, Enault F. Evolution and diversity of the Microviridae viral family through a collection of 81 new complete genomes assembled from virome reads. *PLoS One* 2012;7(7):e40418. PMID: 22808158.
 - 19- Dutilh BE, Cassman N, McNair K, Sanchez SE, Silva GGZ, Boling L, et al. A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes. *Nat Commun* 2014;5:4498. PMID: 25058182.
 - 20- Mai-Prochnow A, Hui JG, Kjelleberg S, Rakonjac J, McDougald D, Rice SA. Big things in small packages: the genetics of filamentous phage and effects on fitness of their host. *FEMS Microbiol Rev* 2015; 39(4): 465-487. PMID: 25985711
 - 21- Rahimzadeh G, Resch G, Rezai MS, Nemati Hevelae E. Characterization and lytic activity of isolated *Escherichia coli* bacteriophages against *Escherichia coli* in vitro. *Iran J Med Sci* 2020;45(4):298-303. PMID: 32801516.
 - 22- Rahimzadeh G, Saeedi M, Moosazadeh M, Hashemi SMH, Babaei AH, Rezai MS, et al. Encapsulation of bacteriophage cocktail into chitosan for the treatment of bacterial diarrhea. *Sci Rep* 2021;11:15603. PMID: 34341440.
 - 23- Rahimzadeh G, Saeedi M, Farshidi F, Rezai MS. Phage therapy in treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2018;28(165):203-212.
 - 24- Van Belleghem JD, Dąbrowska K, Vanechoutte M, Barr JJ, Bollyky PL. Interactions between bacteriophage, bacteria, and the mammalian immune system. *Viruses* 2019;11(1):10. PMID: 30609839.
 - 25- Górski A, Dąbrowska K, Międzybrodzki R, Weber-Dąbrowska B, Łusiak-Szelachowska M, Jończyk-Matysiak E, et al. Phages and immunomodulation. *Future Microbiol* 2017;12(10):905-914. PMID: 28665209.
 - 26- Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015;160(3):447-460. PMID: 25619688
 - 27- Reyes A, Blanton LV, Cao S, Zhao G, Manary M, Trehan I, et al. Gut DNA viromes of Malawian twins discordant for severe acute malnutrition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(38):11941-11946. PMID: 26351662.
 - 28- Penadés JR, Chen J, Quiles-Puchalt N, Carpena N, Novick RP. Bacteriophage-mediated spread of bacterial virulence genes. *Curr Opin Microbiol* 2015;23:171-178. PMID: 25528236

- 29- Abedon ST, García P, Mullany P, Aminov R. Phage therapy: past, present and future. *Front Microbiol* 2017;8:981. PMID: 28620362
- 30- Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JL. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008; 3(4):213-223. PMID: 18407065.
- 31- Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes* 2012;3(4):289-306. PMID: 22572875.
- 32- Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol* 2016;7:185. PMID: 26925050.
- 33- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157(1):121-141. PMID: 24679531.
- 34- Galtier M, De Sordi L, Sivignon A, de Vallée A, Maura D, Neut C, et al. Bacteriophages targeting adherent invasive *Escherichia coli* strains as a promising treatment for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11(7):840-847. PMID: 28369396.
- 35- Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, Moltzau-Anderson J, Bharti R, Grasis JA, et al. Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2017;152(4):799-811. PMID: 27866880
- 36- Moghadam MT, Amirmozafari N, Shariati A, Hallajzadeh M, Mirkalantari S, Khoshbayan A, et al. How phages overcome the challenges of bacterial resistance in clinical infections. *Infect Drug Resist* 2020;13:45-61. PMID: 32021309.
- 37- Hurwitz BL, U'Ren JM. Viral metabolic reprogramming in marine ecosystems. *Curr Opin Microbiol* 2016;31:161-168. PMID: 27061686.
- 38- Breitbart M, Bonnain C, Malki K, Sawaya NA. Phage puppet masters: bacterial takeover by phages. *Nat Rev Microbiol* 2018;16(10):561-573. PMID: 30014098
- 39- Ankrah NYD, Budinoff CR, Wilson WH, Wilhelm SW, Buchan A. Genome, transcriptome, and proteome-level viral-mediated metabolic reprogramming in marine systems. *ISME J* 2018;12(10):2346-2357.
- 40- Feiner R, Argov T, Rabinovich L, Sigal N, Borovok I, Herskovits AA. A new perspective on lysogeny: prophages as active regulatory switches of bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2015;13(10):641-650. PMID: 26373372
- 41- Breitbart M, Bonnain C, Malki K, Sawaya NA. Phage puppet masters of the marine microbial realm. *Nat Microbiol* 2018;3(7):754-766. PMID: 30013288
- 42- Hyman P, Abedon ST. Bacteriophage host range and bacterial resistance. *Adv Appl Microbiol* 2010;70:217-248. PMID: 20359459.
- 43- Ankrah NYD, May AL, Middleton JL, Jones DR, Hadden MK, Gooding JR, et al. Phage infection of an environmentally relevant marine bacterium alters host metabolism and lysate composition. *ISME J* 2014;8(5):1089-1100. PMID: 24304670
- 44- Rodriguez-Valera F, Martin-Cuadrado AB, Rodriguez-Brito B, Pasic L, Thingstad TF,

- Rohwer F, et al. Explaining microbial population genomics through phage predation. *Nat Rev Microbiol* 2009;7(11):828-836. PMID: 19834481.
- 45- Hampton HG, Watson BNJ, Fineran PC. The arms race between bacteria and their phage foes. *Nature* 2020;577(7790):327-336. PMID: 31942051.
- 46- Reyes A, Semenkovich NP, Whiteson K, Rohwer F, Gordon JI. Going viral: next-generation sequencing applied to phage populations in the human gut. *Nat Rev Microbiol* 2012;10(9):607-617. PMID: 22864248.
- 47- Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the human gut: the "known unknown" of the microbiome. *Cell Host Microbe* 2019;25(2):195-209. PMID: 30763534.
- 48- Mirzaei MK, Maurice CF. Ménage à trois in the human gut: interactions between host, bacteria and phages. *Nat Rev Microbiol* 2017;15(7):397-408. PMID: 28461672.
- 49- Barr JJ, Auro R, Furlan M, Whiteson KL, Erb ML, Pogliano J, et al. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(26):10771-10776. PMID: 23690590.
- 50- Van Bellegheem JD, Dąbrowska K, Vanechoutte M, Barr JJ, Bollyky PL. Interactions between bacteriophage, bacteria, and the mammalian immune system. *Viruses* 2019;11(1):10. PMID: 30609839.
- 51- Górski A, Międzybrodzki R, Borysowski J, Dąbrowska K, Wierzbicki P, Ohams M, et al. Phage therapy: current status and perspectives. *Med Res Rev* 2020; 40(1): 459-463. PMID: 31392834.
- 52- Gogokhia L, Buhrke K, Bell R, Hoffman B, Brown DG, Hanke-Gogokhia C, et al. Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and colitis. *Cell Host Microbe* 2019;25(2):285-299. PMID: 30763537.
- 53- Miernikiewicz P, Dąbrowska K, Piotrowicz A, Owczarek B, Wojas-Turek J, Kicielińska J, et al. T4 phage and its head surface proteins do not stimulate inflammatory mediator production. *PLoS One* 2013;8(8):e71036. PMID: 23967147
- 54- Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host Microbe* 2019;25(2):219-232. PMID: 30763536.
- 55- Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, Schooley RT. Phage therapy: from biological mechanisms to future directions. *Cell* 2023;186(1):17-31. PMID: 37019105
- 56- Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015;160(3):447-460. PMID: 25619688
- 57- Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev* 2019;99(4):1877-2013. PMID: 31460832.
- 58- 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):2173-2179. PMID: 25649632.
- 59- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with

- increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444(7122):1027-1031. PMID: 17183312.
- 60- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444(7122):1022-1023. PMID: 17183309.
- 61- Cully M. Microbiome therapeutics go small molecule. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18(8):569-572. PMID: 31399751
- 62- Hsu BB, Gibson TE, Yeliseyev V, Liu Q, Bry L, Silver PA, et al. Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model. *Cell Host Microbe* 2019;25(6):803-814. PMID: 31126717
- 63- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56(7):1761-1772. PMID: 17456850.
- 64- Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(3):649-659. PMID: 11181338.
- 65- Reyes A, Haynes M, Hanson N, Angly FE, Heath AC, Rohwer F, et al. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature* 2010;466(7304):334-338. PMID: 20631792.
- 66- Dinsdale EA, Edwards RA, Hall D, Angly F, Breitbart M, Brulc JM, et al. Functional metagenomic profiling of nine biomes. *Nature* 2008;452(7187):629-632. PMID: 18337718.
- 67- Virgin HW. The virome in mammalian physiology and disease. *Cell* 2014;157(1):142-150. PMID: 24679532.
- 68- Minot S, Bryson A, Chehoud C, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. Rapid evolution of the human gut virome. *Genome Res* 2013;23(10):1614-1625.
- 69- Penadés JR, Chen J, Quiles-Puchalt N, Carpena N, Novick RP. The phage mobilome: phage-mediated horizontal gene transfer. *Nat Rev Microbiol* 2015;13(5):388-399. PMID: 25924337
- 70- Touchon M, Moura de Sousa JA, Rocha EP. Phage-bacteria interactions and horizontal gene transfer. *Trends Microbiol* 2017;25(2):118-126.
- 71- Manrique P, Dills M, Young MJ. Healthy human gut phageome. *Cell Host Microbe* 2017;22(2):199-209. PMID: 28799905
- 72- Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015;160(3):447-460. PMID: 25619688.
- 73- Clooney AG, Sutton TDS, Shkoporov AN, Holohan RK, Daly KM, O'Regan O, et al. Unlocking the virome in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(8):465-478. PMID: 31205594.
- 74- Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(5):305-314.
- 75- Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375(24):2369-2379. PMID: 27974044.
- 76- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59-65. PMID: 20203603
- 77- Turnbaugh P, et al. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of

- microbiome–host interactions. *Nature* 2019;569(7758):641-648.
- 78- Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage therapy: an alternative to antibiotics. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17(1): 1-12.
- 79- 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. PMID: 28828194
- 80- Hyman P, Abedon ST. Bacteriophage host range and bacterial resistance. *Adv Appl Microbiol* 2010;70:217-248. PMID: 20359459.
- 81- Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation: clinical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(1):1-7.
- 82- de Jonge PA, Wortelboer K, Scheithauer TPM, van den Born BH, Zwinderman AH, Nieuwdorp M, et al. Viral microbiota transplantation concepts. *Microbiome* 2020;8(1):1-12.
- 83- Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Gut* 2008;57(2):173-180. PMID: 17989108.
- 84- Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, et al. An irritable bowel disease-associated microbiome. *Gut* 2012;61(7):1039-1048.
- 85- Hsu BB, Gibson TE, Yeliseyev V, Liu Q, Bry L, Silver PA, et al. Dynamic human gut virome during disease. *Cell Host Microbe* 2019;25(6):345-359.