بررسی عوامل بیماری‌زا در *سودوموناس آئروجینوزا* و راه‌کارهای درمانی

یاسر صلحی[۱]، شمس الضحی ابوالمعالی[۲]، شکیبا درویش علیپور آستانه[۱*]

[۱] ایران، سمنان، دانشگاه سمنان، پردیس علوم و فناوری نوین، دانشکده زیست فناوری

[۲] ایران، سمنان، دانشگاه سمنان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۱۱

چکیده

سودوموناس آئروجینوزا باکتری بیماریزایی است که تقریبا در همه‌جا یافت می‌شود و عامل اصلی ایجاد عفونت‌های بیمارستانی، بخصوص در بیماران دارای سیستم ایمنی ضعیف می‌باشد. این باکتری عوامل بیماریزای مختلفی را در ژنوم رمزگذاری می‌کند که موجب بیماری و همچنین سرکوب سیستم ایمنی میزبان می‌شود. ظهور سویه‌های مقاوم به دارو در این باکتری و همچنین توانایی فوق‌العاده آن در سازگاری با شرایط مختلف، موجب میشود تا *سودوموناس آئروجینوزا* به یک تهدید جدی برای سلامت انسان و حیوانات تبدیل شود. باتوجه به اینکه ایجاد اختلال در سازوکارهای بیماری‌زایی باکتری، راه‌کارهای امیدوارکننده‌ای را برای مبارزه با مقاومت دارویی، تقویت الگوهای درمانی فعلی و کاهش اثرات جانبی ناشی از درمان را به‌همرا دارد، بنابراین شناخت عوامل بیماری‌زا و نحوه عملکرد آن‌ها در بیماری‌زایی باکتری می‌تواند در بکارگیری روش‌های درمانی موثر در مبارزه علیه این باکتری بسیار سودمند باشد. در این بررسی، عوامل بیماری‌زای *سودوموناس آئروجینوزا*، نقش آن‌ها در بیماریزایی و همچنین راه‌کارهای درمانی اخیر در مبارزه علیه عفونت‌های *سودوموناس آئروجینوزا* مورد بحث قرار خواهدگرفت.

کلیدواژگان: بیوفیلم، درمان، سودوموناس آئروجنوزآ، عوامل بیماریزا

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: Darvishalipour@semnan.ac.ir

مقدمه

پیدایش آنتی‌بیوتیک‌ها در مبارزه علیه عفونت‌های باکتریایی موجب انقلابی در حوزه پزشکی شد، اما استفاده گسترده و نادرست از این ترکیبات، گسترش میکروارگانیسم‌های مقاوم به دارو را بهمراه داشت. مقاومت دارویی باکتریایی در ۳۰ سال گذشته، تهدید جدی برای سلامت انسان و حیوانات بوده و درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری‌های بیماریزا و به‌طور ویژه باکتری‌های گرم منفی، بحث‌برانگیز می‌باشد (۱). تخمین‌ها حاکی از آن است که تا سال ۲۰۵۰، میزان مرگ و میر ناشی از عفونت‌های باکتریایی مقاوم به دارو، از میزان مرگ و میر ناشی از سرطان بیشتر شود (۲).

سودوموناس آئروجینوزا (*Pseudomonas aeruginosa* (Schröter) Migula) یک بیماریزای فرصت‌طلب است که به راحتی می‌تواند با شرایط مختلف محیطی ازجمله آب و خاک، سازگار شود و اغلب باعث عفونت حادی مانند عفونت‌های دستگاه تنفسی، دستگاه ادراری، زخم و عفونت در بیماران با سیستم ایمنی ضعیف شود. این باکتری یکی از اصلی‌ترین عوامل ایجاد کننده عفونت‌های باکتریایی و شایع ترین علت مرگ و میر در بیماران مبتلا به عفونت‌های بیمارستانی می‌باشد (۳).

بروز مکرر مقاومت دارویی ناشی از استفاده نامناسب از آنتی‌بیوتیک‌ها، کلونیزاسیون مداوم باکتری در بدن و تولید عوامل بیماری‌زای متعدد توسط *سودوموناس آئروجینوزا*، درمان عفونت‌های آن را دشوار کرده است. به‌طوری که استفاده از گزینه‌های درمانی رایج مانند استفاده از آنتی-بیوتیک‌ها، نمی‌توانند در برابر عفونت‌های این باکتری موثر واقع شوند و این موضوع سبب شد تا مبارزه علیه این باکتری توسط سازمان بهداشت جهانی، به عنوان یک اولویت در نظر گرفته شود (۴).

در حال حاضر روش‌های درمانی مختلفی برای مبارزه با عفوت‌های ناشی از باکتری *سودوموناس آئروجینوزا* مورد استفاده قرار می‌گیرد اما باتوجه به مطالعات محدود در این زمینه و کم بودن ارزیابی‌های بالینی، نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد زیرا عفونت‌های ناشی از این باکتری

همچنان منجر به نرخ بالای مرگ و میر تا ۶۲٪ در برخی از بیماری‌های خاص می‌شود (۵).

شناخت عوامل دخیل در بیماری‌زایی باکتری و همچنین تشخیص روش‌هایی که باکتری برای مقاومت در برابر درمان‌های رایج به‌کار می‌گیرد، پزشکان را قادر می‌سازد تا رویکردهای آگاهانه‌تر و هدفمندتری را برای مبارزه و درمان آن اتخاذ کنند. به همین منظور، این مطالعه عوامل مهم و تاثیرگذار در بیماری‌زایی *سودوموناس آئروجینوزا* را ارائه و راه‌کارهای موثر در این زمینه را مورد بررسی قرار میدهد.

عوامل بیماری‌زائی *سودوموناس آئروجینوزا*

با توجه به شرایط محیطی میزبان و در دسترس بودن مواد غذایی، *سودوموناس آئروجینوزا* برای حفظ بقاء خود، دارای عوامل بیماری‌زای متعددی است که می‌توان آن‌ها را به صورت عوامل دخیل در تعاملات بین‌سلولی، عوامل موجود در ساختار سطحی و عوامل خارج سلولی مطرح کرد که موجب سازگاری و تطبیق‌پذیری این باکتری در شرایط مختلف محیطی می‌شوند (شکل ۱) (۶-۸).

عوامل بیماری‌زایی مرتبط با تعاملات بین‌سلولی

سامانه کروم‌سنسینگ

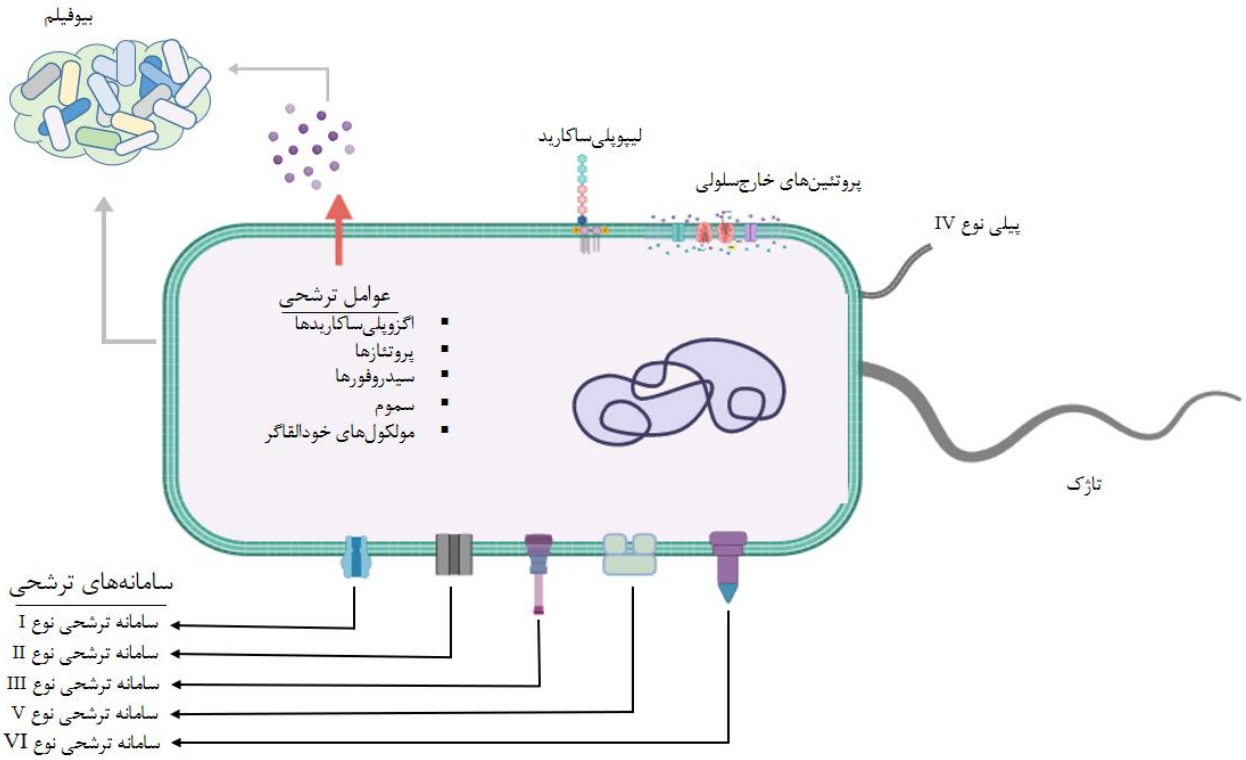
کروم سنسینگ[۲] سامانه[۳] ارتباطی بین سلولی در باکتری‌ها می‌باشد و به باکتری‌ها این امکان را می‌دهد تا تراکم جمعیت باکتری‌های اطراف را درک کنند و با تنظیم ژن‌های مختلف به طور هماهنگ به شرایط پاسخ دهند. سه سامانه کروم-سنسینگ *las* و *rhl* و سودوموناس کینولون (PQS) در *سودوموناس آئروجینوزا* وجود دارد که در پاسخ به تراکم جمعیت باکتری‌ها، مولکول‌های کوچکی به‌نام خودالقاگر(لاکتون آسیل هموسرین) را تولید و در محیط منتشر می‌کنند. ژن‌های LuxI و LuxR به ترتیب در ساخت و تنظیم بیان مولکول‌های خودالقاگر نقش دارند. سامانه *las* از دو مولکول اصلی *lasR* و *lasI* تشکیل میشود که در بیان عوامل متعددی مانند سم خارج سلولی A[۴]، الاستازها و پروتئاز قلیایی که در بیماری‌زایی باکتری شرکت دارند را تنظیم می‌کند. *rhl* دومین سامانه مورد استفاده *سودوموناس آئروجینوزا*، از دو بخش *rhlI* و *rhlR* تشکیل شده که مسئول تنظیم بیان رامنولیپیدها و پروتئین‌های دخیل در آزادسازی پروتئین‌های سمی باکتری در سیتوپلاسم سلول میزبان است. سامانهPQS در زیست‌زایی وزیکول‌های غشای خارجی (OMVs)نقش دارد و همچنین باعث تولید رامنولیپیدها و سایر مولکول‌های دخیل در تشکیل بیوفیلم در *سودوموناس آئروجینوزا* می شود (۹,۱۰).

تشکیل بیوفیلم

بیوفیلم متشکل از مجموعه پیچیده‌ای از باکتری است که در یک ماتریکس از جنس مواد پلیمری خارج سلولی مانند پلی‌ساکاریدها، پروتئین‌ها و... قرار گرفته‌اند. تشکیل بیوفیلم نشان دهنده یک حالت محافظتی از رشد است که به میکروارگانیسم‌ها اجازه می‌دهد در شرایط سخت و استرس-زا بقاء خود را حفظ کنند. براساس گزارش موسسه ملی بهداشت[۵](NIH) و مرکز کنترل بیماری‌ها[۶](CDC)، بیوفیلم‌ها مسئول بیش از ۸۰ درصد عفونت‌های میکروبی و بیش از ۶۰ درصد عفونت‌های بیمارستانی و مزمن هستند. تشکیل بیوفیلم در پنج مرحله مجزا صورت می‌گیرد. در مرحله اول، باکتریای‌ها از طریق زائده‌های سلولی مانند تاژک و پیلی نوع IV به سطح می‌چسبند که این اتصال برگشت‌پذیر است. اما با توجه به پروتئین‌های تولیدشده، توسط باکتری و سیگنال-های تنظیمی‌شونده توسط سامانه کروم‌سنسینگ، این اتصال برگشت‌پذیر، به اتصال غیرقابل برگشت تغییر می‌یابد. در مرحله بعد، تکثیر باکتری به شکل کلونی‌های ریز، بیوفیلم نابالغ را شکل میدهد. سپس ساختارهای سه بعدی تشکیل می‌شوند که نشان‌دهنده بلوغ بیوفیلم است. درنهایت، بیوفیلم بالغ بعد از مدتی متلاشی می‌شود و سلول‌های آزادشده می-توانند در مکان‌های دیگر، مجددا تشکیل بیوفیلم دهند (۱۱). بیوفیلم‌ها به دلیل مقاومتی که در برابر داروها و عوامل ضد-میکروبی ایجاد می‌کنند، مسئول بسیاری از عفونت‌های مزمن ازجمله عفونت دستگاه تنفسی، اندوکاردیت دریچه‌ای، عفونت چشم، دندان، عفونت زخم، زخم پای دیابتی، پریودنتیت و عفونت‌های مجاری ادراری می‌شوند (۱۲).

---

۱ Virulence factor
۲ Quorum sensing
۳ System
۴ Exotoxin
۵ National Institutes of Health
۶ Centers for Disease Control and Prevention



شکل ۱- نمایی خلاصه از عوامل بیماری‌زا مهم در باکتری *سودوموناس آئروجینوزا*

ساختارهای سطحی

سودوموناس آئروجینوزا دارای عوامل بیماریزای مختلفی مانند، تاژک، پیلی و لیپوپلی‌ساکارید(LPS)، سامانه‌های ترشحی، پروتئازها و سمومی است که به‌ترتیب در چسبندگی و کلونیزاسیون باکتریایی، انتقال پروتئین‌های ترشحی و آسیب به بافت میزبان نقش دارند (۱۴).

تاژک و پیلی

پیلی نوعIV و تاژک، دو جزء از ساختار سلولی باکتری هستند که به‌عنوان حسگرهای مکانیکی مطرح می‌شوند. این اجزا نقش کلیدی در تشکیل بیوفیلم‌های *سودوموناس آئروجینوزا* دارند و به دلیل مقاومت زیاد این باکتری در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها و پاسخ ایمنی میزبان، مشکلات عمده‌ای را برای درمان ایجاد کرده است. پیلی نوع IVاجتماعی از رشته-های مونومری از پیلین‌ها هستند و مانند تاژک برای حرکت و اتصال به سلول‌های میزبان در محیط‌های دارای ویسکوزیته پایین، حیاتی هستند. *سودوموناس آئروجینوزا* با اتصال به سلول‌های اپیتلیال ریوی با استفاده از پیلی‌های نوع IVخود، باعث ذات‌الریه می‌شود (۱۵).

از آن‌جایی که اتصال و چسبندگی باکتری برای تشکیل بیوفیلم بسیار مهم است، تاژک نقش مهمی را در این مرحله ایفا می‌کند. تعداد تاژک‌ها در بین گونه‌ها و حتی سویه‌های مختلف سودومنادها می‌تواند متفاوت باشد. در باکتری‌های تاژک‌دار قطبی مانند گونه‌های *سودوموناس*، تقریباً ۶۰ ژن در تولید تاژک‌ها نقش دارند و به‌طور سلسله‌وار بیان می‌شوند (۱۶). پیلی نوع IV و تاژک به‌دلیل در دسترس بودن آن برای سیستم ایمنی و نقش آن در مراحل اولیه عفونت، یک هدف جذاب برای طراحی واکسن می‌باشد.

لیپوپلی‌ساکارید و پورین‌ها

غشای خارجی *سودوموناس آئروجینوزا* حاوی پروتئین‌های متعددی از جمله لیپوپروتئین‌ها و پورین‌ها است. لیپوپلی ساکارید (LPS) جزء ساختاری سطحی مهم برای باکتری است و از سه بخش لیپیدA، هسته الیگوساکارید و آنتی ژن Oتشکیل شده است و از باکتری در برابر سلول‌های میزبان

محافظت می‌کند. LPS با تعامل با گیرنده‌های میزبان و همچنین تاثیر بر تشکیل بیوفیلم، در بیماری‌زایی *سودوموناس آئروجینوزا* نیز نقش ایفا می‌کند. علاوه برآن، LPS می‌تواند در پستانداران باعث تحریک سیستم ایمنی، القاء پاسخ ایمنی و منجر به تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی شود (۱۷).

تبادل املاح و مواد مغذی در سراسر غشای خارجی توسط کانال‌ها یا پورین‌ها انجام میگیرد. برخلاف *انتروباکتریاسه*، *سودوموناده‌ا* تنها پورین‌های خاصی را برای جذب مواد مغذی مختلف بیان می‌کنند. از پورین‌های اصلی آن‌ها می‌توان به OprG، OprD، OprH و OprF اشاره کرد که دارای عملکردهای ساختاری و پیام رسانی می‌باشد. این در حالی است که نقش آن‌ها در انتشار مواد مغذی هنوز مورد بحث است. OprF مهم‌ترین و فراوان‌ترین پروتئین خارج غشایی در *سودوموناس آئروجینوزا* می‌باشد که در بیماری‌زایی و یکپارچگی غشاء باکتری ضروری و در جذب آهن و چسبندگی باکتری به سلول‌های اپیتلیالی انسان، به‌عنوان یک واسطه عمل می‌کند (۱۸).

سامانه‌های ترشحی

سودوموناس آئروجینوزا دارای پنج سامانه ترشحی[۱]است که طیف گسترده‌ای از سموم و آنزیم‌های هیدرولیتیک را برای حمله به میزبان ترشح می‌کند (۱۹). سامانه ترشح نوع I و V (T1SS و T5SS) ساده‌ترین مسیرهای ترشح هستند و محصولات را به محیط خارج سلولی رها می‌کنند. سامانه ترشحی نوع I در جذب آهن نقش دارد و با آزادسازی پروتئازها، تجمع نوتروفیل‌ها را در طول عفونت سرکوب می‌کند. سامانه ترشحی نوع V در آزادسازی پروتئین‌های دخیل در چسبندگی و تشکیل بیوفیلم نقش دارد (۲۰-۲۱). سامانه ترشحی نوع II(T2SS) انواعی از آنزیم‌های لیتیک مانند سم‌خارج سلولیA، پروتئازIV ، الاستاز A و B (LasA و LasB) لیپاز A و C (LipA و LipC) و فسفولیپازC(PLC) را آزاد می‌کند که در عفونت‌زایی باکتری نقش مهمی برعهده دارند (۲۲).

سامانه ترشحی نوع III (T3SS)، یکی از مهم ترین عوامل بیماریزای *سودوموناس آئروجینوزا* می‌باشد. این نوع از سامانه ترشحی به واسطه‌ی سرسوزن مانندی که در ساختار خود دارد، قادر به انتقال مستقیم عوامل مختلف و سموم باکتریایی در سلول‌های میزبان و موجب افزایش بقاء باکتری می‌شود. سموم تزریق شده ازطریق T3SS، چرخه سلولی میزبان را تغییر می‌دهند و معمولا مرگ یاخته‌ای[۲]را در سلول میزبان القا می‌کنند (۲۳).

سامانه ترشحی نوع VI(T6SS) همانند سامانه ترشحی نوع III، از نظر ساختار شبیه باکتریوفاژها می‌باشد و با رساندن انتقال عوامل مختلف به سلول‌های هدف پروکاریوتی و یوکاریوتی و همچنین کمک به تشکیل بیوفیلم، نقش مهمی را در بیماری‌زایی *سودوموناس آئروجینوزا* برعهده دارد (۲۴).

عوامل ترشحی

از این دسته می‌توان به اگزوپلی‌ساکاریدها، پروتئازها، سم‌ها و سیدروفورها اشاره کرد که که در بیماری‌زایی و حفظ بقاء باکتری در شرایط سخت نقش دارند.

اگزوپلی‌ساکاریدها ماکرومولکول‌های خارج سلولی هستند که به یکپارچگی ساختاری - عملکردی، و تشکیل بیوفیلم کمک می‌کنند. آلژینات، Psl و Pel از جمله اگزوپلی‌ساکاریدهای مهمی هستند که توسط *سودوموناس آئروجینوزا* تولید می‌شوند. Ps1 و Pe1 عمدتا توسط جدایه‌های به دست آمده از محیط تولید می‌شوند اما آلژینات از مهم‌ترین اگزوپلی‌ساکاریدهایی است که بیشتر در جدایه‌های بالینی *سودوموناس آئروجینوزا* یافت می‌شود و علاوه بر شکل‌گیری بیوفیلم، در فرار از سیستم ایمنی میزبان و حفظ آب و مواد مغذی اثرگذار است (۲۵).

پروتئازها

پروتئازهای ترشح شده *سودوموناس آئروجینوزا* شامل الاستازA ، الاستازB ، پروتئاز بزرگ و کوچک، پروتئازIV، پروتئاز قلیایی، MucD (سرین پروتئاز) و آمینوپپتیداز می‌باشد که فعالیت آنزیمی پروتئولیتیک بالایی دارند و با تجزیه پروتئین‌ها به بافت میزبان آسیب می‌رساند (۲۶).

سموم

انواع سموم[۳]خارج سلولی از جمله ExoS، ExoT، ExoU و ExoY توسط سامانه ترشحی نوع III به محیط خارج آزاد

---

۱ Secretion systems
۲ Apoptosis
۳ Toxins

می‌شوند (۲۷). ExoS و ExoT، هر دو دارای عملکردی با فعالیت GTPase و ADP ریبوزیل ترانسفراز می‌باشند که در خزان یاخته‌ای میزبان نقش دارند (۲۸). ExoU مهمترین سمی است که توسط سامانه ترشحی نوع III آزاد می‌شود. این سم دارای فعالیت فسفولیپازA_2 است که غشای سلول میزبان را هدف قرار داده و باعث مرگ سریع سلول می‌شود (۲۹). ExoY دومین سم خارج سلولی شایع است که به‌هنگام ورود به سلول میزبان، به عنوان یک آدنیلات‌سیکلاز عمل کرده و با افزایش میزان نوکلئوتیدهای حلقوی مختلف مانندcAMP، cCMP، cGMP و cUMP پروتئین‌کینازها را فعال می‌کند (۳۰).

سم خارج سلولی A، از سمی‌ترین عواملی است که توسط سامانه ترشحی نوعII آزاد می‌شود و با ADP–ریبوزیله‌کردن عامل موثر در طول ترجمه پروتئین (EF_2) در سلول‌های یوکاریوتی موجب مهار پروتئین‌سازی و درنتیجه مرگ سلول می‌شود. این پروتئین دارای سه زیرواحد عملکردی می‌باشد که در اتصال، انتقال و ازبین بردن سلول هدف نقش دارند (۳۱).

لیپاز A اصلی‌ترین لیپاز خارج سلولی است که توسط سیتم ترشحی نوعII *سودوموناس آئروجینوزا* آزاد می‌شود و با تخریب لیپیدها، اسیدهای چرب را آزاد می‌کند و می‌تواند سورفاکتانت ریه و همچنین غشاء سلول میزبان را تخریب کنند (۳۲).

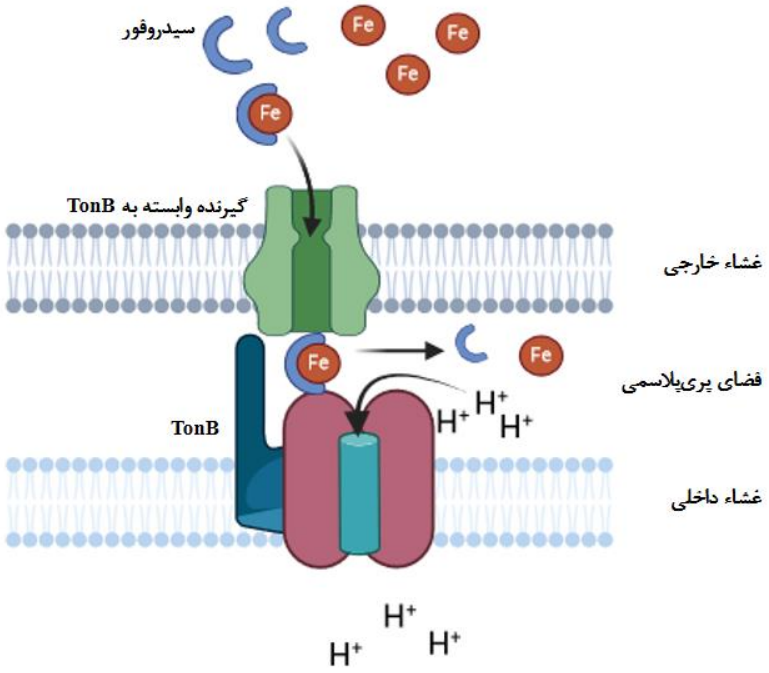
نوع دیگری از این لیپازها، فسفولیپازC است که به دوشکل همولیتیک و غیرهمولیتیک در *سودوموناس آئروجینوزا* تولید و توسط سامانه ترشحی نوع II آزاد می‌شود. شکل همولیتیک این آنزیم می‌تواند فسفولیپیدهای غشاء سلول‌های یوکاریوتی و اسفنگومیلین آن‌را تجزیه کند، بیان IL-8 را افزایش دهد و همچنین باعث جذب بیش از حد نوتروفیل‌ها در التهاب ریوی شود (۳۳-۳۴). شکل غیرهمولیتیک آن، لوکوسیدین‌ها، از سمومی است که می‌توانند از طریق افزایش نفوذپذیری غشای پلاسمایی باعث تورم گلبول‌های سفید شود و عملکرد سیستم ایمنی را تضعیف کند (۲۲).

پیوسیانین، متابولیت ثانویه‌ای که خاصیت سمی را از طریق افزایش سطح رادیکال‌های آزاد و H_2O_2 در داخل سلول دارد، استرس اکسیداتیو را تحریک و منجر به آسیب اجزای چرخه سلولی، DNA، آنزیم‌های مختلف و در نهایت منجر به ازبین رفتن سلول میشود. این پیگمان مسئول رنگ سبز–آبی موجود در کشت‌های *سودوموناس آئروجینوزا* می‌باشد. پیوسیانین همپنین ترشحات مخاطی را در دستگاه تنفسی افزایش و تولید IL-8 توسط ماکروفاژهای آلوئولی را تشدید می‌کند (۳۵).

سیدروفورها

سیدروفورها مولکول‌های آلی کوچکی هستند که تمایل بسیار زیادی به آهن فریک دارند. باکتری *سودوموناس آئروجینوزا* قادر به تولید دو سیدروفور به نام‌های پیووردین و پیوچلین است و همچنین از بسیاری از سیدروفورهای تولید شده توسط باکتری های دیگر (اگزوسیدروفورها) برای جذب آهن استفاده می‌کند (۳۶). پیوچیلین نسبت به پیووردین میل ترکیبی کمتری به آهن دارد اما با توجه به اینکه تولید پیووردین یک فرآیند نیازمند انرژی است، در مرحله اول پیوچلین تولید می‌شود و تنها زمانی که غلظت آهن بسیار کم شود، تولید پیووردین انجام می‌شود (۳۷). جذب آهن هم و فریک از طریق سیدروفورها از طریق ناقل‌های خاصی به نام انتقال‌دهنده‌های وابسته TonB (TBDT) صورت می‌گیرد که در غشای خارجی همه باکتری‌های گرم منفی یافت می‌شوند و انتخاب‌پذیری بالای دارند(شکل۲) (۳۸).

به دلیل توسعه مقاومت چند دارویی (MDR) در سویه‌های *سودوموناس آئروجینوزا*، اکثر آنتی‌بیوتیک‌هایی که در گذشته برای درمان عفونت‌های آن استفاده می‌شد، بی‌اثر شده‌اند و این امر به تهدیدی جدی برای سلامت عمومی تبدیل شده است. اخیرا داروهایی مانند دوریپنم، پلازومایسین و POL7001 برای مبارزه با *سودوموناس آئروجینوزا* تولید شده‌اند که از بین آن‌ها تنها داروی دوریپنم توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری تایید شده است(۳۹). مطالعات نشان داد، داروهایی که مسیرهای بیماری‌زایی باکتری را هدف قرار می‌دهند، در مقایسه با داروهایی که به صورت مستقیم برای ازبین‌بردن باکتری استفاده می‌شوند، احتمال کمتری برای القاء مقاومت دارویی دارند. در ادامه روش‌های نوینی که امروزه برای مبارزه علیه باکتری *سودوموناس آئروجینوزا* مورد استفاده قرار می‌گیرند، معرفی میشود.



شکل۲- نحوه ورود سیدروفورها از طریق انتقال دهنده‌های وابسته به TonB

روش‌های درمانی موثر در برابر *سودوموناس آئروجینوزا*

مهار سامانه کروم‌سنسینگ

برای ایجاد اختلال در سامانه ارتباطی کروم‌سنسینگ، از مهارکننده‌های طبیعی یا مصنوعی مختلفی استفاده می‌شود که در جلوگیری از تولید مولکول خودالقاگر، تخریب آن و یا جلوگیری از اتصال آن به گیرنده هدف نقش دارند. این مهارکننده‌ها عموما آنالوگ‌های مولکول خودالقاگر می‌باشند و با اتصال رقابتی به گیرنده‌های این مولکول (LasR)، موجب مهار سامانه کروم‌سنسینگ می‌شوند (۴۰). از این مهارکننده‌ها می‌توان به کاروتنوئید زآگزانتین، فلاونوئیدها، آنتی‌بیوتیک آزیترومایسین، لینگ‌بیوئیک اسید، فورانون اشاره کرد (۴۱).

مهار چسبندگی

همانطور که اشاره شد، *سودوموناس آئروجینوزا* در طول تشکیل بیوفیلم و ایجاد عفونت، به سلول و بافت میزبان می-چسبد. باکتری از عوامل متعددی مانند لکتین‌های A و B برای چسبیدن به سلول‌های اپیتلیال ریه استفاده می‌کند. برای جلوگیری از چسبندگی از مهارکننده‌هایی مانند فوکوز و گالاکتوز استفاده می‌شود که با مهار رقابتی، موجب اختلال در اتصال لکتین‌ها به گیرنده خود می‌شوند (۴۲-۴۳).

پپتیدهای ضدمیکروبی

پپتیدهای ضدمیکروبی(AMPs) توسط موجودات مختلف، از باکتری‌ها تا حیوانات، تولید می‌شوند و در برابر طیف وسیعی از ریزاندامگان‌ها فعالیت دارند. به طور کلی، AMPها از طریق نفوذ به غشاء و تعدیل سیالیت غشاء، مهار مسیرهای درون سلولی مانند همانندسازی DNA و ساخت[۱] پروتئین اهداف خود را از بین می‌برند. این ترکیبات ضدمیکروبی با داشتن ویژگی‌هایی مانند کشتار سریع، سمیت کم و احتمال القاء مقاومت دارویی به‌مقدار کمتر نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها، به عنوان جایگزینی برای آنتی‌بیوتیک‌های رایج در مبارزه علیه عفونت‌های باکتریایی پیشنهاد می‌شوند.

پپتیدهای ریفامپیسین و ZY4 در برابر عفونت‌های ناشی از *سودوموناس ائروجینوزا* عملکرد موثری از خود نشان داده‌اند. همچنین در شرایط آزمایشگاهی، پپتیدهای ضدمیکروبی کایمر مثل ملمین[۲] و Mel4 به ترتیب ۸۲ و ۶۳ درصد باعث کاهش بیوفیلم *سودوموناس ائروجینوزا* شدند (۴۴-۴۵).

---

[۱] Synthesis

[۲] Melimine

جلوگیری از جذب آهن

آهن نقش مهمی در سامانه‌های بیولوژیکی ایفا می‌کند و عملکردهای حیاتی موجودات میزبان و بیماریزاها به آهن وابسته است. جلوگیری از جذب آهن توسط بیماریزاهایی مانند *سودوموناس آئروجینوزا*، می‌تواند در روند عفونت‌زایی باکتری اختلال ایجاد کند و روش‌هایی مانند استفاده از انتقال‌دهنده‌های وابسته به TonB در طراحی واکسن، استفاده از جاذب‌های مصنوعی آهن مانند دفروکسامین(DFO) برای رقابت با باکتری‌ها برای جذب آهن، استفاده از سیدروفوها برای دارورسانی و ازبین بردن باکتری‌های هدف و یا استفاده از پادکنشگرهای[1]آهن مثل گالیم(Ga) که دگرگشت[2]آهن را هدف قرار می‌دهند، می‌توانند به‌عنوان راه موثری در مبارزه علیه عفونت‌های باکتریایی ایفای نقش کند (۴۶-۴۷-۴۸).

درمان با استفاده از باکتریوفاژها

باکتریوفاژها ویروس‌های باکتریایی هستد که مزایای زیادی نسبت به استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در مبارزه با باکتریها نشان می‌دهند. قابلیت تکثیر و افزایش تعداد آن‌ها در محل عفونت، هدف‌گیری اختصاصی باکتری، عدم آسیب به به فلور میکروبی، اثرگذاری موثر در برابر باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و مهار تشکیل بیوفیلم از جمله قابلیت‌های باکتریوفاژها در درمان عفونت‌های باکتریایی هستند. فاژ درمانی همچنین در انتقال سموم و داروها به باکتری‌ها می‌توانند مورد استفاده قرار بگیرند (۴۹). در مطالعه‌ای که بر روی عفونت شدید *سودوموناس آئروجینوزا* در زخم ناشی از سوختگی در موش انجام گرفت، نشان داده‌شد که تزریق داخل صفاقی کوکتل فاژی متشکل از سه فاژ مختلف علیه این باکتری، نرخ زنده‌مانی را در موش‌های مبتلا تا ۸۷ درصد افزایش داد (۵۰).

استفاده از نانوذرات

نانوذرات فلزی به‌دلیل اندازه کوچک و سطح تماس بالایی که دارند، به راحتی می‌توانند از غشای باکتری اتصال یافته و یا عبور کنند و از طریق سازوکارهای مختلفی مانند غیرفعال کردن پروتئین‌های ضروری و آنزیم‌های دخیل در دگرگشت باکتری، تولید ROS (گونه‌های فعال اکسیژن) و تخریب غشاء، سلول هدف را ازبین ببرند (۵۱,۵۲). نانوذرات نقره، عوامل ضد میکروبی موثری هستند که می‌تواند سامانه‌های آنزیمی دخیل در زنجیره تنفسی را مهار کند و در ساخت DNA تداخل ایجاد کند. نشان داده‌شد که نانوذرات نقره اثرات ضدمیکروبی قابل توجهی بر روی جدایه‌های بالینی *سودوموناس آئروجینوزا* دارد و رشد آن را در شرایط آزمایشگاهی مهار می‌کند و علاوه بر این، سمیت سلولی پایینی را در برای سلول‌های پستانداران دارد (۵۳).

واکسن‌ها

واکسن‌ها را می‌توان به‌طور مؤثری با کمک‌گرفتن از مولکول‌هایی طراحی کرد که هم پاسخ‌های هومورال و هم پاسخ ایمنی سلولی ایجاد کنند. مولکول‌های ساختاری *سودوموناس آئروجینوزا* و به‌طور خاص، عواملی که در بیماری‌زایی آن نیز نقش مهمی بر عهده دارند، می‌توانند کاندید مناسبی برای ساخت واکسن علیه این باکتری باشند. لیپوپلی‌ساکارید، پروتئوگلیکان‌ها، پورین‌ها، پیلی نوع IV و تاژک و گیرنده‌های موجود در سطح باکتری ازجمله این عوامل به‌شمار می‌روند (۵۴).

سنکلیک و همکاران، با استفاده از پپتیدهای خارج سلولی FpvA به‌همراه یک مولکول ایمونوژن قوی به نام کیحول لیمپوت هموسیانین[3](KLH)، واکسن استنشاقی را طراحی-کردند. انتقال‌دهنده پیووردین، FpvA، از جمله انتقال‌دهنده-های وابسته به مسیر انتقالی TonB است که برای تداوم بیماری‌زایی *سودوموناس آئروجینوزا* ضروری است. واکسیناسیون موش‌های مبتلا به عفونت ریوی توسط *سودوموناس آئروجینوزا* با FpvA-KLH، باعث ایجاد آنتی-بادی‌های IgG و IgM در سرم و آنتی‌بادی‌های IgA در مایع رویی ریه شد و موجب القای سلول‌های دندرتیتیک $CD11b^+$ و $CD4^+$ T خاطره در ریه موش‌های واکسینه است (۵۵).

لازم به ذکر است، به دلیل توانایی بالای *سودوموناس آئروجینوزا* در مقابله با سیستم ایمنی بدن، واکسن‌ها عمدتا نمی‌توانند اثرگذاری مناسبی در برابر این باکتری داشته باشند. تنها واکسن‌های مرتبط با تاژک و واکسن‌های نوترکیب در مرحله سوم کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس امیدوار کننده ظاهر شده‌اند (۵۶).

---

[1] Antagonist
[2] Metabolism
[3] Keyhole limpet hemocyanin

پروبیوتیک‌ها

بر اساس گزارشات سازمان غذا و کشاورزی[1] (FAO) و سازمان بهداشت جهانی[2] (WHO)، پروبیوتیک‌ها ریزاندامگان‌های زنده‌ای هستند که در صورت مصرف به مقدار کافی، برای سلامتی بسیار مفید هستند. مطالعات مختلف در این زمینه نشان داده‌اند که برخی از پروبیوتیک‌ها به‌عنوان مثال، باکتری‌های اسیدلاکتیک(LAB)، قادر به جلوگیری از اتصال سلولی و کنترل تشکیل بیوفیلم توسط بسیاری از باکتری‌های مهاجم هستند. این فعالیت ممکن است به دلیل رقابت برای دست‌یابی به مواد مغذی و یا انتشار متابولیت‌های ضدمیکروبی مانند باکتریوسین‌ها، بیوسورفکتانت‌ها، اسیدهای آلی، پراکسید هیدروژن و اگزوپلی‌ساکاریدها باشد که برای رشد سایر ریزاندامگان بازدارنده باشد (۵۷). لاکتوباسیلوس‌ها ازجمله پروبیوتیک‌ها هستند که با ایجاد تداخل در تولید الاستاز و تشکیل بیوفیلم، سامانه کروم‌سنسینگ را در بسیاری از سویه‌های *سودوموناس آئروجینوزا* مهار می‌کند (۵۸).

درمان با روش انرژی نورانی

درمان وابسته به انرژی نورانی[3] یا PDT، روشی است که حساس‌کننده‌های نور در سلول هدف با استفاده از انرژی نورانی در طول موج خاصی فعال می‌شود. در مورد عفونت-های باکتریایی، هدف PDT ایجاد گونه‌های فعال اکسیژن است که باکتری مهاجم را می‌کشد و از تشکیل بیوفیلم توسط آن، جلوگیری می‌کند. این روش شامل استفاده از نور مرئی همراه با یک حساس کننده به نور(PS) می‌باشد که پس از تزریق PS به بدن فرد بیمار، این مواد توسط باکتری‌ها جذب می‌شود و در داخل باکتری‌ها، در غشاء و یا در مجاورت آن‌ها تجمع می‌یابند. سپس با استفاده از تاباندن نور مرئی با طول موج معین، تحریک PS انجام می‌شود و PS به نوبه خود با مولکول های اطراف واکنش می‌دهد و موجب تولید گونه-ها فعال اکسیژن(ROS) می‌شود. از آن‌جایی که در PDT از پرتودهی به عنوان روش درمانی استفاده می‌شود، به دلیل عدم استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، به عنوان یک روش مفید درنظر گرفته می‌شود (۵۹).

روغن‌های فرار یا Essential Oils(EOs)

روغن‌های فرار درواقع عصاره گیاهان معطر و دارویی می-باشد. در طول دودهه گذشته، مطالعات متعددی خواص ضدباکتریایی، ضدقارچی و ضدویروسی Eoها را نشان داده-اند. آن‌ها می‌توانند در سیالیت و نفوذپذیری غشاء، تقسیم سلولی، ساختار و ترکیب دیواره سلولی، ریخت‌شناسی و تنفس سلولی و همچنین بر انتقال یون‌ها در سلول باکتری تأثیر گذاشته و موجب ازبین رفتن آن شوند (۶۰). محققان دریافتند که عصاره گیاه آویشن موثرترین روغن فرار در برابر *سودوموناس آئروجینوزا* می‌باشد و می‌تواند در مهار رشد و یا کشتن آن موثر باشد (۶۱). علاوه بر آن، ترکیب سینامالدهید[4] موجود در عصاره دارچین، با ایجاد اختلال در تشکیل بیوفیلم در *سودوموناس آئروجینوزا* در مبارزه علیه این باکتری موثر است (۶۲).

نتیجه‌گیری

مقاومت باکتری‌های بیماری‌زا در برابر ترکیبات ضدمیکروبی، مشکلی اساسی است که سلامت جهانی را تهدید می‌کند. در مواجهه با باکتری *سودوموناس آئروجینوزا*، تشکیل بیوفیلم، وجود عوامل بیماری‌زا و مقاومت در برابر عوامل ضدمیکروبی برای ایجاد عفونت در انسان و حیوان مهم است. در طول چند دهه گذشته، پیشرفت‌هایی در زمینه توسعه آنتی‌بیوتیک‌هایی جدید، همراه با بهبود کارایی آن‌ها در داروسانی انجام گرفته است. ولی *سودوموناس آئروجینوزا* دارای ظرفیت قابل توجهی برای ایجاد و یا کسب مکانیسم‌هایی برای مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌های جدید می‌باشد.

عواملی مانند سامانه‌های ترشحی که اجازه آزادسازی مولکول‌های مؤثر مانند سموم، لیپازها و پروتئازها را می‌دهند و می‌توانند مولکول‌های موجود در محیط را تجزیه و از آن‌ها تغذیه کند از عوامل بیماریزای این باکتری هستند. تولید این عوامل بیماری‌زا در باکتری *سودوموناس آئروجینوزا* توسط سامانه‌های مهاری متعددی مانند سامانه کروم‌سنسینگ تنظیم می‌شود و بیان آن‌ها در مراحل مختلف عفونت می‌تواند متفاوت باشد. به‌طوری که برخی از عوامل بیماری‌زا فقط در

---

[1] The Food and Agriculture Organization
[2] World Health Organization
[3] Photodynamic therapy
[4] Cinnamaldehyde

سویه‌های خاصی وجود دارند و سایر آن‌ها، مانند سامانه ترشحی نوع III، حفاظت‌شده می‌باشد.

رویکردهای مبتنی بر درمان‌های غیرآنتی‌بیوتیکی که در این مطالعه بررسی شد، در شرایط آزمایشگاهی یا در مدل‌های حیوانی، اثرات قابل توجهی را در برابر سویه‌های مقاوم به آنتی بیوتیک *سودوموناس آئروجینوزا* نشان دادند و آن‌ها به عنوان روش‌های جایگزین و هم‌افزا برای آنتی‌بیوتیک‌های معمولی در نظر گرفته می‌شوند. اما با توجه به هزینه بالا، عوارض جانبی و نگرانی‌های مرتبط با واکنش سیستم ایمنی در برابر این درمان‌ها، تعداد کمی از آن‌ها وارد بخش بالینی شده‌اند. از این‌رو، شناخت بهتر باکتری و آشنایی با عوامل مختلف دخیل در بیماری‌زایی آن، برای توسعه روش‌های درمانی مناسب و نوآوری برای مبارزه با باکتریهای بیماریزای انسانی، ضروری است.

منابع

1. Hilliam, Y., Kaye, S., and Winstanley, C. (2020). Pseudomonas aeruginosa and microbial keratitis. *Journal of medical microbiology*, *69*(1), 3-13.
2. Abreu, R., Semedo-Lemsaddek, T., Cunha, E., Tavares, L., and Oliveira, M. (2023). Antimicrobial drug resistance in poultry production: Current status and innovative strategies for bacterial control. *Microorganisms*, 11(4), 953.
3. Reynolds, D., and Kollef, M. (2021). The epidemiology and pathogenesis and treatment of Pseudomonas aeruginosa infections: an update. Drugs, 81(18), 2117-2131.
4. Ng, Q. X., Ong, N. Y., Lee, D. Y. X., Yau, C. E., Lim, Y. L., Kwa, A. L. H., and Tan, B. H. (2023). Trends in Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) bacteremia during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Antibiotics*, *12*(2), 409.
5. Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D.L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y. and Ouellette, M. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet infectious diseases*, *18*(3), pp.318-327.
6. Nadal Jimenez, P., Koch, G., Thompson, J. A., Xavier, K. B., Cool, R. H., and Quax, W. J. (2012). The multiple signaling systems regulating virulence in Pseudomonas aeruginosa. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *76*(1), 46-65.
7. Diggle, S. P., and Whiteley, M. (2020). Microbe Profile: Pseudomonas aeruginosa: opportunistic pathogen and lab rat. *Microbiology*, *166*(1), 30.
8. Liao, C., Huang, X., Wang, Q., Yao, D., and Lu, W. (2022). Virulence factors of Pseudomonas aeruginosa and antivirulence strategies to combat its drug resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*, 926758.
9. Welsh, M. A., and Blackwell, H. E. (2016). Chemical genetics reveals environment-specific roles for quorum sensing circuits in Pseudomonas aeruginosa. *Cell chemical biology*, *23*(3), 361-369.
10. Soukarieh, F., Williams, P., Stocks, M. J., and Camara, M. (2018). Pseudomonas aeruginosa quorum sensing systems as drug discovery targets: current position and future perspectives. *Journal of medicinal chemistry*, *61*(23), 10385-10402.
11. Thi, M. T. T., Wibowo, D., and Rehm, B. H. (2020). Pseudomonas aeruginosa biofilms. *International journal of molecular sciences*, *21*(22), 8671.
12. Brindhadevi, K., LewisOscar, F., Mylonakis, E., Shanmugam, S., Verma, T. N., and Pugazhendhi, A. (2020). Biofilm and Quorum sensing mediated pathogenicity in Pseudomonas aeruginosa. *Process Biochemistry*, *96*, 49-57.
13. Killough, M., Rodgers, A. M., and Ingram, R. J. (2022). Pseudomonas aeruginosa: Recent advances in vaccine development. *Vaccines*, *10*(7), 1100.
14. Rocha, A. J., Barsottini, M. R. D. O., Rocha, R. R., Laurindo, M. V., Moraes, F. L. L. D., and Rocha, S. L. D. (2019). Pseudomonas aeruginosa: virulence factors and antibiotic resistance genes. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, *62*.
15. Sainz-Mejías, M., Jurado-Martín, I., and McClean, S. (2020). Understanding Pseudomonas aeruginosa–host interactions: The ongoing quest for an efficacious vaccine. *Cells*, *9*(12), 2617.
16. Bouteiller, M., Dupont, C., Bourigault, Y., Latour, X., Barbey, C., Konto-Ghiorghi, Y., and Merieau, A. (2021). Pseudomonas flagella: generalities and specificities. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(7), 3337.
17. Huszczynski, S. M., Lam, J. S., and Khursigara, C. M. (2019). The role of Pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide in bacterial pathogenesis and physiology. *Pathogens*, *9*(1), 6.
18. Qin, S., Xiao, W., Zhou, C., Pu, Q., Deng, X., Lan, L., Liang, H., Song, X. and Wu, M. (2022). Pseudomonas aeruginosa: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal transduction and targeted therapy*, *7*(1), p.199.
19. Bleves, S., Viarre, V., Salacha, R., Michel, G. P., Filloux, A., and Voulhoux, R. (2010). Protein secretion systems in Pseudomonas aeruginosa: A wealth of pathogenic weapons. *International Journal of Medical Microbiology*, *300*(8), 534-543.
20. Bleves, S., Viarre, V., Salacha, R., Michel, G. P., Filloux, A., and Voulhoux, R. (2010). Protein secretion systems in Pseudomonas aeruginosa: A wealth of pathogenic weapons. *International Journal of Medical Microbiology*, *300*(8), 534-543.
21. Zhao, K., Li, W., Li, J., Ma, T., Wang, K., Yuan, Y., Li, J.S., Xie, R., Huang, T., Zhang, Y. and Zhou, Y. (2019). TesG is a type I secretion effector of Pseudomonas aeruginosa that suppresses the host immune response during chronic infection. *Nature microbiology*, *4*(3), pp.459-469.

22. Proctor, L.L., Ward, W.L., Roggy, C.S., Koontz, A.G., Clark, K.M., Quinn, A.P., Schroeder, M., Brooks, A.E., Small, J.M., Towne, F.D. and Brooks, B.D. (2021). Potential therapeutic targets for combination antibody therapy against Pseudomonas aeruginosa infections. *Antibiotics*, *10*(12), p.1530.

23. Horna, G., and Ruiz, J. (2021). Type 3 secretion system of Pseudomonas aeruginosa. *Microbiological research*, *246*, 126719.

24. Navarro-Monserrat, E. D., and Taylor, C. G. (2023). T6SS: A Key to Pseudomonas's Success in Biocontrol?. *Microorganisms*, *11*(11), 2718.

25. Chung, J., Eisha, S., Park, S., Morris, A. J., and Martin, I. (2023). How Three Self-Secreted Biofilm Exopolysaccharides of Pseudomonas aeruginosa, Psl, Pel, and Alginate, Can Each Be Exploited for Antibiotic Adjuvant Effects in Cystic Fibrosis Lung Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(10), 8709.

26. Galdino, A. C. M., Branquinha, M. H., Santos, A. L., and Viganor, L. (2017). Pseudomonas aeruginosa and its arsenal of proteases: weapons to battle the host. *Pathophysiological aspects of proteases*, 381-397.

27. Anantharajah, A., Mingeot-Leclercq, M. P., and Van Bambeke, F. (2016). Targeting the type three secretion system in Pseudomonas aeruginosa. *Trends in pharmacological sciences*, *37*(9), 734-749.

28. Hasannejad-Bibalan, M., Jafari, A., Sabati, H., Goswami, R., Jafaryparvar, Z., Sedaghat, F., and Ebrahim-Saraie, H. S. (2021). Risk of type III secretion systems in burn patients with Pseudomonas aeruginosa wound infection: A systematic review and meta-analysis. *Burns*, *47*(3), 538-544.

29. Hardy, K. S., Tessmer, M. H., Frank, D. W., and Audia, J. P. (2021). Perspectives on the Pseudomonas aeruginosa Type III secretion system effector ExoU and its subversion of the host innate immune response to infection. *Toxins*, *13*(12), 880.

30. Wagener, B.M., Anjum, N., Christiaans, S.C., Banks, M.E., Parker, J.C., Threet, A.T., Walker, R.R., Isbell, K.D., Moser, S.A., Stevens, T. and Alexeyev, M.F. (2020). Exoenzyme Y contributes to end-organ dysfunction caused by Pseudomonas aeruginosa pneumonia in critically ill patients: an exploratory study. *Toxins*, *12*(6), p.369.

31. Michalska, M., and Wolf, P. (2015). Pseudomonas Exotoxin A: optimized by evolution for effective killing. *Frontiers in microbiology*, *6*, 963.

32. Verma, N., Dollinger, P., Kovacic, F., Jaeger, K. E., and Gohlke, H. (2020). The Membrane-Integrated Steric Chaperone Lif Facilitates Active Site Opening of Pseudomonas aeruginosa Lipase A. *Journal of computational chemistry*, *41*(6), 500-512.

33. Constantino-Teles, P., Jouault, A., Touqui, L., and Saliba, A. M. (2022). Role of host and bacterial lipids in Pseudomonas aeruginosa respiratory infections. *Frontiers in Immunology*, *13*, 931027.

34. Bezzerri, V., d'Adamo, P., Rimessi, A., Lanzara, C., Crovella, S., Nicolis, E., Tamanini, A., Athanasakis, E., Tebon, M., Bisoffi, G. and Drumm, M.L. (2011). Phospholipase C-β3 is a key modulator of IL-8 expression in cystic fibrosis bronchial epithelial cells. *The Journal of Immunology*, *186*(8), pp.4946-4958.

35. Hall, S., McDermott, C., Anoopkumar-Dukie, S., McFarland, A.J., Forbes, A., Perkins, A.V., Davey, A.K., Chess-Williams, R., Kiefel, M.J., Arora, D. and Grant, G.D. (2016). Cellular effects of pyocyanin, a secreted virulence factor of Pseudomonas aeruginosa. *Toxins*, *8*(8), p.236.

36. Ghssein, G., and Ezzeddine, Z. (2022). A review of Pseudomonas aeruginosa metallophores: Pyoverdine, pyochelin and pseudopaline. *Biology*, *11*(12), 1711.

37. Zhang, Y., Pan, X., Wang, L., and Chen, L. (2021). Iron metabolism in Pseudomonas aeruginosa biofilm and the involved iron-targeted anti-biofilm strategies. *Journal of Drug Targeting*, *29*(3), 249-258.

38. Schalk, I. J., and Perraud, Q. (2023). Pseudomonas aeruginosa and its multiple strategies to access iron. *Environmental Microbiology*, *25*(4), 811-831.

39. Shao, X., Xie, Y., Zhang, Y., Liu, J., Ding, Y., Wu, M., Wang, X. and Deng, X. (2020). Novel therapeutic strategies for treating Pseudomonas aeruginosa infection. *Expert Opinion on Drug Discovery*, *15*(12), pp.1403-1423.

40. Kalia, V. C., Patel, S. K., Kang, Y. C., and Lee, J. K. (2019). Quorum sensing inhibitors as antipathogens: biotechnological applications. *Biotechnology advances*, *37*(1), 68-90.

41. Chatterjee, M., Anju, C. P., Biswas, L., Kumar, V. A., Mohan, C. G., and Biswas, R. (2016). Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa and alternative therapeutic options. *International Journal of Medical Microbiology*, *306*(1), 48-58.

42. Fothergill, J. L., Winstanley, C., and James, C. E. (2012). Novel therapeutic strategies to counter Pseudomonas aeruginosa infections. *Expert review of anti-infective therapy*, *10*(2), 219-235.

43. Johansson, E.M., Crusz, S.A., Kolomiets, E., Buts, L., Kadam, R.U., Cacciarini, M., Bartels, K.M., Diggle, S.P., Camara, M., Williams, P. and Loris, R. (2008). Inhibition and dispersion of Pseudomonas aeruginosa biofilms by glycopeptide dendrimers targeting the fucose-specific lectin LecB. *Chemistry & biology*, *15*(12), pp.1249-1257.

44. Hancock, R. E., Haney, E. F., and Gill, E. E. (2016). The immunology of host defence peptides: beyond antimicrobial activity. *Nature Reviews Immunology*, *16*(5), 321-334.

45. Wood, S. J., Kuzel, T. M., and Shafikhani, S. H. (2023). Pseudomonas aeruginosa: Infections, Animal Modeling, and Therapeutics. *Cells*, *12*(1), 199.

46. Sánchez-Jiménez, A., Marcos-Torres, F. J., and Llamas, M. A. (2023). Mechanisms of iron homeostasis in Pseudomonas aeruginosa and emerging therapeutics directed to disrupt this vital process. *Microbial Biotechnology*.

47. Aali, M., Caldwell, A., House, K., Zhou, J., Chappe, V., and Lehmann, C. (2017). Iron chelation as novel treatment for lung inflammation in cystic fibrosis. *Medical Hypotheses*, *104*, 86-88.

48. Minandri, F., Bonchi, C., Frangipani, E., Imperi, F., and Visca, P. (2014). Promises and failures of gallium as an antibacterial agent. *Future microbiology*, *9*(3), 379-397.

49. Pires, D. P., Cleto, S., Sillankorva, S., Azeredo, J., and Lu, T. K. (2016). Genetically engineered phages: a

review of advances over the last decade. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *80*(3), 523-543.

50. McVay, C. S., Velásquez, M., and Fralick, J. A. (2007). Phage therapy of Pseudomonas aeruginosa infection in a mouse burn wound model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *51*(6), 1934-1938.

51. Jeevanandam, J., Barhoum, A., Chan, Y. S., Dufresne, A., and Danquah, M. K. (2018). Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein journal of nanotechnology*, *9*(1), 1050-1074.

52. Chatterjee, M., Anju, C. P., Biswas, L., Kumar, V. A., Mohan, C. G., and Biswas, R. (2016). Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa and alternative therapeutic options. *International Journal of Medical Microbiology*, *306*(1), 48-58.

53. Salomoni, R., Léo, P., Montemor, A. F., Rinaldi, B. G., and Rodrigues, M. F. A. (2017). Antibacterial effect of silver nanoparticles in Pseudomonas aeruginosa. *Nanotechnology, science and applications*, 115-121.

54. Priebe, G. P., and Goldberg, J. B. (2014). Vaccines for Pseudomonas aeruginosa: a long and winding road. *Expert review of vaccines*, *13*(4), 507-519.

55. Sen-Kilic, E., Blackwood, C.B., Boehm, D.T., Witt, W.T., Malkowski, A.C., Bevere, J.R., Wong, T.Y., Hall, J.M., Bradford, S.D., Varney, M.E. and Damron, F.H. (2019). Intranasal peptide-based FpvA-KLH conjugate vaccine protects mice from Pseudomonas aeruginosa acute murine pneumonia. *Frontiers in immunology*, *10*, p.2497.

56. Killough, M., Rodgers, A. M., and Ingram, R. J. (2022). Pseudomonas aeruginosa: Recent advances in vaccine development. *Vaccines*, *10*(7), 1100.

57. Tomé, A. R., Carvalho, F. M., Teixeira-Santos, R., Burmølle, M., Mergulhão, F. J., and Gomes, L. C. (2023). Use of Probiotics to Control Biofilm Formation in Food Industries. *Antibiotics*, *12*(4), 754.

58. Silva, D. R., Sardi, J. D. C. O., de Souza Pitangui, N., Roque, S. M., da Silva, A. C. B., and Rosalen, P. L. (2020). Probiotics as an alternative antimicrobial therapy: Current reality and future directions. *Journal of Functional Foods*, *73*, 104080.

59. Yanten, N., Vilches, S., and Palavecino, C. E. (2023). Photodynamic therapy for the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections: A scoping review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 103803.

60. Reichling, J. (2020). Anti-biofilm and virulence factor-reducing activities of essential oils and oil components as a possible option for bacterial infection control. *Planta medica*, *86*(08), 520-537.

61. Van, L.T., Hagiu, I., Popovici, A., Marinescu, F., Gheorghe, I., Curutiu, C., Ditu, L.M., Holban, A.M., Sesan, T.E. and Lazar, V. (2022). Antimicrobial Efficiency of Some Essential Oils in Antibiotic-Resistant Pseudomonas aeruginosa Isolates. *Plants*, *11*(15), p.2003.

62. Topa, S. H., Subramoni, S., Palombo, E. A., Kingshott, P., Rice, S. A., and Blackall, L. L. (2018). Cinnamaldehyde disrupts biofilm formation and swarming motility of Pseudomonas aeruginosa. *Microbiology*, *164*(9), 1087-1097.

Study of pathogenic factors in *Pseudomonas aeruginosa* and therapeutic strategies

Solhy Y.[1], Abolmaali Sh.Z.[2] and Darvish Alipour Astaneh Sh.[1]

[1]Dep. for Biotechnology, Faculty of Biotechnology, Semnan University, I.R. of Iran.

[2] Dep. for Biology, Faculty of Basic Science, Semnan University, I.R. of Iran.

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is a pathogenic bacterium that has been found almost everywhere. It is the main cause of hospital infections, especially in patients with weak immune systems. *P. aeruginosa* encodes various pathogenic factors in the genome, which cause disease and suppress the host's immune system. The appearance of drug-resistant strains in this bacterium, as well as its extraordinary ability to adapt to different conditions, makes *P. aeruginosa* a serious threat to human and animal health. Disruption of the pathogenic mechanisms of bacteria is a promising solution to combat drug resistance, strengthen current treatment patterns, and reduce the side effects caused by treatment. Therefore, knowing the pathogenic factors and their mode of action in the pathogenesis of bacteria is useful for effective treatment methods to fight against *P. aeruginosa*. In this review, the pathogenic factors of *P. aeruginosa*, their role in pathogenesis, as well as the recent treatment methods against *P. aeruginosa* infections are discussed.

Keywords: Biofilm, *Pseudomonas aeruginosa*, Therapeutic, Virulence factor