

Molnár József

⋮ Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Orvosi Mikrobiológiai és Immunológiai Intézet.
⋮ Szeged

A KEMOTERÁPIA ÚJ LEHETŐSÉGEI: MULTIDROG-REZISZTENCIA GÁTLÁSA BAKTÉRIUMOKBAN ÉS TUMORSEJTEKBEN

*New Perspectives of Chemotherapy: Inhibiting Multidrug Resistance
in Bacteria and Tumor Cells*

*Nove mogućnosti u kemoterapiji: inhibicija multidrog-rezistencije
u bakterijama i ćelijama tumora*

A baktériumok és ráksejtek multidrog-rezisztenciája kihívás a rezisztenciát módosító új típusú kombinált kemoterápiára a multidrog-rezisztens baktériumok és ráksejtek ellen.

A fertőző plazmid rezisztencia és a membrán efflux pumpák közvetítette rezisztencia gátlásának jelentőségét mutatjuk be a biotechnológiától a kemoterápiáig a plazmid elimináció és az ABC transzporterek egyes lépéseit analizálva. A membrán transzporterek gátlása a multidrog-rezisztens baktériumokat és daganatsejteket érzékennyé teszi a hatástalanná vált kemoterápiás szerekre. Az antiplazmid hatású molekulák biotechnológiai jelentősége az, hogy stabil génállományú baktérium vagy gombasejtek állíthatóak elő a mutagenitás kockázata nélkül. Az előzetes in vitro, ex vivo és in vivo vizsgálatok eredményei a rezisztenciát módosító fenothiazinok vagy disziloxán vegyületekkel ígéretes lehetőséget nyújtanak kemoterápiás szerekkel szemben ellenállóvá vált kórokozók, illetve rákos sejtekkel szemben.

Kulcsszavak: baktérium, ráksejt, kemoterápia, plazmid, efflux pumpák, multidrog-rezisztencia

Közreműködtek: Spengler Gabriella, Szabó Diana, Mándi Yvette, Kásler Miklós, Haszon Ibolya, SZTE, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Szeged

A gyógyszerekkel szemben ellenálló ún. antibiotikum-rezisztens baktériumok és tumorsejtek megjelenése kihívás a modern kemoterápia számára, és ma a legfontosabb területe a kemoterápiás kutatásoknak (1, 3). Az antibiotikum-rezisztens baktériumok és kemoterápia-rezisztens tumorsejtek gyakorisága a környezetben, illetve a betegekben olyan óriási mértékben megemelkedett, hogy az már nem magyarázható a mutációkkal. A rezisztens baktériumok, amelyek a környezetükben lévő más baktériumfajoknak konjugáció révén, a sexpilusaik

útján átadják az antibiotikum-rezisztenciát és az úgynevezett multidrog-rezisztenciát, amelynek során egyidejűleg többféle antibiotikummal szemben válik érzéketlenné, rezisztenssé a baktériumsejt. Az antibiotikum-rezisztencia járványszerűen terjedhet az emberi bélflórában és az ember környezetében is (2, 3, 4).

A ráksejtek esetében a legfontosabb rezisztenciamechanizmus az energiafüggő efflux pumpák megjelenése és működése, amelyek a már sejtbe jutott gyógyszereket, kemoterápiás szereket kipumpálják a sejtekből, és ezáltal a daganatsejtek egyszerre válnak ellenállóvá több kemoterápiás szerre. A multidrog-rezisztens rákos sejtek szaporodása még nagy dózisú kemoterápia mellett sem gátolt a beteg szervezetében.

A rezisztencia elleni küzdelem során világszerte folynak kutatások olyan vegyületek irányában, amelyek a plazmidokat eliminálják a baktériumokból, és a hatástalanná vált antibiotikumok visszanyerhetik a kórokozó baktériumokat elpusztító hatásukat. A kutatások második nagy iránya a rákellenes gyógyszerek hatásának megtartása olyan molekulák kifejlesztésével, amelyek a ráksejtek multidrog-transzporter pumpáinak működését gátolják.

A plazmidok a baktériumok kromoszómájától független, genetikai információt hordozó, különleges szaporodási mechanizmussal rendelkező DNS-molekulák (4), amelyek például antibiotikum-rezisztencia, anyagcsere-folyamatok és egyéb tulajdonságok átörökítéséért felelősek. Vannak olyan plazmidok, amelyek a hordozó baktériumokból átmehetnek a környezetében lévő más baktériumokba is, mások csak különleges körülmények között mobilizálhatók.

Fontosságát tekintve az érdeklődés középpontjában a plazmidokhoz kötött úgynevezett fertőző antibiotikum-rezisztencia áll. A plazmidok által közvetített rezisztencia biztosítja a baktériumok szaporodását antibiotikum jelenlétében. A kórokozó az antibiotikum rezisztenciáját nemcsak utódsejtjeinek örökíti át, hanem a környezetében lévő más baktériumoknak is átadhatja.

Az antibiotikum-rezisztencia ilyen járványszerű tovaterjedése az ember vagy az állatok baktériumflórájában több évtizede ismert, Watanabe japán kutató munkájának eredményeként (2). Az utóbbi években az egyszerre több antibiotikumra érzéketlen baktériumok aránya a világon mindenütt, így hazánkban is, jelentősen emelkedik. A plazmidok terjedése következtében a bakteriális fertőzések gyógyítása nehézséget, sokszor leküzdhetetlen akadályt jelent az orvos számára. A gyógyítás sikertelensége gyakran a kórokozók sokféle antibiotikummal szembeni rezisztenciájának következménye. Az antibiotikum-rezisztencia új hatásmechanizmusú antibiotikumok kifejlesztését követeli, ugyanakkor azonban a plazmidok eltávolítása, elterjedésük gátlása elvileg újra hatékonyvá tehet régi, ma már hatástalan antibiotikumokat. Mindkét területen intenzív kutatás folyik (5, 6, 7, 8).

Az antibiotikum-rezisztencia szóródása három különböző szinten történik. Az úgynevezett transzpozonok a baktérium kromoszóma és a baktériumban

lévő plazmidok között, míg a plazmidok az egyes baktériumfajok között terjesztik az antibiotikum-rezisztenciát.

A plazmidok szaporodását a baktériumsejten belül maga a plazmid irányítja; ez bizonyos mértékig függ a baktériumsejt működésétől is. Mivel a plazmidok egy részében hasonló a szaporodás szabályozása, elméletileg elképzelhető olyan vegyület szintézise, amely a plazmidok replikációjának sajátos lépéseivel kölcsönhatásba lépve plazmid törlést okoz.

A baktériumpopulációban a plazmidok fennmaradását a replikáció, az utódsejtek közötti megoszlás és a sejtek közötti konjugáció pontos biokémiai és genetikai szabályozása biztosítja. A természetben előforduló baktériumtörzsek közül minden külső behatás nélkül is elveszhet a plazmid, aminek az előfordulási gyakorisága körülbelül egy a tízmillióból. Különböző hatásokkal ez a plazmidvesztés fokozható, és ez a mesterséges plazmidelimináció alapja.

A kemoterápia feladata a baktériumok antibiotikum-rezisztenciájának, illetve a plazmidok szóródásának a megszüntetése. Az eddigi kutatások eredménye volt az akridin festékek, az ethidium bromid, a hidroxürea, a nátrium-dodecilszulfát és több más, gyógyszerként nem alkalmazott vegyület plazmidtörlő hatásának a felderítése is.

A plazmid eltávolítására vonatkozó saját kísérleteink kiindulópontja egy véletlen felismerés volt, mely szerint két közismert gyógyszer, az akridin festékhez bizonyos mértékben hasonló szerkezetű klórpromazin és a promethazin csökkentette az *Escherichia coli* plazmid eredetű tetraciklin, kloramfenikol, sztreptomycin és szulfonamid rezisztenciáját egyidejűleg. Kísérleteinket az antibiotikum-rezisztencia kérdésére irányítottuk és végeztük abban a reményben, hogy egy új típusú szinergizmus révén – az antibiotikum-rezisztenciát hordozó plazmid eltávolítását okozó szer és az antibiotikum kombinációjával – hatásosabban vehetjük fel a harcot a bakteriális fertőzések ellen. A plazmidelimináló hatások és az őket létrehozó vegyületek szerkezete közötti összefüggések feltárása szintén ígéretes feladatnak látszott (5, 6, 7).

A klórpromazin plazmid elimináló hatásának felismerése után számos antihisztamin és központi idegrendszerre ható vegyület, mint amilyen a prometazin, a dibenzoazepin és dibenzociklohepten, bizonyos timoleptikumok és más háromgyűrűs vegyületek kerültek vizsgálatra. Az a tény, hogy a Gram-negatív kórokozóknál egymástól távolálló fajok között is létrejön a rezisztenciát hordozó plazmidok konjugációval történő átvitele, különösen indokolttá tette kutatásainkat (9, 10, 11, 12). Az egyes vegyületek hatását elsősorban a kórokozók ezen csoportján vizsgáltuk. A modellkísérletekhez ezért az *E. coli* baktériumot választottuk. A háromgyűrűs vegyületek közül a klórpromazin, a prometazin, az imipramin, az amitriptilin és a klopentixol, valamint a mepromazin-sztereoizomerek, illetve a tetrahydro-kannabidiolsav és származékai kerültek kipróbálásra.

A kísérletekben az irodalomból ismert baktériumok mellett a betegek vizsgálati anyagaiból származó baktériumtörzseket is vizsgáltunk. Az *E. coli* R- és F-plazmidok eltávolításánál a plazmidot hordozó és plazmidot vesztett sejtek szelekciója a megfelelő antibiotikumot tartalmazó táptalajon történt. A plazmidmentesség kimutatása mellett arra törekedtünk, hogy tisztázzuk az anyagok hatását a plazmidok terjedésének különböző részfolyamataira. Ezért vizsgáltuk például a baktériumok közötti plazmidátvitelének gátlását, az egyes gyógyszerek komplexképzését a plazmid DNS-sel, a plazmid DNS kötődését a baktériummembránhoz és a plazmid DNS szuperhelix konformációjának módosulását az antiplazmid vegyületek jelenlétében (7).

Célunk volt, hogy a biológiai hatások és az alkalmazott vegyületek kémiai szerkezete között összefüggéseket keressünk azért, hogy a kapott törvényszerűségek felhasználásával az eddigi vegyületeknél hatásosabb, esetleg a gyakorlatban alkalmazható gyógyszereket nyerjünk. Ezért vizsgáltuk a hatásos és hatástalan vegyületek molekuláinak töltéseloszlását különböző (Hüchel Del Re, CNDD-2) számításokkal (13, 14, 15).

Megállapítottuk az elimináció optimális fizikokémiai feltételeit (15, 16). A döntő bizonyíték az volt, hogy fenotípusosan plazmidmentessé vált sejtekben gél-elektroforézissel nem volt kimutatható a plazmid DNS jelenléte (7).

Az eltérő kompatibilitású csoportba tartozó plazmidok eliminálása, illetve eliminációs frekvenciája különbözik, de ugyanaz az RI44 vagy RP4 plazmid is változó gyakorisággal távolítható el a különböző gazdabaktériumokból. A plazmideltávolításhoz vezető biológiai folyamatok közül kétféle hatásmechanizmus ismeretes. Az egyikben a plazmidokat hordozó, pilusokkal rendelkező sejtek szelektív elpusztítása történik az SDS, nátrium-dodecil-szulfát jelenlétében, a másokban bizonyos interkalálódó vegyületek (akridin, etidium-bromid) gátolják a plazmid DNS replikációját. Mivel a plazmidot vesztett és hordozó sejtek tenyészetei egyformán érzékenyek a plazmidtörlő vegyületekkel szemben a bakteriosztatikus és baktericid hatásokat tekintve, a nátrium-dodecil-szulfáthez hasonló szelekciós mechanizmus kizárható volt (7, 9).

A háromgyűrűs plazmid elimináló vegyületek szerkezeti hasonlósága a közismert interkalálókkal valószínűsítette ez utóbbi hatásmechanizmust. Az imipramin és amitriptilin jelenlétében a fluoreszcencia, a polarizációs fok, a cirkuláris dichroizmus és a DNS-olvasáspont mérések eredményei alapján kizárható az interkalációs típusú kötődés, ugyanakkor a fenothiazinok DNS-be történő interkalációja egyértelműen bizonyítható volt. A plazmideltávolító vegyületek közös tulajdonsága nem csak az interkaláció. Jelenlétükben a baktériumok membránja elektronmikroszkóppal is kimutathatóan megváltozik. A baktériummembránhoz nagyobb mennyiségű jelölt plazmid DNS kötődik transzfekeció során a plazmidokat elimináló vegyületek jelenlétében, mint nélkülük (11).

A plazmidtörő vegyületek csökkentik a PBR322 plazmid DNS-sel történő transzformáció, illetve konjugáció gyakoriságát a vegyületekkel előkezelt sejtekben, jelezvén, hogy a sejtek nagy részében megszűnt a plazmid DNS behatolás vagy szaporodás lehetősége. A plazmidelimináló származékok jelenlétében a plazmidok sejtek közötti átvihetősége is csökken. A konjugációs párok kialakulása után adott vegyület ugyanolyan mértékű átviteli gátlást okoz, mint a donor baktériumok előkezélése, tehát elsősorban a transzkonjugális plazmid DNS szintézise gátolt, és nem a konjugációs párképződés. A csak plazmidátvitelt gátló vegyületek alkalmazása önmagában is csökkenti a plazmidszóródást, és növelheti a kemoterápia hatékonyságát (9, 11).

A kémiai szerkezet változtatása módosítja a vegyületek plazmidtörő képességét. Ez a hatás nem függ a kondenzált gyűrűrendszer térszerkezetében a heteroatomok okozta változásoktól. A gyűrűrendszer pi-elektronjainak szerepét bizonyítja az, hogy a hidrogénnel telített imipramin és dezipramin elvesztette plazmidtörő hatását. Az oldallánc és a gyűrűrendszer egymáshoz való viszonyában a cisz- és transzhelyzet ugyanolyan plazmidelimináló aktivitással ruházta fel a molekulát. Ebből következik, hogy az aktivitást biztosító molekulák baktériumhoz való kötődése nem olyan szigorúan sztereoselektív, mint a központi idegrendszeri hatások esetében. A kvantumkémiai számítások alapján munkatársaimmal megállapítottuk, hogy a fenotiazinok 9. és a dibenzoazepinek 10. szénatomján lévő töltés bizonyos összefüggést mutat a vegyületek plazmidelimináló hatásával. A felismert törvényszerűségek alapján Földeák Sándor új antracén-származékokat szintetizált, amelyeknél az alapváz 9, 1. és 2. helyzetben tartalmazta a szubsztituenseket. A 9-szubsztituált antracének között találtunk plazmidelimináló származékokat. A vizsgált háromgyűrűs vegyületek közül igen sok rendelkezik antibakteriális hatással, de közülük csak kevés törli a plazmidokat a baktériumokból. Ebből következik, hogy a plazmidelimináló hatást biztosító kötődés a baktériumokban fajlagosabbnak tekinthető, mint a baktériumszaporodás gátlásáért felelős kötődés. A vizsgált vegyületek központi idegrendszeri hatását viszont olyan nagyfokú sztereospecificitás jellemzi, hogy a párok közül csak az egyik vegyület rendelkezik központi idegrendszeri hatással, plazmid-elimináló hatásuk pedig csaknem azonos (16, 17, 18).

A plazmideliminációban viszont a sztereoizomerek közül az 1- és d-enantiomerek vagy például a cisz- és transz-klopentixol egyformán hatásosnak bizonyultak. A nagyszámú hasonló származék biológiai hatásának vizsgálata és a kvantumkémiai számítások elvégzése lehetővé teszi a kémiai szerkezet és a plazmidelimináló hatás közötti összefüggések határozottabb körvonalazását. A háromgyűrűs pszichofarmakonok plazmidtörési mechanizmusa eltér az eddig ismert interkalációs és szelekciós mechanizmusoktól. A plazmidfenmaradást biztosító három alapvető folyamat: a szaporodás (replikáció), a megoszlás (partitíció)

és a konjugációs plazmidátvitel egyidejű gátlása vezet a plazmid-eliminációhoz. A plazmid újbóli átvitel egyidejű gátlása a transz-konjugális-DNS szintézisen, illetve a pilus funkciókon érvényesülve azt eredményezi, hogy a plazmidmentessé vált sejtek ezen gyógyszerek jelenlétében együtt létezhetnek plazmidot hordozókkal a populációban és nem történik re-transzfer (7, 10, 19, 20).

A kutató feladata nemcsak az, hogy ismertesse az új eredmények alapján felállított új elméleteket, hanem az is, hogy egyúttal felhívja a figyelmet az új törvényszerűségek érvényességének határaitra. Ezért nem szabad elhallgatnunk, hogy az említett hatásokat *in vitro* létrehozó koncentrációk 50–100-szor magasabbak annál, amit az egyes betegségek kezelésére alkalmaznak *in vivo*.

A rezisztenciaplazmidok kísérleti eltávolítása az antibakteriális kemoterápia új fejezetét jelentheti. A plazmidátvitel gátlása, a plazmid-elimináció új elméleti lehetőségekre hívja fel a figyelmet az antibiotikum-rezisztens baktériumok okozta fertőzések kombinált kezelésével. Az eddig szerzett tapasztalatok, a kvantumkémiai számítások, a gyógyszertervezés modern számítógépes módszerei lehetőséget adnak arra, hogy megfelelő „terápiás index”-szel rendelkező kombinált terápiában alkalmazható plazmidokat elimináló vegyületek gyógyszerként gazdagítsák a gyógyítás gyakorlatát. Az antibiotikum-rezisztencia plazmidok gátlása orvosi szempontból a legfontosabb hatás. Azonban más plazmidok eliminációja is igen fontos, hogy csak néhány példát említsünk: a metabolikus folyamatokat kódoló plazmidok közül a cukorbontás, vagy a virulenciaplazmidok közül a colicintermelés, vagy a kalciumkötő plazmid a *Yersinia pseudotuberculosis* esetében, a növényi tumort indukáló *Agrobacterium tumefaciens* Ti-plazmidja vagy a fotószintézisben, illetve a nitrogénkötésben részt vevő rhizobium plazmidok is eliminálhatók. Ennek a kérdésnek a biotechnológiában lehet fontossága, mert a mikroorganizmusok átalakíthatók biotechnológiai feladatokra, programozhatók a mutáció kockázata nélkül.

Az orvosi alkalmazásra biztatóak az eredmények, amikor a már nem hatásos antibiotikumokat együtt adtuk bizonyos antihisztamin vegyületekkel gyakran visszatérő vesemedence-gyulladásban szenvedő betegeknek, azt tapasztaltuk, hogy az ilyen módon kezelt betegek maradványtünetek nélkül gyorsabban gyógyultak meg mint a hagyományosan kezelt kontrollcsoportokban kezelt betegek (21, 22, 23, 24).

Az antiplazmid hatások vizsgálata során találtuk azt, hogy bizonyos vegyületek gátolják a baktériumokban található HlyB-transzporter fehérje működését. Ez utóbbi a ráksejtekben található multidrog-rezisztencia efflux pumpához hasonlóan működik. Ez a megfigyelés egy új perspektívát nyitott a ráksejtek kemoterápiás szerekkel szembeni rezisztenciájának leküzdéséhez, pontosabban a már hatástalan szerek ismét hatásosak lehetnek a kemoterápiára érzéketlen, illetve rezisztens daganatos betegségekben. A rezisztenciát csökkentő molekulák az efflux pumpa

gátlás eredményeként megnövelik a gyógyszerek mennyiségét a ráksejtekben, és ilyen módon hozzájárulhatnak az eredményesebb kezeléshez. A ráksejtek rezisztenciájának egy második mechanizmusa az apoptózis hiánya. Az apoptózis indukció jelentősége a sejtek előregedésével együtt járó sejtpusztulás programja, amikor nem multidrog-rezisztencia a kezelhetetlenség oka, hanem egy újabb mechanizmus, a programozott sejthalál hiánya felelős a daganatos betegség eredménytelen kezeléséért. Ebből az is következik, hogy olyan rezisztenciamódosítók szükségesek, amelyek az apoptózis folyamatát indukálják vagy pedig egyidejűleg gátolják a multidrog-rezisztenciáért felelős efflux pumpákat is (13, 25).

Munkatársainkkal évekkkel ezelőtt két ilyen vegyületet szabadalmaztattunk Németországban. A szabadalom kettős hatása multidrog-rezisztencia gátlás és programozott sejthalál indukció egyidejű érvényesülése biztosíthatja további ígéretes lehetőségek kifejlesztését a daganatos betegségek gyógyításában (3, 26).

A rák gyógyításával azonos súlyú feladat a betegség megelőzése, kemoprevenciója. A megelőzés azt jelenti, hogy bizonyos növényekben előforduló vegyületek, mint például a krocinok, a kapszantin és más karotenoidok képesek kivédeni a kísérletekben előidézett rákos elfajulást. Ezzel a környezeti szennyezések káros hatása elhárítható vagy csökkenthető, és az egyre növekvő környezetszennyezés következtében előforduló káros hatások megelőzhetők.

IRODALOM

1. World Health Organization (WHO) (2014): Antimicrobial resistance: global report on surveillance. (ISBN 978 92 4 156474 8) Geneva, Switzerland
2. Watanabe T, Nishida H., Ogata C., Arai T, Sato S. (1964): Episome-mediated transfer of drug resistance in enterobacteriaceae. Two types of naturally occurring R factors. J. Bact. 88, 716–726.
3. Gyemant N., Molnar A., Spengler G., Mandi Y., Szabó M., and Molnár J. (2004): Bacterial Models for Tumor Development, Acta Microbiologica et Immunologica. Hungarica 51: 321–332.
4. Jacob F., Brenner S., Cuzin F. (1963): On the regulation of DNA replication. Cold Spring Harbour Symp Quant Biol 28: 329–348.
5. Molnár J., Király J., Mándi Y. (1975): The antibacterial action and R-factor-inhibiting activity by chlorpromazine. Experientia 31: 444–445.
6. Molnár J., Mándi Y., Király J. (1976): Antibacterial effect of some phenothiazine compounds and R-factor elimination by chlorpromazine. Acta Microbiologica Acad Sci Hung. 23: 45–54.
7. Molnár J., Földeák S., Nakamura MJ., Rausch H., Domonkos K., et al. (1992): Antiplasmid activity: loss of bacterial resistance to antibiotics. APMIS Suppl 30: 24–31.
8. Mándi Y., Molnár J., Holland IB., Béli I. (1976): Efficient curing of an *Escherichia coli* F-prime plasmid by phenothiazines. Genetical Research 26: 109–111.
9. Mándi Y., Molnár J., Holland IB. (1980): The effect of chlorpromazine on plasmid replication, plasmid transfer and sex pili of *E. coli*. Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 27/3, 215.

10. Molnár J., Domonkos K., Mándi Y., Földeák S., Holland IB. (1980): Possible mechanism plasmid elimination by phenothiazines and related drugs in Usdin, Eckert, Forrest, eds. Phenothiazines and structurally related drugs: Basic and Clinical Studies, Elsevier North Holland, Inc. Amsterdam, pp. 115–118.
11. Molnár J., Schneider B., Mándi Y., Farkas S., Holland IB. (1978): New mechanism of plasmid curing by psychotropic drugs. *Acta Microbial Acad Sci Hung* 27: 309–315.
12. Molnár J., Földeák S. (1989): Antiplasmid action of phenothiazines and related compounds. Extracted from the Proceedings of the 16th International Congress of Chemotherapy, Jerusalem, Israel, p. 343.
13. Kidd S., Humbley TW., Hevér A., Nelson MJ., Molnár J. (1996): The antiplasmid action of some palladium (II) complexes of phenothiazine based pharmaceuticals and the crystal structure promoted trichloro (10-(3'-dimethylaminopropyl) phenothiazine-S) palladium (II). *J. Inorg. Biochem.* 62: 171–181.
14. Molnár J., Nakamura J. (1985): Effect of Cannabis derivatives on plasmid replication in *Escherichia coli*. *Res. Communications in Substances of Abuse*, 6(1): 23–35.
15. Molnár J., Földeák S., Nakamura MJ., Gaizer F., Gutmann F. (1991): The influence of charge transfer complex formation on the antibacterial activity of some tricyclic drugs. *Xenobiotica* 21(3): 309–316.
16. Molnár J. (1986): Fenothiazinok és hasonló szerkezetű vegyületek antibakteriális, valamint plasmid replikációt gátló hatásai. Akadémiai Doktori Értekezés, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, p. 1–184.
17. Molnár J. (1990): The role of charge distribution of the tricyclic compounds in the antibacterial, antiviral and antiplasmid effects. *Electropharmacology* p. 205–218.
18. Molnár J., Földeák S., Hegyes P., Schneider B., Holland IB. (1979): New plasmid curing compounds: anthril and phenanthril derivatives: *Biochem Pharmacol* 28(2): 261–265.
19. Spengler G., Molnár A., Schelz Zs., Amaral L., Sharples D., Molnár J. (2006): The mechanism of plasmid curing in bacteria, *Current Drug Targets* 7: 825–841.
20. Csiszár K., Molnár J. (1992): Mechanisms of action tricyclic drugs on *Escherichia coli* and *Yersinia enterocolitica* plasmid maintenance and replication. *Anticancer Research* 12: 2267–2272.
21. Kásler M., Molnár J., Poczik M., Romhányi R. (1981): On the synergism of Pipolphen with antibiotics possible elimination of an “R” plasmid in vivo. *Sejtosztódás Farmakológiája X/1*, Eds. Hernádi Ferenc és Kovács Péter, In Hungarian with summary in English, Hajdúszoboszló, Hungary p. 141–151.
22. Kásler M., Molnár J., Poczik M. (1982): A Pipolphen plasmid törlő hatásának vizsgálata urogenitális fertőzések esetén. *Urol Nephrol. Szle* 9(3): 130–133.
23. Kásler M., Molnár J., Ágoston É., Poczik M. (1982): A Gentamycin-Pipolphen gyógyszer-kombináció alkalmazásának tapasztalatai polyresistens baktériumtörzsek okozta urogenitális fertőzésekben. *Urol Nephrol Szle* 9(3): 135–138.
24. Molnár J., Haszon I., Bodrogi T., Martonyi E., Turi S. (1990): Synergistic effect of promethazine with gentamycin in frequently recurring pyelonephritis. *International Urology and Nephrology* 22(5): 405–411.
25. Molnár J., Mándi Y., Spengler G., Amaral L., Haszon I., Turi S., Kásler M. Synergism between Antiplasmid Promethazine and Antibiotics In Vitro and In Vivo. *Molecular Biology* 2014, 3/2,1000119, ISSN: 2168-9547 MBL, open access journal.
26. Zalatnay A. and Molnár J. (2006): Effect of SILA-409 a new organosilicon multidrug resistance modifier on human pancreatic cancer xenografts. *In Vivo*, 20, 137–140.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetet mondunk a Szegedi Rákkutatásért Alapítványnak és az Európai Közösség COST B16 programnak a támogatásáért.

New Perspectives of Chemotherapy: Inhibiting Multidrug Resistance in Bacteria and Tumor Cells

The multidrug resistance of bacteria and cancer cells is a challenge for developing a new type of combined chemotherapy against multidrug resistant bacteria and cancer cells.

The importance of resistance inhibition mediated by the infectious plasmid resistance and membrane efflux pumps is presented by analyzing individual steps of ABC transporters and plasmid elimination, from biotechnology to chemotherapy. Inhibiting membrane transporters makes multidrug resistant bacteria and cancer cells sensitive to the chemotherapeutic agents that have become ineffective. The biotechnological significance of antiplasmid agents is that genetically stable bacteria or fungi cells can be produced without the risk of mutagenicity. The results of preceding *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* examinations show promising perspectives of resistance-modifying phenothiazines or disiloxane compounds in combating chemotherapy resistant pathogens or cancer cells.

Key words: bacteria, cancer cell, chemotherapy, plasmid, efflux pumps, multidrug resistance

Contributors: Gabriella Spengler, Diana Szabó, Yvette Mándi, Miklós Kásler, Ibolya Haszon

Nove mogućnosti u kemoterapiji: inhibicija multidrog-rezistencije u bakterijama i ćelijama tumora

Rezistencija bakterija i ćelija raka predstavljaju izazov za kombinovanu kemoterapiju novog tipa, koji modifikuju rezistenciju, usmerenu protiv multidrog rezistentnih bakterija i ćelija raka.

Ovde predstavljamo značaj inhibicije zarazne plazmidne rezistencije i rezistencije nastale posredovanjem membranskih efluks-pumpi, analizirajući pojedine korake plazmidne eliminacije i ABC transportere počev od biotehnologije do kemoterapije. Inhibicija membranskih transportera čini osetljivim multidrog-rezistentne bakterije i ćelije raka na kemoterapijska sredstva koja su postala neefikasna. Biotehnoški značaj molekula antiplasmidnog dejstva je u tome, što je moguće proizvesti bakteriju sa stabilnim genomom, bez rizika mutagenosti. Rezultati prethodnih *in vitro*, *ex vivo* i *in vivo* ispitivanja sprovedena sa fenotiazinom, koji modifikuje rezistenciju ili pak, sa disiloksan jedinjenjem,

daju obećavajuću mogućnost delovanja protiv patogena koji su postali rezistentni prema kemoterapijskim sredstvima, to jest protiv ćelija raka.

Ključne reči: bakterija, ćelije raka, kemoterapija, plazmid, eflux-pumpe, multidrog-rezistencija

Saradnici: Gabriela Špengler, Diana Sabo, Ivet Mandi, Mikloš Kašler, Ibolja Hason, Univerzitet u Segedinu, Institut za medicinu, mikrobiologiju i imunobiologiju, Segedin

Beérkezés időpontja: 2014. 10. 25.

Közlésre elfogadva: 2014. 11. 30.