

ORGANISMOS CON RESISTENCIA A MÚLTIPLES DROGAS Y MECANISMOS DE REVERSIÓN

Edson Daniel Hernández Velázquez ^a, Cesar Rogelio Solorio-Alvarado ^{a,*}

^a División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, Guanajuato, 36000, México. csolorio@ugto.mx

Resumen

En este escrito se hace realiza una exposición de diferentes tipos de organismos con la capacidad de presentar resistencia a medicamentos. Estos son acompañados por los mecanismos encargados de lograr dicha resistencia, los peligros que implican y las perspectivas que dicha problemática genera en la comunidad científica, especialmente en el área de síntesis orgánica y farmacia. Se listan los mecanismos de reversión de dicha resistencia y sus posibles dianas biológicas que serán de utilidad al lector, como apoyo en la investigación y desarrollo de nuevos prospectos de medicamento, capaces de revertir tal inminente amenaza.

Palabras clave: Resistencia; Microorganismos; Reversión; Dianas; Síntesis.

MULTIDRUG RESISTANT ORGANISMS AND REVERSAL MECHANISMS

Abstract

In this document we expose several drug resistant organisms and the associated mechanisms for generating resistance, implied risks and several perspectives left to the scientific community, especially in the synthesis and pharmacology sector. We list reversion mechanism and possible biologic dianas, that the reader might find helpful in new medicament prospects research and development, to try to stop this known menace.

Keywords: Resistance; Microorganism; Reversion; Diana; Synthesis.

1. Introducción

La resistencia a medicamentos generalmente es asociada a microorganismos, específicamente bacterias, sin embargo, en la actualidad se conoce que esta propiedad se extiende a una gran y alarmante variedad de microorganismos, tales como, las bacterias, (Saha y col., 2021) hongos, (Gulshan y col., 2007) protozoarios, (Koning y col., 2017) y más recientemente células cancerosas (Mansoori y col., 2017).

La resistencia a medicamentos es de igual manera dependiente de las diferencias químicas, farmacológicas y estructurales de los mismos. Siendo una característica adquirida, se cree que tiene origen en la amplia gama de medicamentos utilizados en terapia humana, de animales (de compañía y para consumo) y la habilidad de un organismo para mutar, adaptarse y finalmente sobrevivir a los tratamientos utilizados. Por este motivo, la aparición de organismos resistentes a multidrogas (ORMD) ha sido considerada e incluso llamada como “una de las amenazas globales más importantes de este siglo” (Mansoori y col., 2017).

2. Diferentes organismos resistentes

Un factor de gran importancia en la aparición de ORMD es el uso y abuso de medicamentos, la baja variabilidad de estos en el tratamiento de una misma afección, propiciando como consecuencia la adaptación de organismos a diferentes variaciones de un mismo centro activo. El primer reporte de resistencia bacteriana del cual se tiene registro es del año 1946, cuando *Neisseria gonorrhoeae*, cuyo tratamiento implicaba el uso de sulfonamidas, penicilinas y tetraciclinas, súbitamente presentó resistencia a estas (Unemo y col., 2014). Cuatro casos reportados fueron confirmados con estudios *in vitro* (Reyn y col., 1958). Dada la capacidad bacteriana de propagar información genética, este descubrimiento generó gran alarma ante la aparición de dicha resistencia (Davies y col., 2010).

Otro organismo que ha presentado resistencia a lo largo de los años son varios hongos patógenos. Dicha habilidad representa una mayor amenaza, dada la limitada cantidad y variedad de tratamientos efectivos para manejar infecciones por hongos (Gulshan y col., 2007). Dichos organismos resistentes fueron identificados por la aparición el factor transcripcional Pdr1p (inductor de expresión

de genes en respuesta a medicamentos), encontrado por primera vez en *Saccharomyces cerevisiae*, (Rank y col., 1975) y asociado a transportadores transmembranales. Otras especies como *Candida albicans* y *Candida glabrata* también desarrollaron resistencia, y se les asoció fuertemente con la fungemia (Pfaller y col., 2001).

En cuanto a los protozoarios, se ha demostrado su capacidad de generar resistencia, y ante una mayor limitación en tratamientos capaces de eliminarlos, basados en moléculas que no han sido actualizadas y con una probable resistencia cruzada entre medicamentos, generan una mayor incertidumbre, que sin embargo, no es discutida en la mayoría de los artículos de investigación (Koning y col., 2017). Algunos ejemplos son la malaria (resistente a antifolarios y cloroquinonas) (Hyde y col., 2022; Ecker y col., 2012) y *Tripanosoma brucei brucei* (resistente a aceturato de diminazeno) (Koning y col., 2004).

La terminología de resistencia, asociada a infecciones de patógenos, se ha descrito en células cancerosas, y se relaciona fuertemente con el desarrollo de metástasis en casos de cáncer avanzado, dada la proliferación de las

células supervivientes al tratamiento inicial (Mansoori y col., 2017). La aparición de dichas células cancerosas resistentes, difíciles de eliminar conlleva a un peor pronóstico para los pacientes que padecen de dichas afecciones (Wang y col., 2017). La aparición de resistencia ha sido observada en leucemia, (Tsuruo y col., 1981) cáncer de mama, (Cano y col., 2017) intestino delgado, (Tulsyan y col., 2016) estómago, (Zhang y col., 2018) riñón, (Mo y col., 2012) tiroides (Hardwick y col., 2013) e incluso en placenta (Sigsimud y col., 2018).

2.1 Mecanismos de resistencia

A la fecha se conocen cinco diferentes mecanismos generales para la generación de resistencia (Figura 1), los cuales se definen a continuación. Estos mecanismos, que han sido mayoritariamente estudiados en bacterias y células humanas (dada la poca investigación realizada en hongos o protozoarios), se muestran a continuación.

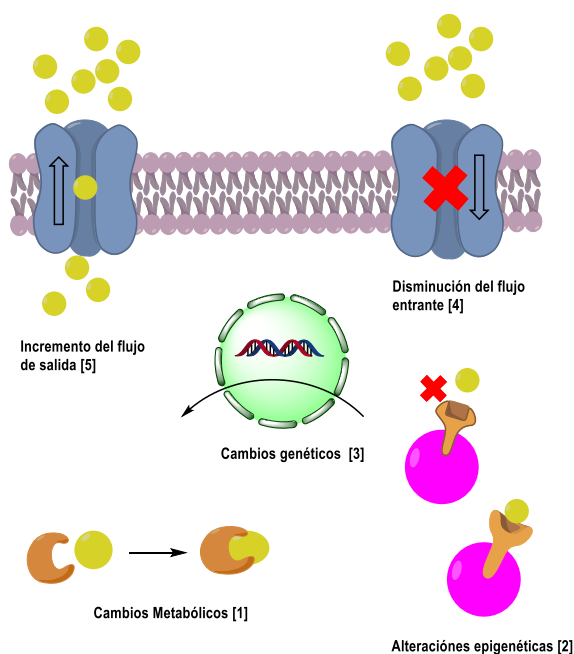


Figura 1. Mecanismos de resistencia conocidos. Modificado de Emran y col en 2022 y Wallace y col. en 2021.

2.1.1 Cambios Metabólicos

Para contrarrestar los efectos de medicamentos específicos a ciertas rutas metabólicas, cuya finalidad generalmente es la interrupción de la división celular, un ORMĐ tiene la capacidad de encontrar un método alternativo dentro de sus vías metabólicas para asegurar un suministro adecuado de energía y mantener el ciclo celular. Un ejemplo es *Staphylococcus aureus*, el cual en presencia de algunos antibióticos es capaz de iniciar un programa transcripcional alternativo, obteniendo folato

de sus alrededores, en lugar de sintetizarlo (Fernández y col., 2019). Este mecanismo asegura la supervivencia de la colonia bacteriana.

En células de mamíferos, este mecanismo también es observado en células de cáncer de estómago, que poseen una sobre expresión del receptor al factor de crecimiento epidermal 2 (HER2) (Huang y col., 2016). Esto tiene como resultado la regulación positiva del factor de transcripción “caracol”, incrementando movilidad y permitiendo la migración celular y comunicación entre células, generando una resistencia a la terapia con cis platino (Kurrey y col., 2009). El mecanismo completo aún no se encuentra totalmente elucidado.

Otros cambios en la química de los medicamentos por acción biológica de enzimas u otras especies en el interior del ORMĐ también se consideran dentro de esta categoría.

2.1.2 Alteraciones epigenéticas

En este escenario, cuando se habla de bacterias, hongos e incluso células cancerosas, la presencia de microambientes se ha comprobado y toma alta importancia.

(Ren y col., 2018; Kowalskia y col., 2020; Anderson y col., 2020).

Un microambiente es capaz de proveer a los organismos con nutrientes, factores entre otros que pueden tener como efecto la alteración de los blancos de diferentes medicamentos (Li y col., 2006). Un ejemplo en células de mamífero involucra a la doxorubicina, el popular anticancerígeno puede ser inactivo hacia células cancerosas, debido a la mutación de su principal objetivo, la topoisomerasa II.

Un caso de estudio en el cual la mutación de dicha enzima fue comprobada en células de leucemia, las cuales presentaron resistencia a doxorubicina, dada la generación de diferencias morfológicas suficientes para prevenir la acción de este medicamento sobre la enzima (Huang y col., 2016; Hinds y col., 1991). Este tipo de modificaciones han sido encontradas para generar resistencia a varios tipos de anticancerígenos como el imatinib, dasatinib y nilotinib (inhibidores de cinasas). (Kurrey y col., 2009).

2.1.3 Cambios genéticos

Cuando las circunstancias correctas convergen, es posible alterar y heredar

procesos químicos y morfológicos, resultando en la expresión de resistencia. A diferencia de los cambios epigenéticos, los cuales suelen deberse a alteraciones de histonas, transposición de cromatina o metilaciones del ADN (Lee y col., 2014), las mutaciones involucran un cambio en el ADN.

Varias mutaciones presentes en ORMD tienen como consecuencia el incremento de la capacidad de reparación del ADN, disminuyendo el efecto citotóxico de ciertos medicamentos intercalantes (Pagter y col., 2015). Favorablemente los cambios en el ADN, ARN y los micro ARNs no suelen ser transmitibles entre especies, siendo solamente las bacterias capaces de dicha transmisión por medio de transferencia genética horizontal (HGT) (Farrell y col., 2023).

Como resultado de dicha transferencia, existe una diseminación rápida de genes de resistencia entre bacterias y especies que permiten dicho intercambio, ocurriendo en 3 pasos: Conjugación, transducción y transformación (Figura 2).

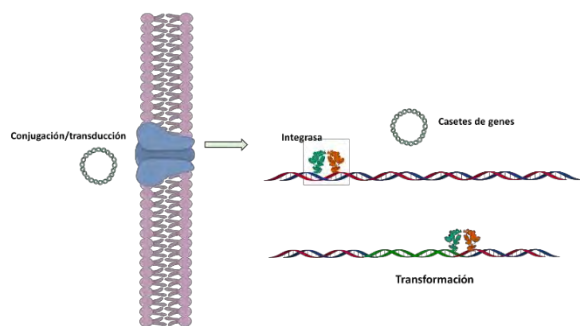


Figura 2. Transferencia de genes horizontal en bacterias. Modificado de Saha y col. en 2021.

Afortunadamente esta diseminación rápida no suele ocurrir en otros organismos antes citados. Se puede aventurar que los cambios genéticos tienen una gran influencia en la mayoría de los mecanismos aquí presentados dado que todos los agentes biológicos que actúan para incrementar o promover la resistencia son producidos después de varias interacciones y generalmente presentes en el genoma de nuevas generaciones de ORMD.

2.1.4 Disminución del flujo entrante

La absorción de medicamentos puede ocurrir por transferencia pasiva, difusión facilitada o transporte activo hacia los organismos. El transporte pasivo ocurre cuando los medicamentos se adentran a los organismos en la dirección del gradiente por tres transportadores de la familia ABC, que son dependientes de ATP y se encuentran

compuestos por dos dominios citoplasmáticos, generando un canal entre los dos dominios transmembranales (Sampath y col., 2006).

Los ORMD pueden generar resistencia al modificar los receptores a los cuales se unen los medicamentos en los transportadores o reducir la expresión de transportadores cargadores de soluto (SLC). Las mutaciones en los genes codificantes de SLC llegan a lograr este objetivo, y un ejemplo de gran importancia es la mutación en el gen codificante para el transportador de folato (hRFC), que genera resistencia al metotrexato en todos los tipos y subtipos de leucemia linfoblástica (Woktuszkiewicz y col., 2015).

Existen más tipos, de mayor especificidad, de transportadores hacia la célula, pero no son tan efectivos cuando se les compara con los transportadores o expulsores de sustancia de la célula.

2.1.5 Incremento del flujo de salida

Como se mencionó con anterioridad, la familia de proteínas ABC son capaces de generar un canal entre 2 dominios transmembranales, siendo este el método más

conocido de los ORMD de eliminar medicamentos citotóxicos del citoplasma.

La familia ABC presenta tres miembros que se han asociado con el desarrollo de resistencia, la glicoproteína P (P-gp/ABCB1), la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP/ABCG2) y la proteína asociada a resistencia a multidroga 1 (MRP1/ABCC1). Sin embargo, el medio principal por el cual los medicamentos entran a la célula es por la acción de los SLC, el cual se encarga del transporte de vitaminas y minerales (Croop y col., 1989).

Esta familia se compone de 7 subfamilias, 49 genes codificantes y 21 pseudo genes. Tres de proteínas expresadas por esta familia eliminan medicamentos utilizando ATP, al moverlos contra el gradiente químico. Estas son:

2.1.5.1 MRP1/ABCC1

Siendo el primer miembro identificado de la familia ABC, se ha encontrado expresado en todos los tejidos de células eucariotas y hongos mas no en bacterias o protozoarios. Transporta una amplia variedad de metales, drogas y proteínas conjugadas entre otras. Contiene tres dominios transmembranales y 2

dominios citosólicos. Está codificado por el gen ABCC1 y su secuencia es muy diferente al resto de los genes pertenecientes a esta familia, lo que incrementa su especificidad (Hipfner y col., 1999). Se encuentra ampliamente expresado en la barrera hematoencefálica, ayudando en la protección de químicos peligrosos (Mercier y col., 2004). Este “canal” no tiene la capacidad de eliminar químicos mandándolos hacia la bilis o la orina, colocándolos en el espacio intersticial en su lugar. Varios polimorfismos de MPR1 han mostrado el incremento en la resistencia a antraciclinas y hacia tratamientos contra el VIH (Yin y col., 2009).

2.1.5.2 BCRP/ABCG2

Esta proteína contiene 6 hélices transmembranales, con el sitio de unión de nucleótidos en el extremo del sitio N terminal. Está codificada por el gen ABCG2, y esta superfamilia carece de un homólogo en todas las subfamilias ABC humanas (no expresado en bacterias, hongos o protozoarios), y por este motivo sólo se han obtenido estudios a partir de especies heterodiméricas (Sarkadi y col., 2020). Se encuentran principalmente expresados en intestino delgado, colon, barreras espinales sanguíneas, entre otros

(Mao y col., 2015) BCRP son generados en el retículo endoplasmático y se translocan hacia la membrana plasmática, donde son activados por ATP, bombeando antracenos como mitoxantrona, concertinib, sulfasalazina, pantoprazol, flavopiridol entre otras, generando resistencia (Mao y col., 2015).

2.1.5.3 P-gp/ABCB1

Siendo el tipo más común y generalmente expresado de proteína asociado a bombas de eliminación de medicamentos, es natural que sea uno de los más estudiados a la actualidad. Presente en células eucariotas y procariotas, se encuentra codificado por ABCB1 y con tres isoformas conocidas, las proteínas expresadas se encuentran con una cara hacia el interior de la célula, generando un puente entre la bicapa lipídica y la parte interior, además de contar con varios residuos de aminoácidos encargados del reconocimiento de medicamentos generando un amplio espectro de resistencia (Li y col., 2014).

Para el año de 1996, la lista de medicamentos no efectivos hacia células cancerosas que expresan P-gp incluían la Actinomicina D, daunorubicina, doxorubicina, etoposida, mitoxantrona, taxol, teniposida, vinblastina y

vincristina. Es de importancia mencionar que la mayoría de los medicamentos anticancerígenos generales presentaban poca o nula actividad ante dichos organismos (Borges-Walmsey y col., 2003). Los mecanismos pueden ser observados en la Figura 3. La proteína P-gp está naturalmente expresada en intestino delgado, médula ósea, linfocitos, músculo cardíaco y estriado (Croop y col., 1989). Se ha encontrado una mejor interacción entre la P-gp y moléculas con grupos electro donadores en moléculas con anillos aromáticos (Desai y col., 2012). Los medicamentos pueden ser capturados por enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas débiles, siendo esta última una mejor opción de captura de medicamentos y expulsión a sistemas acuosos (Li-Blatter y col., 2010).

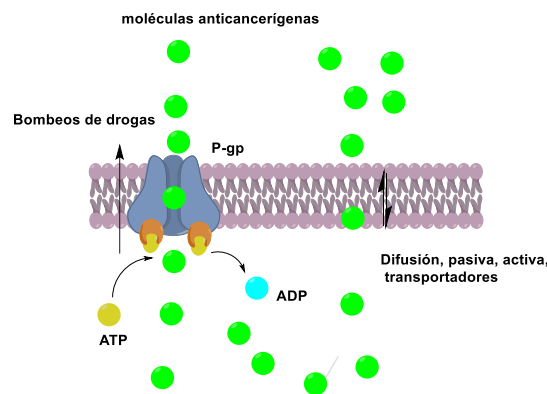


Figura 3. Mecanismo general de acción de la P-gp. Modificado de Li y col. en 2014.

3. Reversión de resistencia

Debido a que las proteínas principales y mecanismos responsables de la resistencia son conocidos, varios grupos de investigación han enfocado sus esfuerzos en el desarrollo de medicamentos que puedan alterar, disminuir o bloquear dichos mecanismos. Dada la generalidad de la P-gp, ha sido la más estudiada y se muestran algunos resultados referentes a medicamentos de especial interés, como la Ningalina A por ejemplo.

3.1 Mecanismos de reversión de resistencia

Los compuestos que pueden revertir la resistencia a MDR pueden ser clasificados en 3 categorías.

3.1.1 Primera generación de moduladores

Estos compuestos están conformados por bloqueadores de canales de calcio. Dada la necesidad de una fuente de calcio (generalmente del retículo endoplasmático) para un correcto desdoblamiento proteico, y dado que la P-gpg, BCRP y MPR1 se generan en el retículo endoplasmático, un bloqueo efectivo de canales de calcio genera saturación de calcio intracelular, deteniendo el proceso de desdoblamiento y generando al

mismo tiempo diferentes rutas apoptóticas (Preissler y col., 2020).

Algunos de estos son el verapamil, felodipina, isradipina, bepidril, nicadipina, diltiazem y nifedipina. (Krishna y col., 2000) Posteriormente se encontraron diferentes antagonistas a calmodulina como la cloropromazina, trifluoroperazina y trifluoropromazina, (Ganapathi y col., 1984) medicamentos anti-malaria quinina y quinidina, (Solary y col., 1990) así como ciclosporina A que mostraron una disminución en la resistencia de manera significativa (Kukl y col., 1992).

3.1.2 Moduladores de segunda generación

Como se mencionó con anterioridad, el efecto de los bloqueadores de calcio es la muerte celular, y dada la alta dosis necesaria y poca especificidad de los compuestos anteriormente mencionados, se continuó con la búsqueda de compuestos más adecuados.

Empezó con la generación de derivados de verapamil como el dexaverapamil, emopamil y galopamil. Sin embargo, estos medicamentos presentaron una alta toxicidad, y fueron descartados (Pirker y col., 1990). Un miembro de importancia de esta generación

es el quimiosensibilizador PSC 833 que mezclado con doxorubicina redujo significativamente el efecto de resistencia, con una especificidad media (Watanabe y col., 1996).

3.1.3 Tercera generación de moduladores

Con algunos mecanismos bioquímicos ya establecidos, variantes de los medicamentos fueron desarrolladas con mayor especificidad y menor cantidad de efectos secundarios. Uno de los mecanismos de mayor popularidad implica el bloqueo (ya sea del canal o del sitio activo) de los canales formados por genes codificantes para resistencia. Algunos de ellos son la ciclopropildibenzosuburano, dicetopiperacina, VS-853, derivados de maleimidas y ningalinas B. (Cano y col., 2017; Boger y col., 2000).

4. Conclusiones

En este documento se discuten los mecanismos de resistencia en diferentes organismos, siendo los más estudiados en células humanas y bacterias, señalando causas conocidas, efectos y posibles dianas a utilizar o que se encuentran en estudio para su

uso en el desarrollo de nuevas alternativas que permitan desarrollar fármacos que reviertan la resistencia a medicamentos. Se espera que este documento sirva de guía o base para comprender y fomentar futuras investigaciones en este campo, incrementando el mayor entendimiento de toda la comunidad científica o fuera de ella, de la actual problemática conocida como resistencia a medicamentos.

Agradecimientos

Se agradece por el soporte económico a los proyectos de CONACYT y a la Universidad de Guanajuato por el apoyo en la realización de este documento.

Referencias bibliográficas

- Anderson N.M., Simon M.C., (2020). The tumor microenvironment. *Current Biology*, 30 (16), R905–R931. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>
- Boger D.L, Soenen D.R., Boyce C.W., Hedrick M.P., Jin Q. (2000). Total Synthesis of Ningalin B Utilizing a Heterocyclic Azadiene Diels–Alder Reaction and Discovery of a New Class of Potent

Multidrug Resistant (MDR) Reversal Agents. *Journal of Organic Chemistry*, 65, 2479-2483.

Borges-Walmsley, M., McKeegan, K.S., (2003). Structure and function of efflux pumps that confer resistance to drugs. *Biochemical Journal*, 376, 313-338. <https://doi.org/10.1042/bj20020957>

Cano J.R.G, Nahide P.D., Ramadoss V., Satkar Y., Ortiz-Alvarado R., Alba-Betancourt C., Mendoza-Macías C.L., Solorio-Alvarado C.R., (2017). Synthesis and Biological Evaluation of New 3,4-diarylmaleimides as Enhancers (modulators) of Doxorubicin Cytotoxic Activity on Cultured Tumor Cells from a Real Case of Breast Cancer. *Journal of the Mexican Chemistry Society*, 61, 41-49.

Cano J.R.G, Nahide P.D., Ramadoss V., Satkar Y., Ortiz-Alvarado R., Alba-Betancourt C., Mendoza-Macías C.L., Solorio-Alvarado C.R., (2017). Synthesis and Biological Evaluation of New 3,4-diarylmaleimides as Enhancers (modulators) of Doxorubicin Cytotoxic Activity on Cultured Tumor Cells from a Real Case of Breast Cancer. *Journal of the Mexican Chemistry Society*, 61, 41-49.

Davies J., Davies D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology And Molecular Biology Reviews*, 74(3), 417-433. <https://doi.org/10.1128/membr.00016-10>

Desai P.V., Raub, T.J., Blanco M.J. (2012). How hydrogen bonds impact P-glycoprotein transport and permeability. *Bioorganic and Medical Chemistry Letters*, 22(21), 6540-6548. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.08.059>

Ecker A., Lehane A.M., Clain J., Fidock D.A. (2012). PfCRT and its role in antimalarial drug resistance. *Trends in Parasitology*, 28(11), 504-514. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.08.002>

Emran, T.B, Shahriar, A., Mahmud A.R., Rahman, T., Abir, M.H., Siddiquee, M.F.R, Ahmed, H., Rahman, N., Nainu, F., Wahyudin, E., Mitra, S., Dhama, K., Habiballah, M.M., Haque, S., Islam, A., Hassan, M.M. (2022). Multidrug Resistance in Cancer: Understanding Molecular Mechanisms, Immunoprevention and Therapeutic Approaches. *Frontiers in Oncology*, 12, 891652. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.891652>

Farrell, M.L., Chueiri, A., O'Connor, L., Duane, S. Maguire, M., Miliotis, G., Cormican, M., Hooban, B., Leonard, A., Gaze, W.H., Devane, G., Tuohy, A., Burke, L.P., Morris, D. (2023). Assessing the impact of recreational water use on carriage of antimicrobial resistant organisms. *Science of the Total Environment*, 888, 164201. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.164201>

Fernández-Villa D., Aguilar M.R., Rojo L. (2019). Folic Acid Antagonists: Antimicrobial and Immunomodulating Mechanisms and Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20), 4996. <https://doi.org/10.3390/ijms20204996>

Ganapathi R., Grabowski D., Turinic R., Valenzuela R. (1984). Correlation between potency of calmodulin inhibitors and effects on cellular levels and cytotoxic activity of doxorubicin (adriamycin) in resistant P388 mouse leukemia cells. *European Journal of Cancer Clinical Oncology*, 20(6), 799-806. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(84\)90219-0](https://doi.org/10.1016/0277-5379(84)90219-0)

Gulshan K., Moye-Rowley W.S. (2007). Multidrug Resistance in Fungi. *Eukaryotic Cell*, 6(11), 1933-1942. <https://doi.org/10.1128/EC.00254-07>

Hardwick M.J., Soane L. (2013). Multiple functions of BCL-2 family proteins. *Cold Spring Harbor Perspect Biology*, 5(2), a008722.

<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008722>

Hinds M., Deisseroth K., Mayes J., Altschuler E., Jansen R., Ledley F.D., Zwelling L.A. (1991). Novel actions of inhibitors of DNA topoisomerase II in drug-resistant tumor cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 34, S14-S18. <https://doi.org/10.1007/bf00684858>

Hipfner D.R., Deeley R.G., Cole S.P. (1999). Structural, mechanistic and clinical aspects of MRP1. *Biochemistry and Biophysics Acta*, 1461(2), 359-376. [https://doi.org/10.1016/s0005-2736\(99\)00168-6](https://doi.org/10.1016/s0005-2736(99)00168-6)

Huang D., Duan H., Huang H., Tong X., Han Y., Ru G. (2016). Cisplatin resistance in gastric cancer cells is associated with HER2 upregulation-induced epithelial-mesenchymal transition. *Scientific Reports*, 6, 20502. <https://doi.org/10.1038/srep20502>

Hyde J.E. (2022). Mechanisms of resistance of Plasmodium falciparum to antimalarial drugs. *Microbes and Infection*, 4(2), 165-174.

[https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(01\)01524-6](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(01)01524-6)

Koning H.P., Anderson L.F., Stewart M., Burchmore R.J.S., Wallace L.J.M., Barrett M.P. (2004). The Trypanocide Diminazene Aceturate Is Accumulated Predominantly through the TbAT1 Purine Transporter: Additional Insights on Diamidine Resistance in African Trypanosomes. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 48(5), 1515-1519.

<https://doi.org/10.1128/AAC.48.5.1515-1519.2004>

Koning H.P. (2017). Drug resistance in protozoan parasites. *Emerging Topics in Life Sciences*, 1(6), 627-632.

<https://doi.org/10.1042/ETLS20170113>

Kowalskia C.H., Morellia K.A., Schultza D., Nadellb C.D., Cramer R.A. (2020). Fungal biofilm architecture produces hypoxic microenvironments that drive antifungal resistance. *Proc Natl AcadS*, 117, 22473-22483.

<https://doi.org/10.1073/pnas.2003700117>

Krishna R., Mayer L.D. (2000). Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs.

European Journal of Pharmaceutical Sciences, 11, 265-283.

[https://doi.org/10.1016/s0928-0987\(00\)00114-7](https://doi.org/10.1016/s0928-0987(00)00114-7)

Kukl J.S., Sikic B.I., Blume K.G., Chao N.J. (1992). Use of etoposide in combination with cyclosporine for purging multidrug resistant leukemic cells from bone marrow in a mouse model. *Experimental Hematology*, 20, 1048-1054.

Kurrey N.K., Jalgaonkar S.P., Joglekar A.V., Ghanate A.D., Chaskar P.D. (2009). Snail and slug mediate radioresistance and chemoresistance by antagonizing p53-mediated apoptosis and acquiring a stem-like phenotype in ovarian cancer cells. *Stem Cells*, 27, 2059-2068.

<https://doi.org/10.1002/stem.154>

Lee H.J., Zhuang G., Cao Y., Du P., Kim H.J., Settleman J. (2014). Drug resistance via feedback activation of Stat3 in oncogene-addicted cancer cells. *Cancer Cell*, 26, 207-221.

<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.05.019>

Li Z.W., Dalton W.S. (2006). Tumor microenvironment and drug resistance in hematologic malignancies. *Blood Reviews*,

20, 333-342.

<https://doi.org/10.1016/j.blre.2005.08.003>

Li J., Jaimes K.F., Aller S.G. (2014). Refined structures of mouse P-glycoprotein. *Protein Science*, 23, 34-46.

<https://doi.org/10.1002/pro.2387>

Li-Blatter X., Seelig A. (2010). Exploring the P-Glycoprotein Binding Cavity with Polyoxyethylene Alkyl Ethers. *Biophysical Journal*, 99, 3589-3598.

<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.10.033>

Mansoori, B., Mohammadi, A., Davudian, S., Shirjang, S., Baradaran, B. (2017). The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance: A Brief Review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 7(3), 339-348.

<https://doi.org/10.15171/apb.2017.041>

Mao Q., Unadkat J.D. (2015). Role of the Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) in Drug Transport—an Update. *The AAPS Journal*, 17, 65-182.

<https://doi.org/10.1208/s12248-014-9668-6>

Mercier C., Masseguin C., Roux F. (2004). Expression of P-glycoprotein (ABCB1) and Mrp1 (ABCC1) in adult rat brain: focus on astrocytes. *Brain Research*, 1021, 32–40.

Mo W., Zhang J.T. (2012). Human ABCG2: structure, function, and its role in multidrug resistance. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 3, 1-27.

Pagter M.S., Kloosterman W.P. (2015). The Diverse Effects of Complex Chromosome Rearrangements and Chromothripsis in Cancer Development. *Chromosomal Instability in Cancer Cells*, 200, 165-193.

https://doi.org/10.1007/978-3-319-20291-4_8

Pfaller M.A., Diekema D.J., Jones R.N., Sader H.S., Fluit A.C., Hollis R.J., Messer S.A. (2001). International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Journal of Clinical Microbiology*, 39, 3254-3259.

<https://doi.org/10.1128/jcm.39.9.3254-3259.2001>

Pirker R., Keilhauer G., Raschack M., Lechner C., Ludwig H. (1990). Reversal of multi-drug resistance in human KB cell lines by structural analogs of verapamil. *International Journal of Cancer*, 45, 916-919. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910450523>

Preissler S., Rato C., Yan Y., Perera L.A., Czako A., Ron D. (2020). Calcium depletion challenges endoplasmic reticulum proteostasis by destabilising BiP-substrate complexes. *eLife*, 9, e62601.

Rank G.H., Robertson A.J., Phillips K.L. (1975). Modification and inheritance of pleiotropic cross resistance and collateral sensitivity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*, 80, 783-793.

Reyn A., Korner B., Bentzon M.W. (1958). Effects of penicillin, streptomycin, and tetracycline on *N. gonorrhoeae* isolated in 1944 and in 1957. *British Journal of Venereal Diseases*, 34, 227-239. <https://doi.org/10.1136/sti.34.4.227>

Ren Y., Wang C., Chen Z., Allan E., van der Mei H.C., Busscher H.J. (2018). Emergent heterogeneous microenvironments in biofilms. *FEMS Microbiology Reviews*, 42, 259-272. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy001>

Saha M., Sarkar S.J. (2021), Review on Multiple Facets of Drug Resistance: A Rising Challenge in the 21st Century. *Xenobiot*, 11, 197-214. <https://doi.org/10.3390/jox11040013>

Sampath D., Cortes J., Estrov Z., Du M., Shi Z., Andreeff M. (2006). Pharmacodynamics of cytarabine alone and in combination with 7-hydroxystaurosporine (UCN-01) in AML blasts in vitro and during a clinical trial. *Blood*, 107, 2517-2524. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-08-3351>

Sarkadi B., Homolya L., Heged T. (2020). The ABCG2/BCRP transporter and its variants – from structure to pathology. *FEBS Letters*, 594, 4012-4034. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13947>

Seelig A. (2020). P-Glycoprotein: One Mechanism, Many Tasks and the Consequences for Pharmacotherapy of Cancers. *Frontiers in Oncology*, 10, 576559. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.576559>

Sigismund S., Avanzato D., Lanzetti L. (2018). Emerging functions of the EGFR in cancer. *Cancer Molecular Oncology*, 12, 3-20. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12155>

Solary E., Velay I., Chauffert B., Caillot D., Bidan M.J., Dumas M., Cassanovas O., Guy H. (1990). Sufficient levels of quinine in serum circumvent the multidrug resistance of leukemic cell line K562/ADM. *Cancer*, 32, 361.

Tsuruo T., Lida H., Tsukagoshi S., Sakurai Y. (1981). Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. *Cancer Research*, 41, 1967-1972.

Tulsyan S., Mittal R.D., Mittal B. (2016). The effect of ABCB1 polymorphisms on the outcome of breast cancer treatment. *Pharmacogenomics Personalized Medicine*, 9, 47.58.
<https://doi.org/10.2147/pgpm.s86672>

Unemo M., Shafer W.M. (2014). Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clinical Microbiology Reviews*, 27, 587-613.
<https://doi.org/10.1128/cmr.00010-14>

Vasiliou V., Vasiliou K., Nebert D.W. (2009). Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Human Genomics*, 3, 281-290.

Wallace, K., Asemota, H., Gray, W. (2021). Acetone Extract of *Dioscorea alata* Inhibits Cell Proliferation in Cancer Cells. *American Journal of Plant Sciences*, 12(3), 300-314.
<https://doi.org/10.4236/ajps.2021.123019>

Wang J., Seebacher N., Shi H., Kan H.Q., Duan Z. (2017). Novel strategies to prevent the development of multidrug resistance (MDR) in cancer. *Oncotarget*, 8(48), 84559-84571.

<https://doi.org/10.18632/oncotarget.19187>

Watanabe T., Naito M., Oh-hara T., Itoh Y., Cohen D., Tsuruo T. (1996). Modulation of Multidrug Resistance by SDZ PSC 833 in Leukemic and Solid-tumor-bearing Mouse Models. *Jpn. Journal of Cancer Research*, 87(2), 184-193.

<https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1996.tb03157.x>

Wojtuszkiewicz A., Peters G.J., Van Woerden V.L., Dubbelman B., Escherich G., Schmiegelow K., Sonneveld E., Pieters R., Van de Ven P.M., Jansen G., Assaraf G.Y., Kaspers G.J.L., Cloos J. (2015). Methotrexate resistance in relation to treatment outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*, 8, 61.
<https://doi.org/10.1186/s13045-015-0158-9>

Yin J.Y., Huang Q., Yang Y. (2009). Multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1/ABCC1) polymorphism: from discovery to clinical application. *Pharmacogenet Genomics*, 36(10), 927-938.

<https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-7347.2011.10.002>

Zhang, Y., Cao, Y., Zhang, L., Feng, C., Zhou, G., Wen, G. (2018). Apigenin inhibits C5a-induced proliferation of human nasopharyngeal carcinoma cells through down-regulation of C5aR. *Bioscience Reports*, 38, BSR20180456.

<https://doi.org/10.1042/bsr20180456>