

A TÚLÉLŐKÉPESSÉG ÁRA



Napjaink egyre komolyabb problémája a különböző mikroorganizmusok antimikrobiális szerekkel szemben mutatott túlélőképessége, úgynevezett rezisztenciája. Egyaránt igaz ez a baktériumok és a gombák csoportjába tartozó humán kórokozókra. Magának a rezisztenciának a molekuláris mechanizmusai viszonylag jól ismertek és régóta kutatott területét alkotják a mikrobiológiának.

A rezisztencia kialakulásának fő okozója a manapság túlzásba vitt és nem célszerűen alkalmazott antimikrobiális terápia. Ennek modellezésére kísérleteket is végrehajtottak, amelynek során *Candida* gomba sejtjeit 60 napon keresztül vetették alá különböző azol típusú szereknek, naponta frissítve a drog tartalmú táploldatot. A kísérlet eredményeként az érzékenység megváltozott.

A legfrissebb járványtani értekezések alapján a korábban visszaszorulni látszó kórokozók ismét egyre gyakrabban jelennek meg a klinikumban. Például a penicillin felfedezésekor gyakorlatilag minden klinikai *Staphylococcus aureus* érzékeny volt rá, ma 90% β -laktamáz termelő (vagyis nem érzékeny a penicillinre). Az első penicillin-rezisztens *Pneumococcus* törzset 1988-ban izolálták Izlandon, ehhez képest 1993-ban Spanyolországban már a klinikai izolátumok közel 20%-a volt penicillin-rezisztens. Ráadásul a rezisztenciakialakulás következménye, hogy egy adott antimikrobiális szerrel

kezelt mikroba a szer extenzív használata miatt nemcsak ezzel a droggal szemben lesz ellenálló, hanem esetenként egészen más típusú szerrel szemben is rezisztencia alakul ki, ezt a jelenséget multirezisztenciának nevezik.

A mikrobák antibiotikumokkal és más szintetikus antimikrobiális szerekkel szemben alapjában véve három rezisztenciamechanizmust alkalmaznak. Az első és legegyszerűbb, amelyhez az organizmus nem vagy csak nagyon kevés genetikai változást igényel, hogy a mikroba valamely enzime, amit az adott antimikrobiális szer céloz, túltermelődik a sejtben, ezáltal hiába jut a sejtbe megfelelő mennyiségű drog, a célzott enzim mennyisége egyszerűen túlzottan magas lesz ahhoz, hogy a drog kifejthesse hatását. Ez a mechanizmus egyaránt előfordul baktériumok és gombák csoportjaiban, habár gombákban jóval gyakoribb, mint baktériumokban, feltehetőleg a génkifejeződés finomabb szabályozásnak köszönhetően. Az egyik leggyakrabban alkalmazott

gombaellenes szer a flukonazol, mely az egyik fontos membránalkotó, az ergoszterol szintézisében szerepet játszó ERG11 működését gátolja. A *Candida* gombában gyakran előfordul, hogy a flukonazol hatására megemelkedik az ERG11-enzim mennyisége a sejtben, vagy akár az is megtörténhet, hogy a sejt alternatív enzimeket használva rövidre zárja a szintézis útját és a gátolt enzimet megkerülve termeli meg a megfelelő mennyiségű ergoszterolt, így az élesztősejt nagymennyiségű drognak is ellenáll. A rezisztenciamechanizmusoknak ebbe a csoportjába tartozik még az az eset is, mikor a drog által célzott enzimet kódoló DNS-szekvenciájában pontmutáció történik, ilyen esetekben előfordulhat, hogy az enzim megváltozott aminosavsorrendje az enzim olyan részét érinti, amely az adott droggal lépne interakcióba, így az enzim kevésbé kerül a gátlás hatása alá. Ez a pontmutációs rezisztencia-lehetőség teszi lehetővé egyébként a HIV-vírus rezisztenciájának kialakulását is. Főként baktériumoknál fordul elő

az a rezisztenciamechanizmus, melyhez a sejt általában valamilyen kromoszómán kívüli örökítőanyagban kódol egy olyan fehérjét, amely működésével degradálni, vagy inaktíválni képes bizonyos antibiotikumokat. Jó példa erre a típusú mechanizmusra azoknak a baktériumoknak a léte, melyek azt a β -laktamáz termelik, amely a különböző penicillinszármazékok elbontására képes.

A harmadik lehetőség a rezisztencia kialakítására, mikor a sejt eleve meggátolja, hogy az antimikrobiális szer bejusson a sejtbe, vagy ha már bejutott, akkor rövid úton, hatásának kifejtése nélkül kerüljön ki onnan. Ez a mechanizmus az úgynevezett effluxpumpák felhasználásával történik. Az ilyen effluxpumpáknak két alaptípusa van, az egyik csoportot az ABC-transzporterek (ATP Binding Cassette) alkotják, amelyek működésükhöz ATP hidrolíziséből származó energiát igényelnek, a másik csoportot az MFS-transzporterek (Major Facilitator Superfamily) alkotják, ezek azonban működésükhöz nem igénylik az ATP-hidrolízist. Mindkét típusú effluxpumpa rendkívül széles szubsztrátspecifitással rendelkezik, vagyis többféle antimikrobiális szer kijuttatására is képesek.

A rezisztencia kialakulása antimikrobiális szert tartalmazó közegben mindenképpen előnyös a mikroba számára, azonban a rezisztencia kialakulásának kérdése tovább árnyalható. A fitnessz a darwini értelmezésben az élőlénynek az a képessége, hogy túléljen és szaporodjon. Sok esetben a rezisztencia maga után vonja valamilyen módon a fitnessz csökkenését, ami megfigyelhető csökkent szaporodási képesség, virulencia vagy fertőzőképesség formájában. A továbbiakban két példán keresztül szemléltetem az első és második típusú rezisztenciamechanizmusok fitnessz-csökkenésben megnyilvánuló hátrányát.



Ronen Ben-Ami és munkatársai *Candida albicans* 1,3- β -D-glükán szintáz kódoló gén (FKS1) pontmutációit vizsgálták echinokandin-rezisztencia és fitnesszváltozások összefüggésében. Kísérleteik során felhasználták a *C. albicans* vad típusú (FKS1) és pontmutációt tartalmazó (*fks1*) törzseit. A mutáns törzs erőteljes rezisztenciát mutatott caspofunginnal szemben a vad típusú törzshöz képest. Azonban a mutáns törzs sejtfalának 1,3- β -D-glükán-tartalma sokkal alacsonyabb értéket mutatott, míg ugyanezen törzs sejtfalának kitartartalma nagymértékben megemelkedett, valamint maga a sejtfal is megvastagodott. A sejtfal ilyen mérvű megváltozása a virulenciában is megmutatkozott *in vivo Drosophila melanogaster*- és egérkísérletek során: az *fks1*-mutáns gyakorlatilag nem volt képes a *D. melanogaster* elpusztítására, valamint egérben is igen gyenge virulenciát mutatott, amit szövettani vizsgálatokkal is alátámasztottak. Érdekes eredmény volt továbbá, hogy egereket egyszerre fertőzve mind a két törzssel a fertőzést követő második napon a vad típusú *C. albicans* kiszorította a mutáns törzset az egér szervezetéből.

A másik példa a *C. albicans* effluxpumpáinak szerepét mutatja be a rezisztencia és az úgynevezett kollaterális szenzitivitás körében. A szakirodalomban több értekezés foglalkozik a *C. albicans* *CDR1*, *CDR2* (Candida Drug Resistance) és *MDR1* (Multy Drug Resistance) pumpafe-

hérjével, melyek közül az előbbi kettő az ABC-transzporterek, az utóbbi, pedig az MFS-transzporterek családjába tartozik. Mind a *CDR1-2*-, mind az *MDR1*-pumpák esetében megfigyelhető volt a gomba rezisztenciája nem csak flukonazollal, de más azol típusú antimikotikumokkal (gombaellenes szerekkel) szemben. Létrehoztak olyan mutáns *C. albicans*-törzseket is, amelyekből eltávolították a már fentebb említett efflux-transzportereket. Az

így létrejött törzsek – és nem okozott meglepetést – hiperszenzitivitást mutattak több különböző azolra. *S. cerevisiae*-sejtekben termeltetve a *C. albicans* *CDR1*- és *CDR2*-pumpákat érdekes jelenséget tapasztaltak: míg a pumpákat plazmamembránon hordozó sejtek azokra csökkent érzékenységet mutattak, addig egy újabb peptid típusú antimikotikummal szemben a *CDR1-2*-pumpákat termelő *S. cerevisiae*-sejtek megnövekedett érzékenységet mutattak. Ezt a jelenséget – melynek során az ABC-transzportereket nagy mennyiségben termelő sejtek bizonyos kemoterápiás szerekkel szemben megnövekedett érzékenységet mutatnak – már a rákkutatásban is ismerik és kollaterális szenzitivitás néven tartják számon.

A fentebbi példák is mutatják, hogy a rezisztencia kialakulása gyakran jár valamilyen, a fitnesszben megmutatkozó hátránnyal, azonban meg kell említeni, hogy több tanulmány szól olyan rezisztencia kialakulásáról, melynek során a fitnessz érintő változásokat olyan más változások is kísérték, melyek a fitnessz újra megnövelték. Belátható tehát, hogy a mikrobiális fertőzések kezelésére nem elegendő kizárólag a rezisztencia problémakörével foglalkozni, hanem sokkal komplexebb, a fitnessz és a virulencia változásait nyomon követő kutatásokat is el kell végezni a teljes kép megértéséhez.

PAPP CSABA