

LOTTA AI MICROBI: FARMACI ANTIMICROBICI



INDICE

In copertina

U.S. Navy Photo

<https://health.mil/News/Articles/2016/08/15/Navy-Medicine-researchers-find-success-in-fighting-antibiotic-resistant-infections?type=Videos>

Definizione

Un po' di storia

Qualche altra definizione: chemioterapici e antibiotici; effetto batteriostatico, battericida e batteriolitico; disinfettante e antisettico.

I chemioterapici; sulfamidici, altri antimetaboliti. chinoloni, nitrofurani

Gli antibiotici: penicilline; cefalosporine, polimixine; rifamicine; aminoglicosidici, tetracicline, macrolidi e cloranfenicolo.

Antibiotico-resistenza

Antibiogramma

Photo credits

DEFINIZIONE

BioTecnologieSanitarie.it

Definizione

Un **farmaco antimicrobico** è un medicinale che agisce su una categoria microbica con due diversi meccanismi.

Può inibire la sua moltiplicazione e quindi impedire la riproduzione (azione *batteriostatica* se rivolta verso i batteri, *virostatica* verso i virus, *fungistatica* contro i funghi).

Può ucciderlo e quindi essere catalogato come *battericida*, *fungicida*, *virucida*.



Blister con antibiotici

UN PO' DI STORIA

BioTecnologieSanitarie.it

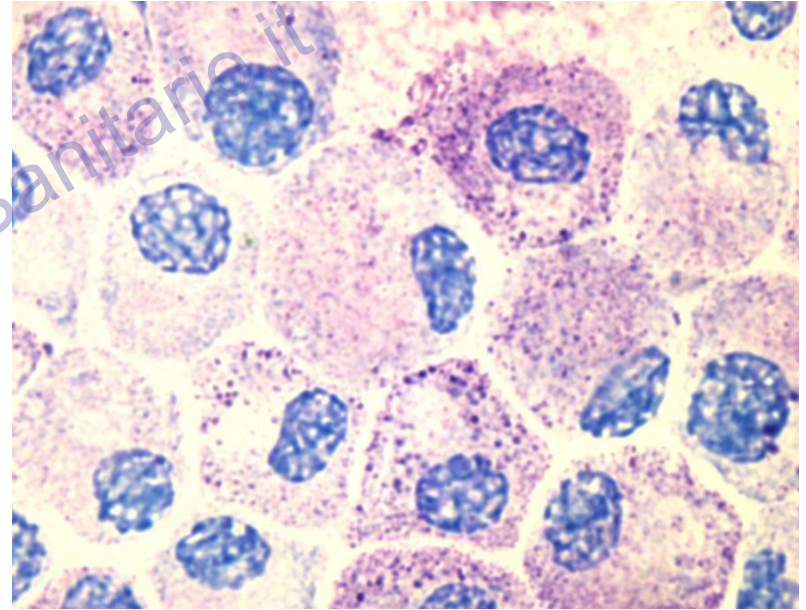
Un po' di storia

Nell'antichità non si conoscevano certo i microbi ma si studiavano i metodi per combattere le malattie e conservare l'acqua. Un acuto spirito di osservazione aveva fatto capire che alcuni metalli potevano essere utilizzati per purificare e conservare non solo l'acqua ma anche il vino e l'aceto. Stiamo parlando dell'**argento**. Pratica che è stata portata avanti nel tempo e a cui si devono i calici e le vaschette d'argento per conservare l'Eucaristia (dal 1300) o l'abitudine di mettere un dollaro d'argento nella borraccia dei pionieri del Far West o di preparare il tè nelle teiere d'argento quando gli inglesi avevano allargato i loro confini nelle terre dell'Asia orientale.

Veniva utilizzato anche il **rame** per purificare e conservare l'acqua (antichi Egizi) e una polvere di rame veniva sparsa sulle ulcere delle vene varicose o sulle ferite fresche per contrastare le infezioni (antichi Greci). Nel XIX secolo si scoprì poi che il rame era efficace nella lotta contro la peronospora della vite.

Un po' di storia

Il XIX secolo ha visto lo sviluppo di grandi studi sui microbi. Pasteur è considerato il padre della microbiologia. Ma non è il solo studioso che bisogna ricordare in questo ambito. Ci sono altri grandi nomi. Ad esempio **Paul Ehrlich** (1854 -1915) microbiologo tedesco a cui si devono i primi risultati sulla chemioterapia. Intanto ricordiamo la *sua scoperta dei mastociti* mentre lavorava sull'uso delle sostanze coloranti in campo biologico.



Mastociti al M.O (100x) colorati con cloruro di tonio

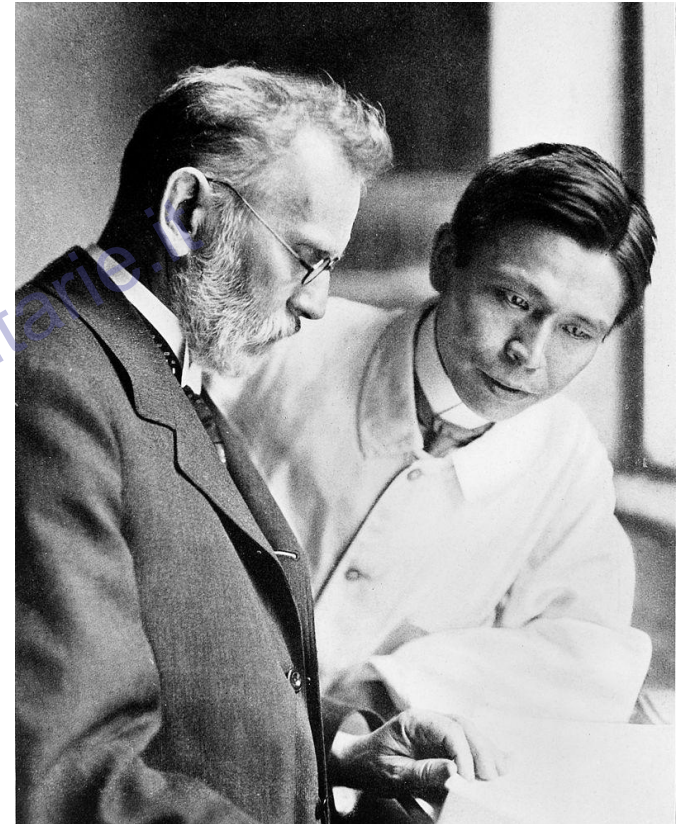
Un po' di storia

Continuando ad osservare gli effetti di coloranti acidi, basici e neutri arrivò a *differenziare una categoria particolare di leucociti, i granulociti che classificò in neutrofili, basofili ed eosinofili*. La procedura richiedeva che una goccia di sangue fosse fissata su un vetrino al becco Bunsen e poi sottoposta all'azione di coloranti diversi.

Questi studi gli consentirono di avanzare moltissimo nello studio delle malattie infettive tanto che arrivò alla **teoria delle catene laterali e dei proiettili magici**. In altre parole diede una spiegazione convincente della *formazione e del meccanismo d'azione degli anticorpi*. Secondo lo scienziato potevano essere considerati proiettili magici perché essendo molto specializzati erano in grado di indirizzarsi solo verso l'antigene senza creare danni alle altre strutture dell'organismo.

Un po' di storia

Dal 1906 in avanti P. Ehrlich si dedicò alla chemioterapia, cioè alla produzione di sostanze chimiche in grado di agire in modo specifico contro le malattie infettive. Visto che la sua specialità erano i coloranti cominciò con l'esaminare i derivati della benzidina, dell'acridina, del trifenilmetano e dei composti arsenicali. Le attenzioni si concentrarono sull'*acido arsanilico* per combattere la tripanosomiasi (la malattia del sonno). Il composto si rilevò però molto tossico e fu abbandonato come chemioterapico ma da esso furono ricavati numerosi derivati.



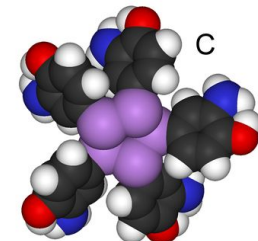
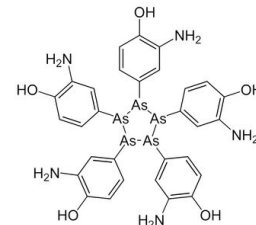
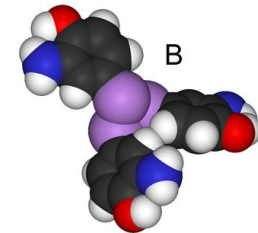
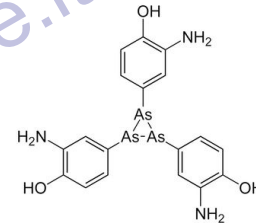
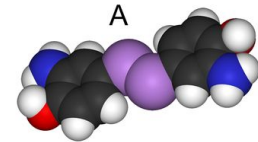
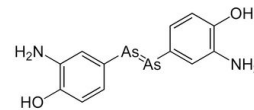
P. Ehrlich e Sahachiro Hata

Un po' di storia

Ad un certo punto l'attenzione dello studioso, che all'epoca lavorava con il giapponese Sahachiro Hata, fu attratta dal composto numero 606 che si era rivelato efficace nel trattamento della sifilide.

Ci vollero diversi anni per convincere Ehrlich che il farmaco non aveva alcuna tossicità per l'uomo. Egli iniziò con test in vivo sugli animali e solo quando i risultati furono tranquillizzanti cominciò a sperimentarlo sull'uomo.

Il primo chemioterapico anti sifilide è noto come **salvarsan** ed è quindi un *derivato arsenicale* (1910).



Inizialmente si pensò che la struttura del **salvarsan** fosse simile alla molecola dell'azobenzene (**A**), ma studi cristallografici pubblicati nel 2005 indicano che si tratta di una miscela di un trimero **B** e di un pentamero **C**

Un po' di storia

Nel frattempo cosa stava succedendo? Due strade diverse si erano aperte nella ricerca di farmaci antimicrobici. Una percorsa da **Gerhard Domagk** (1895 - 1964), biochimico e medico tedesco.

Egli fu direttore presso il laboratorio di anatomia patologica di una grande industria di coloranti nelle vicinanze di Berlino (Farbenindustries).

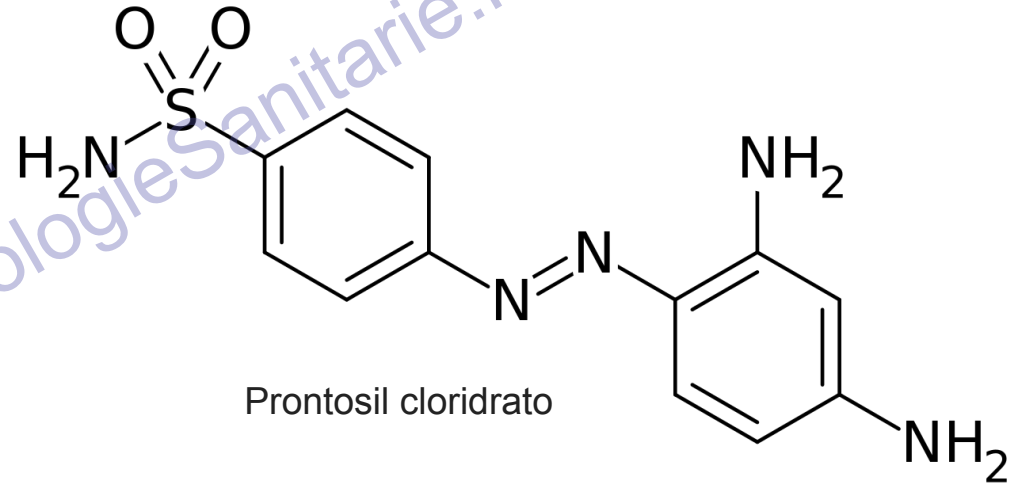
Profondo ammiratore di Ehrlich, continuò i suoi studi e fu così che scoprì che il *prontosil rosso* aveva un'azione antibatterica contro il gruppo degli streptococchi. Era il 1932.



Gerhard Domagk

Un po' di storia

La molecola era stata sintetizzata da due chimici nei laboratori della Bayer anni prima. Era risultata attiva nei topi contro alcune malattie infettive ma prima di divulgare i risultati si aspettò il 1935 quando l'industria presso cui Gerhard Domagk lavorava ebbe il brevetto.



Un po' di storia

Nel 1939 lo studioso ottenne il premio Nobel per la medicina ma il governo nazista non gli permise di ritirarlo. Dovette aspettare fino al 1947 per poterlo fare.

Nel frattempo un gruppo di ricercatori che lavorava all'istituto Pasteur di Parigi, tra cui ricordiamo l'italiano **Federico Nitti**, figlio del presidente del Consiglio Francesco Saverio Nitti, fece una scoperta interessante.



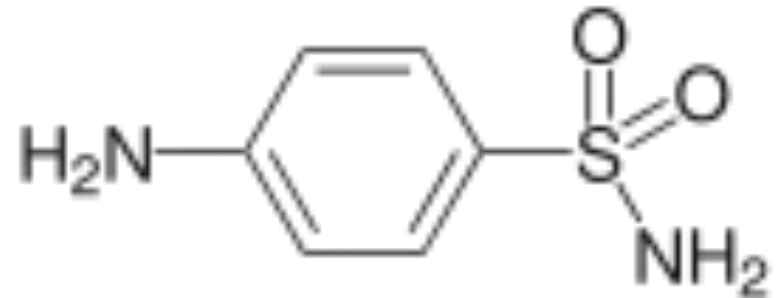
Federico Nitti
(1905 - 1947)

Un po' di storia

Il principio attivo, efficace contro gli streptococchi, non era esattamente il prontasil ma un metabolita intermedio prodotto durante il processo di detossificazione della molecola all'interno del corpo umano: la *sulfanilamide*. Questa molecola divenne il capostipite dei sulfamidici. Non era costosa da sintetizzare e fu molto commercializzata fino agli anni '60.



Federico Nitti
(1905 - 1947)



Sulfanilamide

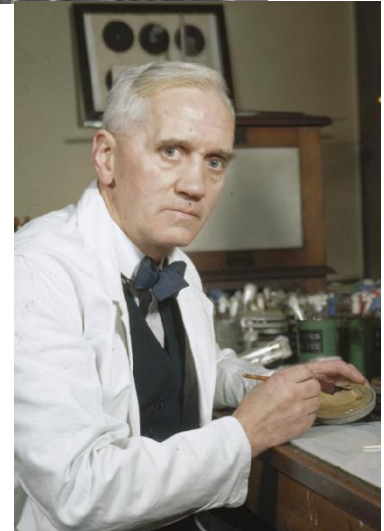
Un po' di storia

Abbiamo parlato di due strade.

Oltre a quella che ha portato ai sulfamidici si era aperta quasi contemporaneamente quella degli antibiotici. Anche questa ha avuto delle battute d'arresto ed è stata caratterizzata da scoperte casuali e studiosi il cui ruolo è stato rivalutato decenni dopo. Infatti tutti ricordano **Fleming** e in pochi conoscono il medico italiano **Tiberio**.



In alto:
**Vincenzo
Tiberio**



A destra:
**Alexander
Fleming**

Un po' di storia

Vincenzo Tiberio (1869 - 1915) è stato un ricercatore mentre lavorava come ufficiale medico nel Corpo Sanitario della Marina Militare Italiana.

È solo dopo la Seconda Guerra Mondiale che è stata scoperta una sua pubblicazione risalente alla fine del XIX secolo in cui attribuiva un *potere battericida ad un estratto di muffe*. Era il **1895**, 35 anni prima della scoperta fortuita della penicillina di Fleming.



Vincenzo Tiberio

Un po' di storia

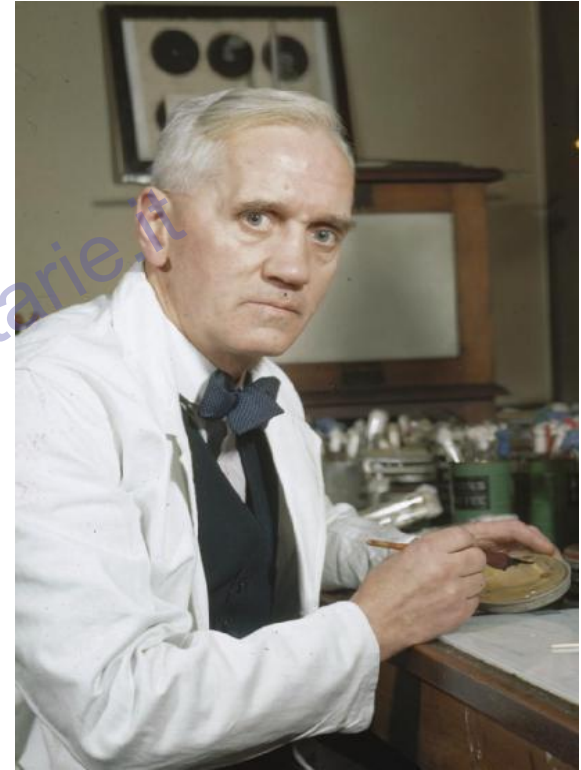
Il medico aveva cominciato a riflettere in seguito ad un'osservazione. Il pozzo della casa in cui viveva aveva il problema di muffe che lo infestavano. Ogni volta che venivano rimosse gli abitanti soffrivano di enteriti. Estrasse quindi una sostanza che sottopose a diverse prove in vitro e in vivo. Tutte con successo nei riguardi del bacillo del carbonchio, del tifo, del colera e verso alcuni ceppi di stafilococco. Era di fatto il primo vero antibiotico. Purtroppo la pubblicazione che seguì non fu presa in considerazione.



Vincenzo Tiberio

Un po' di storia

La storia di **Alexander Fleming** (1881 - 1955) è più nota. La scoperta della penicillina è dovuta al caso. A quel tempo le piastre per le colture batteriche erano spesso contaminate da muffe. Il fatto che intorno ad una muffa di *Penicillium* un giorno (1928) i batteri fossero scomparsi aprì la strada ad approfondimenti. Il principio estratto si rivelò efficace nei confronti di diversi ceppi di stafilococchi e streptococchi, nonché verso i batteri della difterite e del carbonchio.



Alexander Fleming

Un po' di storia

Purtroppo il metodo di estrazione era complesso e il materiale ottenuto scarso.

Nell'equipe che lavorava con Fleming mancava un chimico e questo ebbe ripercussioni concrete.

Le industrie farmaceutiche dell'epoca trovarono successivamente molto più vantaggiosi i sulfamidici.

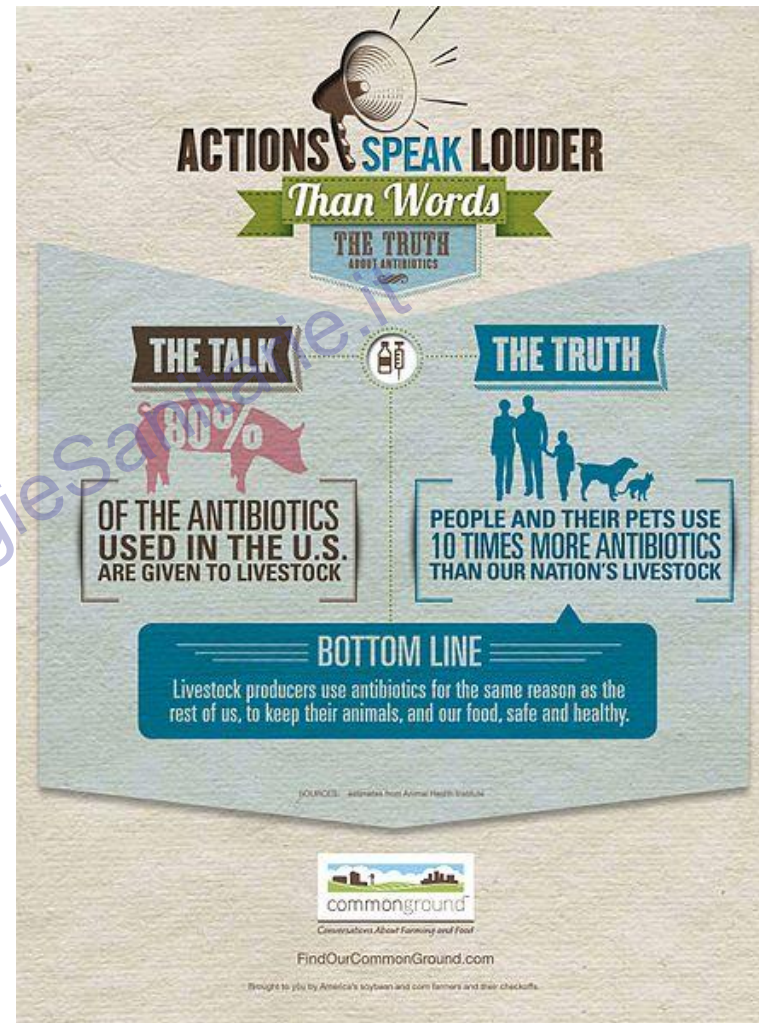
Il mondo fu costretto ad aspettare fino ai primi anni della II Guerra Mondiale il farmaco del miracolo, la penicillina. L'antibiotico tornò alla ribalta perché lo stesso Fleming riuscì a guarire un suo amico da morte certa. Per la prima volta nella storia le grandi multinazionali del farmaco riunirono i loro sforzi per avviare la produzione della penicillina che tornò molto utile nella cura dei feriti tra le truppe coinvolte nella guerra.

Un po' di storia

Il resto è ben conosciuto. Sono ormai 90 anni che i farmaci antimicrobici sono utilizzati e a questo punto siamo passati nella fase opposta: ci si preoccupa della resistenza agli antibiotici.

Le polemiche sull'insorgenza della resistenza sono molto forti. Ne è testimonianza l'infografica accanto.

Di questo argomento ci occuperemo più avanti.



QUALCHE ALTRA DEFINIZIONE

BioTecnologieSanitarie.it

Qualche definizione

Cominciamo con una prima classificazione.

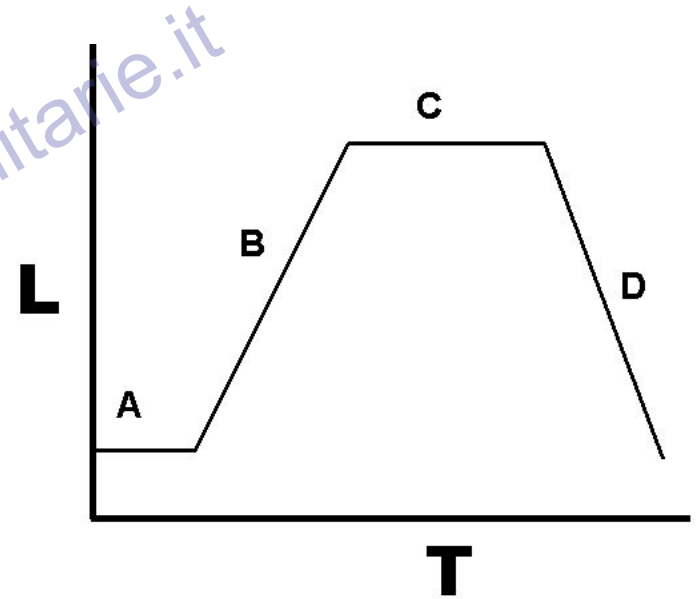
I farmaci antimicrobici vengono suddivisi in due grandi gruppi:

- i **chemioterapici**, ottenuti per sintesi, a cui appartengono i sulfamidici di cui abbiamo appena visto la nascita;
- gli **antibiotici**, ottenuti naturalmente perché prodotti da *miceti* (soprattutto muffe) e *qualche batterio* (soprattutto streptomiceti); in realtà gli stessi antibiotici attualmente si ottengono per variazioni di molecole di base naturali e quindi sono **semisintetici**.

Qualche definizione

Intanto la prima domanda che sorge spontanea riguarda proprio la definizione della slide precedente sugli antibiotici. Come mai alcuni microrganismi producono sostanze nocive per altri microbi?

È una questione di *competizione*. Quando nella loro crescita raggiungono la fase stazionaria (la **C** nel grafico o **idiofase**) in cui si sono esaurite alcune sostanze nutritive e quindi il numero di nuove cellule è in equilibrio con quelle che muoiono, si nota la sintesi di prodotti che consentono la sopravvivenza.



Qualche definizione

Bisogna poi tenere presente che i farmaci antimicrobici non vengono utilizzati solo per combattere le malattie infettive ma anche nel campo della ricerca o della diagnosi per controllare la crescita microbica e selezionare determinati ceppi. Il caso più noto è quello della realizzazione dell'antibiogramma per verificare gli effetti che vari antibiotici possono avere su un determinato ceppo batterico e individuare così il migliore per la terapia. Infatti se ad una coltura batterica viene aggiunto un farmaco antimicrobico si possono avere tre effetti diversi:

- batteriostatico
- battericida
- batteriolitico

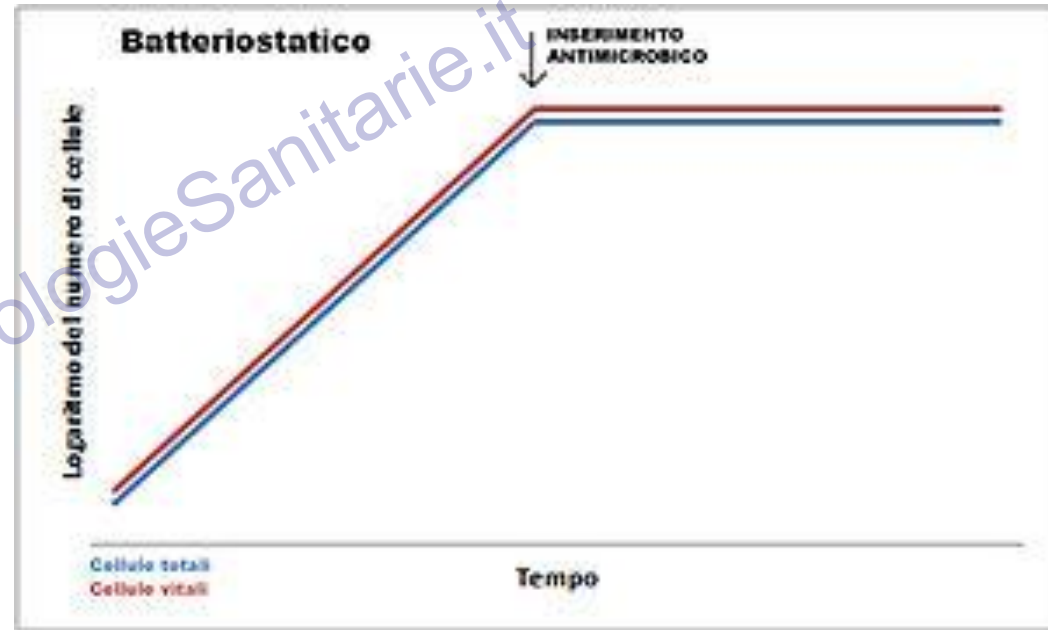
Qualche definizione

Effetto batteriostatico.

Il farmaco inibisce la
moltiplicazione delle cellule ma
non le uccide.

Spesso il meccanismo d'azione del
medicinale è il *blocco della sintesi*
proteica.

Se per qualsiasi motivo la
sostanza batteriostatica
diminuisce o viene rimossa le
cellule riprendono a crescere.



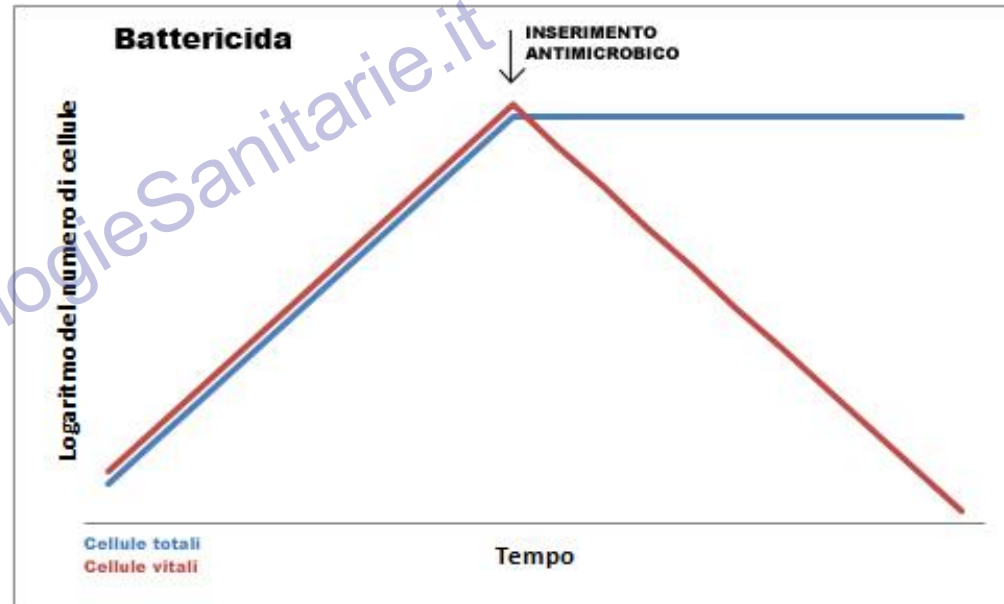
Qualche definizione

Effetto battericida.

Il farmaco provoca la morte cellulare perché *si lega in modo irreversibile a qualche componente strutturale fondamentale per la cellula*.

Quindi, come fa notare bene il grafico, mentre la conta totale delle cellule rimane inalterata, le cellule vitali diminuiscono.

Il battericida non provoca la lisi delle cellule e non può essere rimosso.

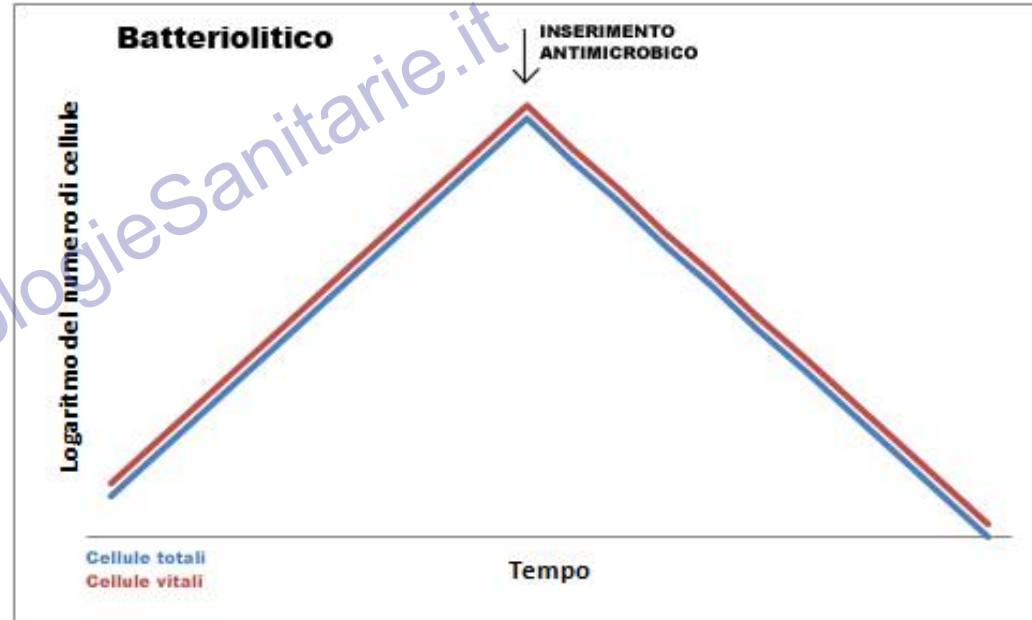


Qualche definizione

Effetto batteriolitico.

Il farmaco provoca la morte cellulare per lisi perché *impedisce la sintesi della parete cellulare o danneggia la membrana cellulare*.

Quindi in questo caso, come fa notare bene il grafico, sia la conta totale delle cellule totali che di quelle vitali diminuisce costantemente.



Qualche definizione

Va subito segnalato che spesso è la dose che fa la differenza perché alcuni farmaci possono comportarsi da batteriostatici a basso dosaggio; mentre se vengono somministrati a dosi maggiori provocano un effetto battericida (è il caso dei nitrofurani che stiamo per esaminare).

Altra considerazione che emerge subito è che i farmaci antimicrobici selezionati per i batteri in genere non vanno a danneggiare le cellule del paziente che hanno una struttura diversa.

Qualcuno potrebbe ipotizzare problemi con i batteriostatici che bloccano la sintesi proteica. Bisogna però ricordare che i ribosomi dei batteri hanno le due subunità dei ribosomi (50S e 30S) ben diverse anche per composizione di rRNA e proteine da quelle presenti nelle cellule eucariotiche.

La composizione più simile della membrana cellulare crea meno capacità selettiva nella categoria degli antimicrobici che danneggiano proprio la membrana cellulare.

Qualche definizione

Prima di occuparci dei singoli gruppi di antimicrobici analizziamo la definizione di disinfettante e antisettico nel contesto specifico che stiamo trattando.

Disinfettante: provoca la morte dei microrganismi ma in qualche caso ha effetti tossici. Questo particolare è incompatibile con l'uso in medicina. Per cui ci si limita ad una applicazione cutanea locale.

Antisettico: provoca la morte dei microbi e può essere usato anche ad alte concentrazioni sui tessuti viventi. Il che ci riporta alla *tossicità selettiva* esposta nella slide precedente.

CHEMIOTERAPICI:
sulfamidici
altri antimetaboliti
chinoloni
nitrofurani

BioTechnologieSanitarie.it

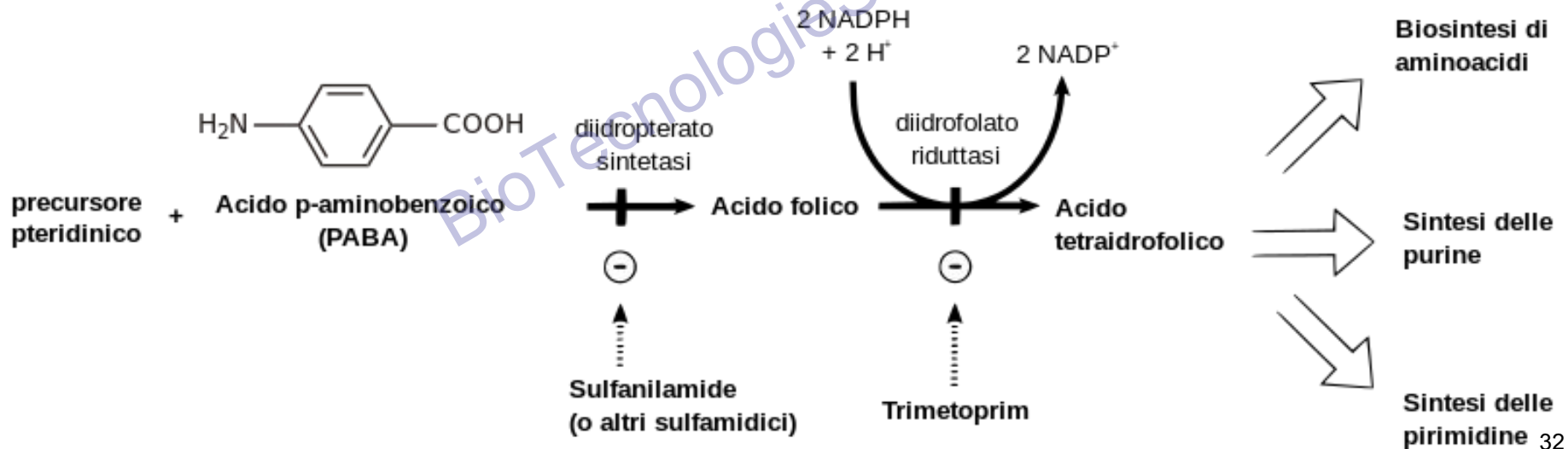


SULFAMIDICI

DSCTechnologiesSanitarie.it

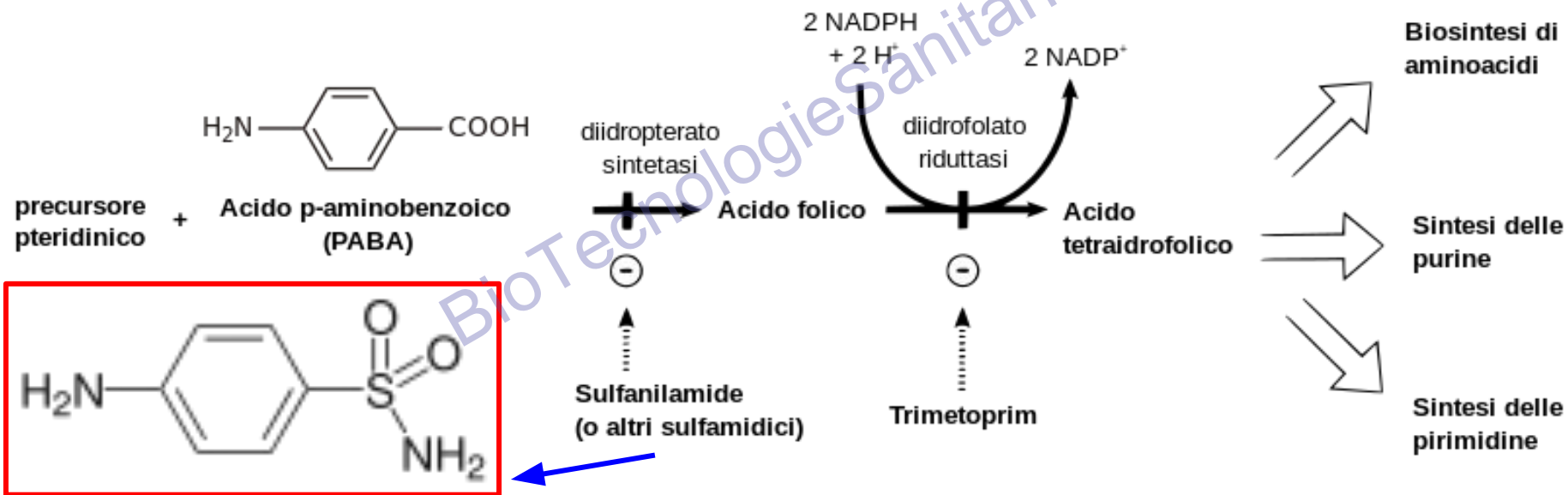
Sulfamidici

I **sulfamidici** sono dei **batteriostatici** e agiscono come antimetaboliti. Nel caso specifico sono *inibitori competitivi di un enzima* coinvolto nella sintesi dell'acido tetraidrofolico, precursore della sintesi di basi azotate e aminoacidi.



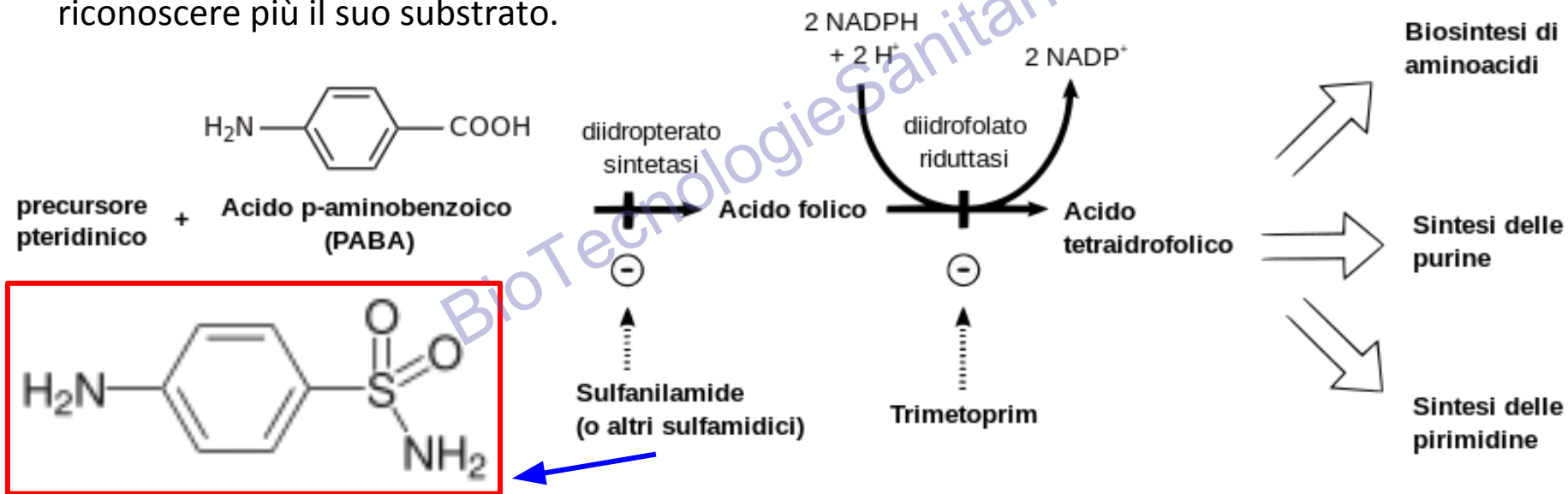
Sulfamidici

Notate la similitudine tra la sulfanilamide di cui abbiamo appena esaminato la scoperta nel secolo passato e il PABA, l'acido p-aminobenzoico.



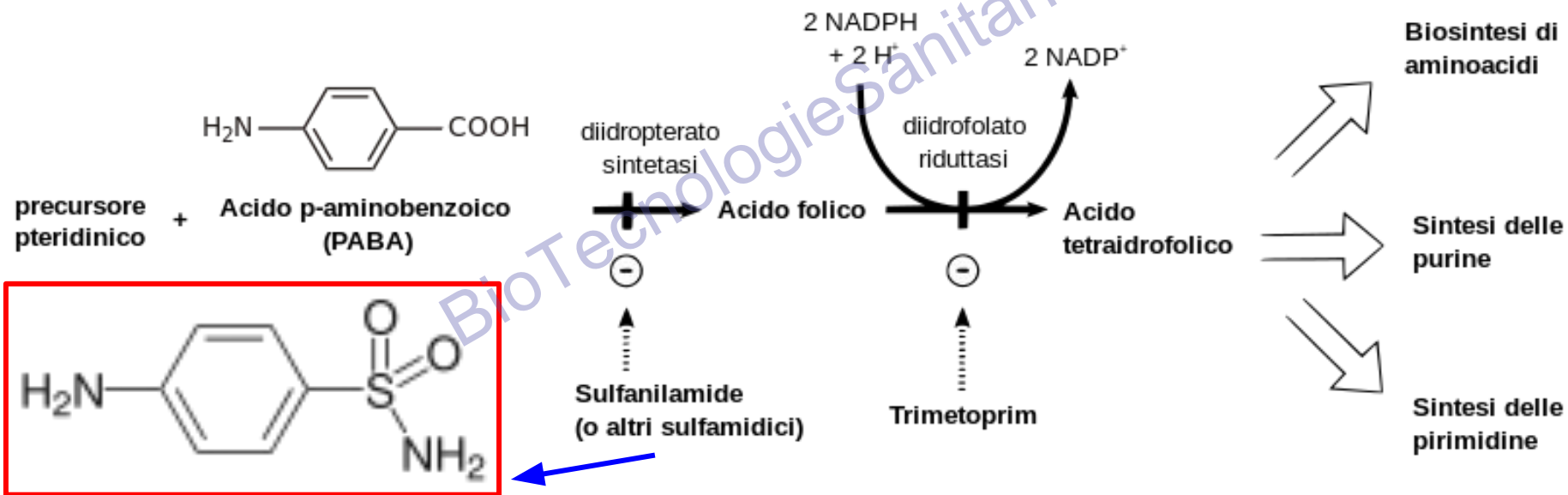
Sulfamidici

È chiaro che la sulfanilamide si può sostituire al PABA se la sua concentrazione nella cellula batterica è sufficientemente alta da essere competitiva ma a questo punto è l'enzima a non riconoscere più il suo substrato.



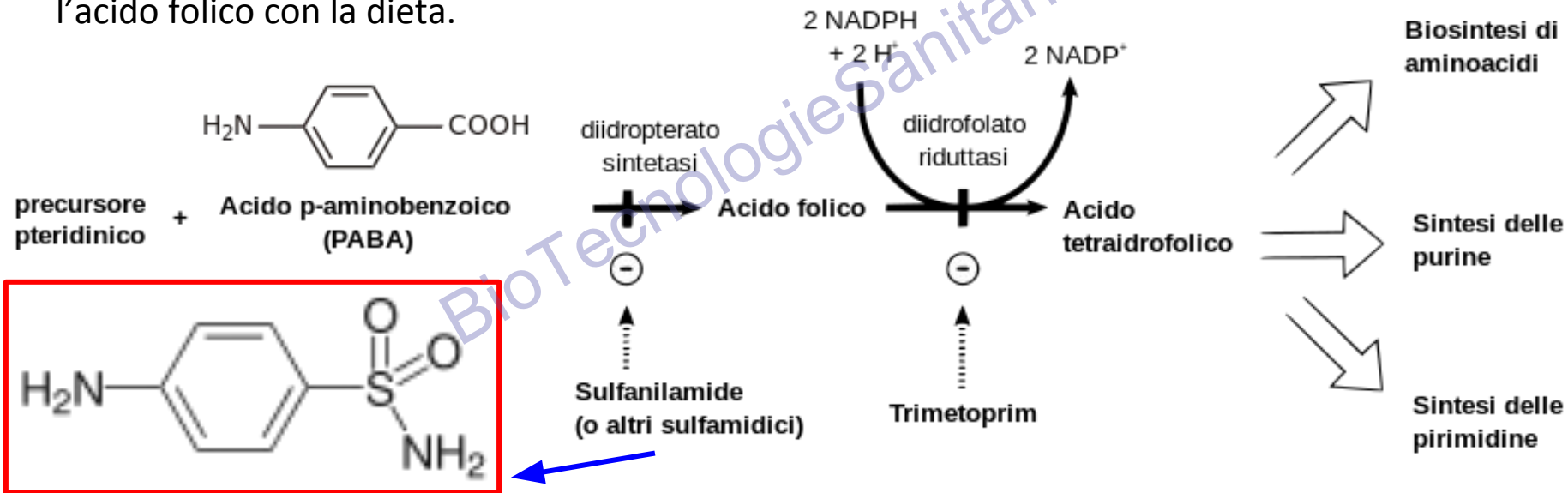
Sulfamidici

In questo modo viene bloccata indirettamente la sintesi delle basi azotate. Il DNA non si può replicare e la cellula batterica non si moltiplica più.



Sulfamidici

La sulfanilamide o altri sulfamidici hanno una tossicità selettiva, quindi sono tossici solo verso i batteri, perché nell'uomo non c'è questa via metabolica. Infatti l'uomo assume l'acido folico con la dieta.



Sulfamidici

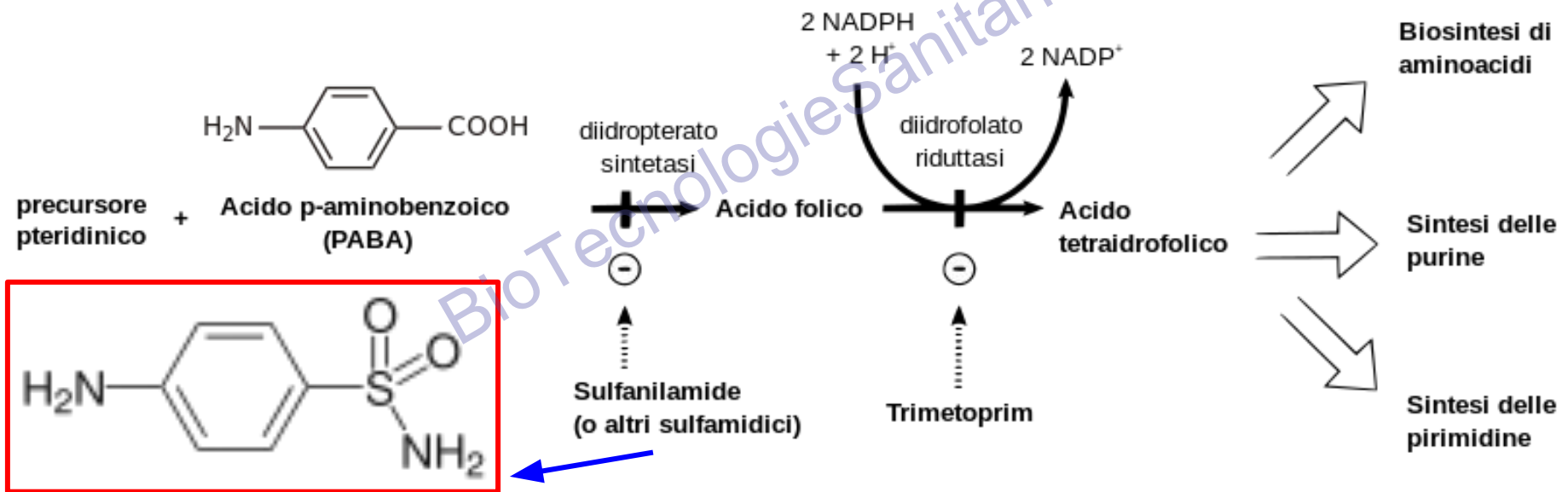
La commercializzazione della penicillina e via via di molti altri antibiotici ha influito sicuramente sul declino progressivo della classe dei sulfamidici anche perché nel frattempo si stava già manifestando la **resistenza di alcuni batteri** (25 - 40% di *Escherichia coli* e di altri enterobatteri responsabili di infezioni enteriche e delle vie urinarie). All'epoca i ricercatori erano convinti che gli antibiotici fossero esenti da forme di resistenza.

La resistenza ai sulfamidici nei batteri è da attribuire a:

- aumento della concentrazione di PABA nella cellula;
- modificazione genetica per l'enzima target in modo da renderlo più selettivo verso il PABA;
- sintesi dell'acido folico attraverso vie metaboliche alternative;
- riduzione della permeabilità cellulare.

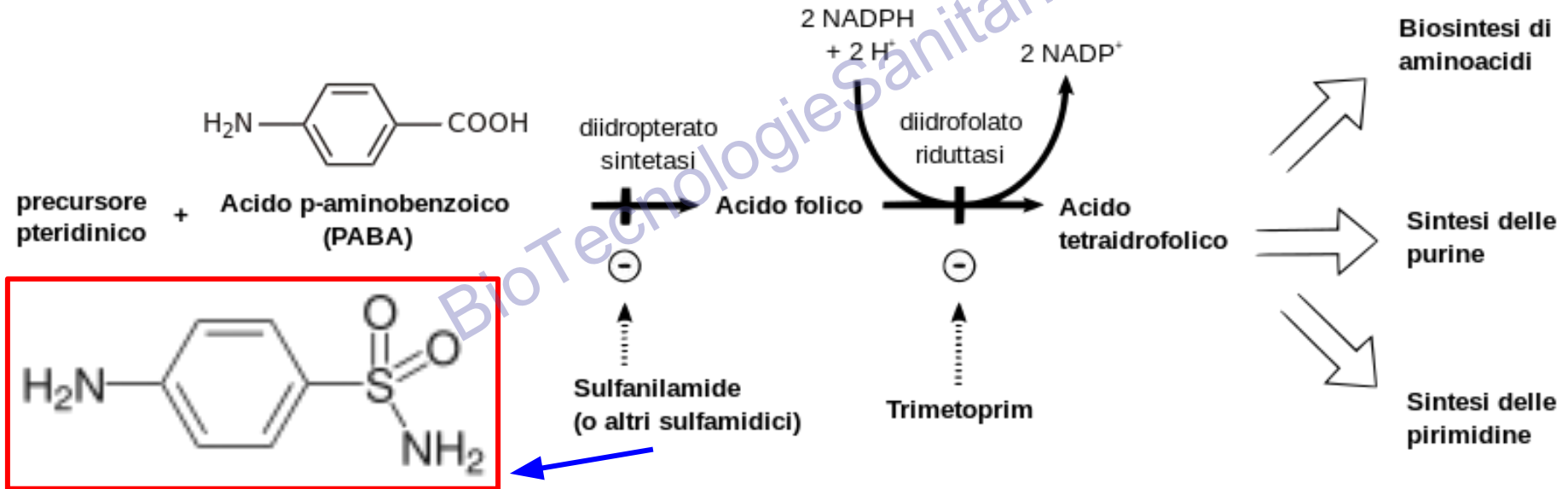
Sulfamidici

Ma ritorniamo al nostro schema per notare che compare anche una sostanza di cui non ci siamo occupati fino ad ora: il **Trimetoprim**.



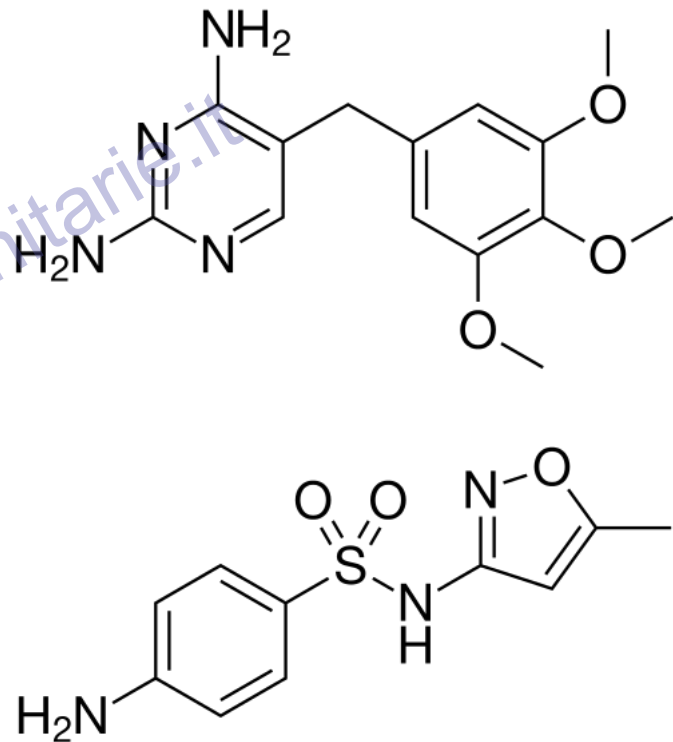
Sulfamidici

Il **Trimetoprim** non è un sulfamidico ma agisce analogamente ai sulfamidici. Infatti è un antimetabolita che impedisce il passaggio da acido diidrofolico ad acido tetraidrofolico.



Sulfamidici

Quella che abbiamo appena analizzato è una più moderna formulazione chemioterapica rispetto all'uso del solo sulfamidico. La sinergia tra un sulfamidico noto come *sulfametossazolo* (in basso nel disegno) e il *trimetoprin* (in alto) in un rapporto costante di 5:1 ha portato alla nascita del **cotrimossazolo**, più noto con il nome di **BACTRIM**. Risulta molto attivo ad esempio nelle infezioni urinarie, nella diarrea da *Escherichia coli*, nella gonorrea, nelle otiti, nelle infezioni dell'apparato respiratorio, in molte patologie sostenute da forme di streptococco resistenti agli antibiotici.



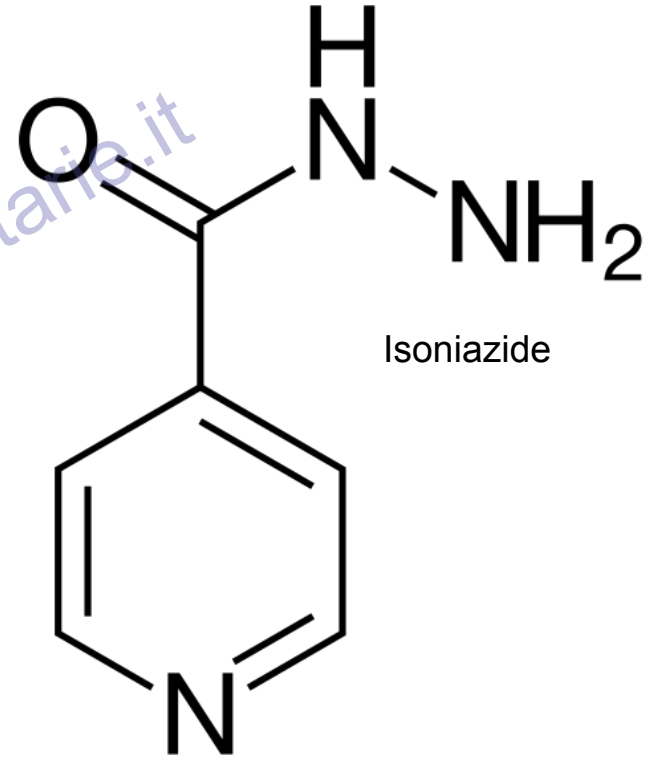


ALTRI ANTIMETABOLITI

BioTecnologieSanitarie.it

Altri antimetaboliti

Un chemioterapico particolarmente interessante è l'**isoniazide**. Si tratta di un analogo della vitamina B6. Non è corretto inserirlo tra gli antibiotici perché nasce come prodotto di sintesi e per caso nel 1912; fu solo a metà del XX secolo che fu scoperta la sua attività antimicrobica. Inibisce la sintesi degli acidi micolici che sono essenziali nella struttura della parete cellulare del *Mycobacterium tuberculosis*. Ovviamente è utilizzato nella *terapia contro la tubercolosi* ma sempre in associazione con altri principi attivi per il problema della resistenza.



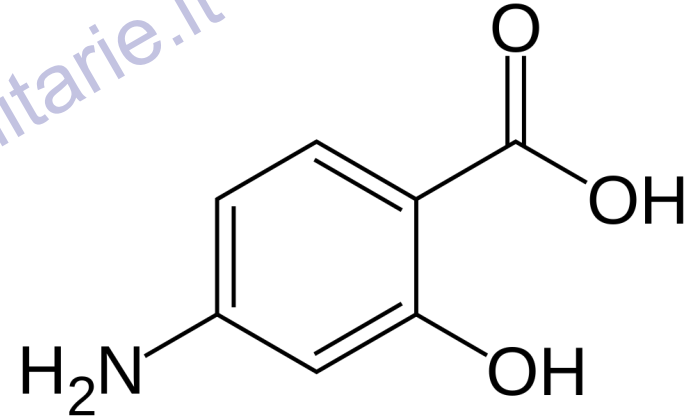
Altri antimetaboliti

Da ricordare ancora l'**acido para-aminosalicilico** (**PAS**), analogo del PABA, che deriva dall'acido benzoico come i sulfamidici.

Quindi anche il PAS ha un meccanismo d'azione analogo a quello della sulfanilamide, cioè inibisce la sintesi dell'acido folico.

Viene utilizzato come antimicotico ed è il farmaco di seconda scelta contro la tubercolosi.

La sua detossificazione produce metaboliti secondari che non sono molto solubili. Da qui il problema della *cristalluria* nelle urine.



PAS

Acido p-aminosalicilico



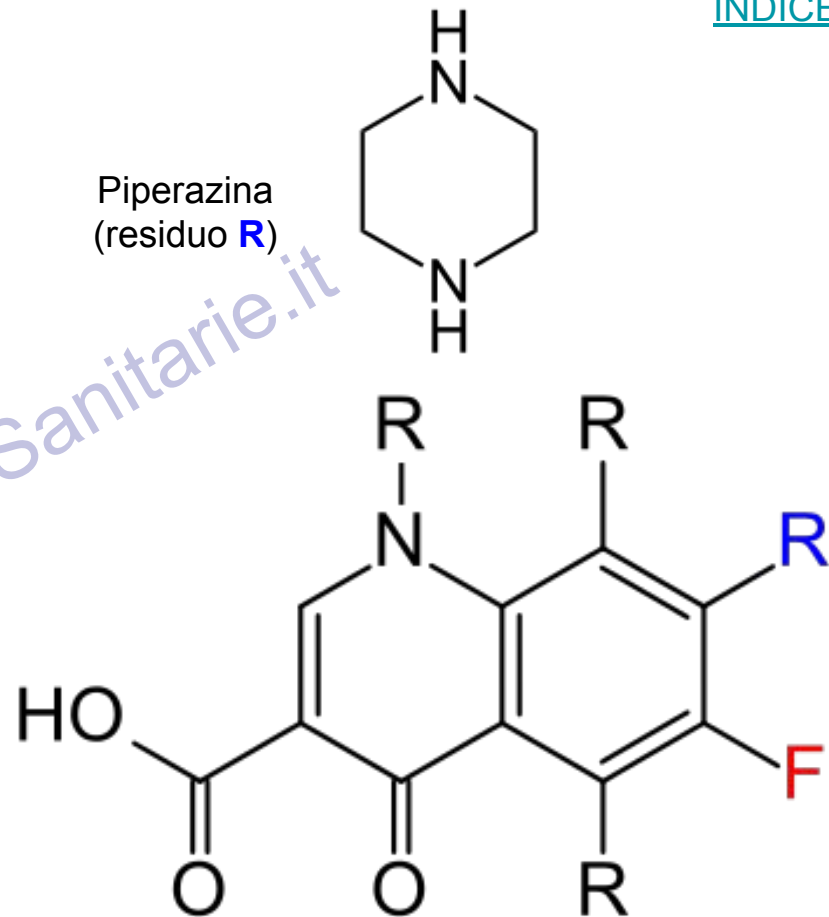
CHINOLONI

BO Technologies Sanitarie.it

Chinoloni

I **chinoloni** sono stati sintetizzati intorno alla fine degli anni '50. Nonostante vengano comunemente chiamati antibiotici non lo sono perché la loro origine è sintetica e non naturale.

L'immagine evidenzia una formula di struttura generica. **R** (blu) indica un residuo che in genere è la *piperazina*. La **F** indica l'atomo di fluoro (rossa); se presente nell'anello fenolico, sta a significare che la formula di struttura è relativa ad un **fluorochinolone**.



Chinoloni

I chinoloni hanno un'azione antibatterica a livello locale, cioè intervengono nell'infezione di un organo o di un apparato, oppure sistemica. Inibiscono l'azione di due enzimi appartenenti alla classe delle topoisomerasi: la *girasi* e la *topoisomerasi IV*.

Appartengono a diverse generazioni che nel tempo sono state sintetizzate per avere spettro e siti d'azione diversi.

Chinoloni

Le *prime due generazioni* agiscono sulle vie urinarie verso batteri Gram-negativi. La differenza vera sta nell'azione contro batteri poco resistenti (I generazione) oppure contro batteri resistenti, a volte molto resistenti come *Pseudomonas aeruginosa* (II generazione).

La *III generazione* è attiva anche contro batteri Gram-positivi; usata per lo più a livello sistemico.

La *IV generazione* presenta migliore attività.

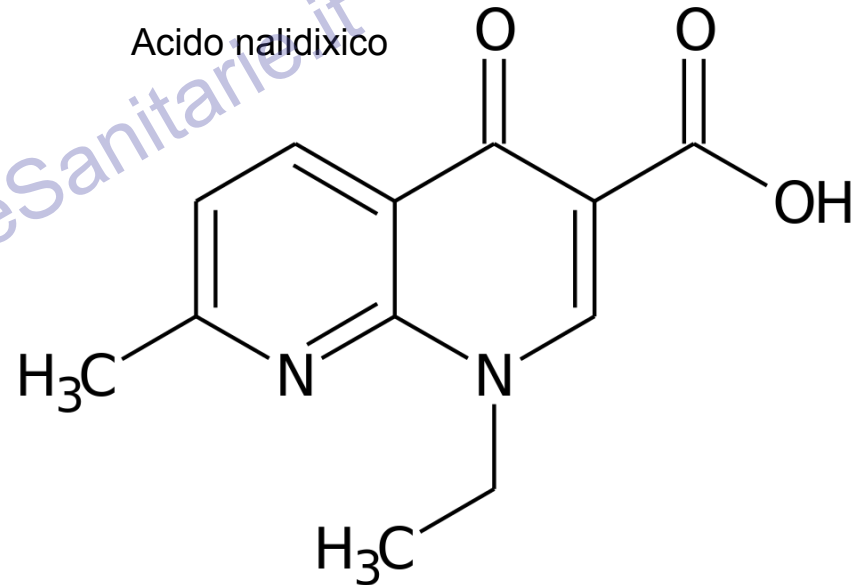
La distinzione non è sempre così rigida come vedremo tra poco.

Chinoloni

Il capostipite dei chinoloni è l'**acido nalidixico** (o acido nalidissico), nell'immagine. Si tratta di un composto eterociclico ed è un acido carbossilico.

Si tratta di un battericida particolarmente indicato per le infezioni urinarie sostenute da Escherichia coli, specie di Klebsiella, Enterobacter, Proteus ...).

Diversi gli effetti collaterali registrati che non sono una novità nel campo dei chemioterapici.

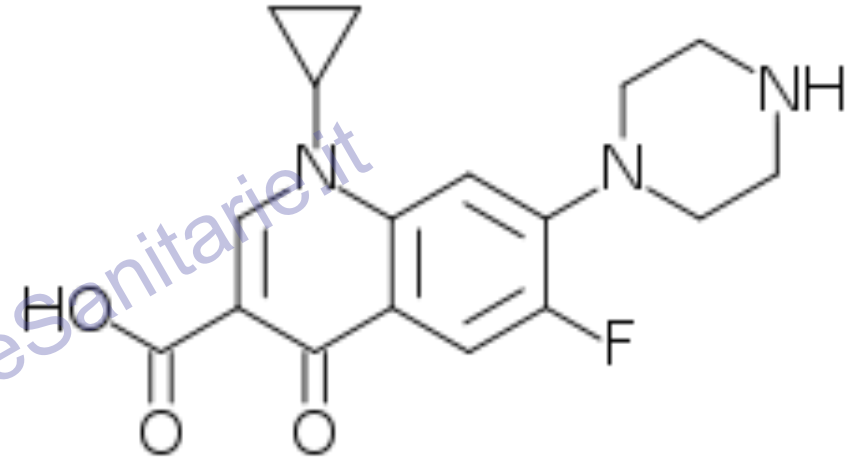


Chinoloni

I **fluorochinoloni** cominciano a comparire in seconda generazione. Vengono raccomandati nelle infezioni ospedaliere delle vie urinarie dovute all'uso del catetere. Nelle infezioni contratte in comunità si consigliano sempre farmaci diversi.

Alcuni hanno però uno spettro d'azione più ampio.

Tra i più usati ricordiamo il **Ciproxin**, nome commerciale per un principio attivo che è la *ciprofloxacina*.



Ciprofloxacin

Utilizzata non solo nelle infezioni delle vie urinarie ma anche nelle infezioni respiratorie, nelle sepsi, contro la legionella ...

Chemioterapico a largo spettro.

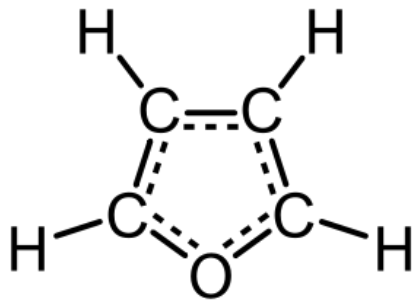


NITROFURANI

ESTechnologieSanitarie.it

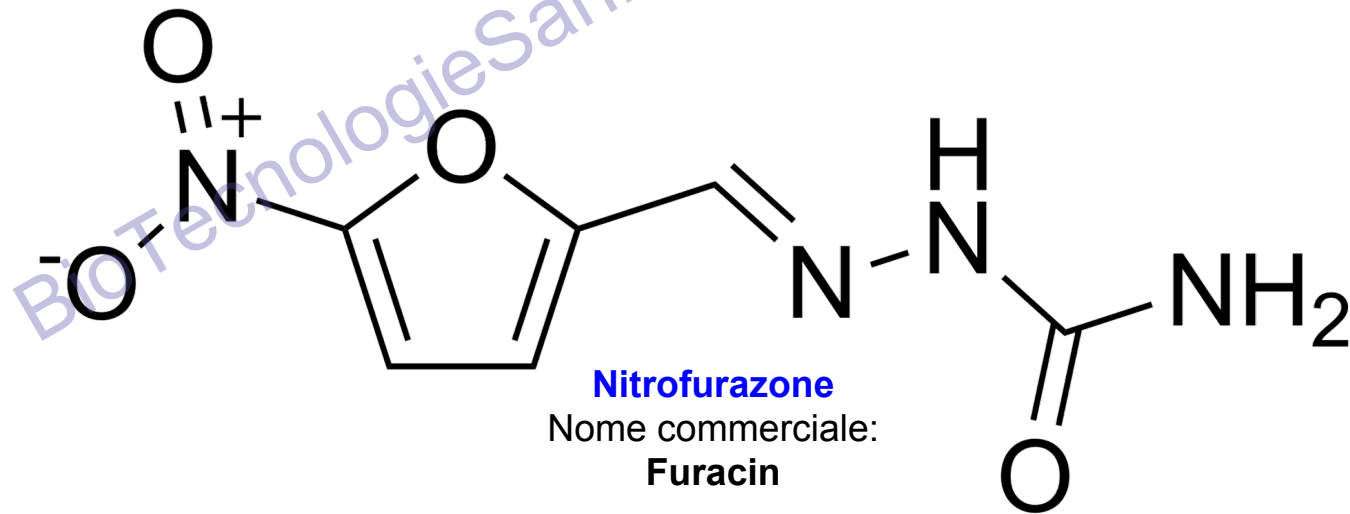
Nitrofurani

I **nitrofurani** sono un gruppo di chemioterapici, derivati del furano, ad ampio spettro. Infatti sono attivi su batteri Gram+ e Gram-. Uno dei più noti è il *nitrofurazone* utilizzato a livello topico contro infezioni della pelle e commercializzato in Italia come **Furacin**.



Furano

Anello eterociclico con
4 carboni e 1 ossigeno



Nitrofurazone

Nome commerciale:
Furacin

ANTIBIOTICI:

penicillina ...

polimixine

rifamicine ...

aminoglicosidi ...

BioTecnologieSanitarie.it

Antibiotici

Gli **antibiotici** sono sostanze naturalmente prodotte da microrganismi per uccidere o almeno limitare la moltiplicazione di altri microbi.

Si tratta quindi di molecole prodotte per competizione. Infatti, come è stato già detto, non sono metaboliti primari bensì secondari. Quindi non essenziali per il microrganismo che li produce.

Il termine antibiotico deriva dal greco e significa “contro la vita”.

Antibiotici

Come abbiamo visto nella storia dei farmaci antimicrobici la penicillina è stato il primo antibiotico in assoluto ad essere commercializzato.

Da quel momento le industrie farmaceutiche hanno fatto grossi investimenti per scoprirne altri e il panorama mondiale si è arricchito di numerose molecole, naturali o semisintetiche che siano.

Antibiotici

Lo sappiamo bene tutti visto che ad ognuno di noi sono stati prescritti antibiotici varie volte nella vita.

Fin troppo, visto che ormai si parla di resistenza.

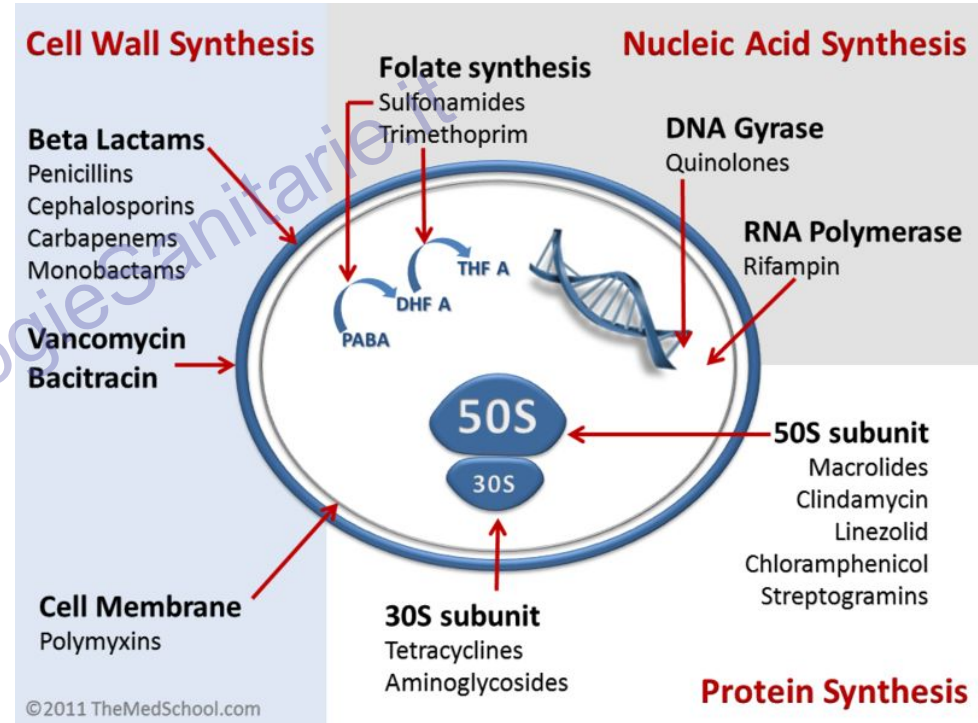
La classificazione degli antibiotici viene quindi fatta rispetto al meccanismo d'azione.

Vediamo come nella prossima slide.

Antibiotici

L'immagine che raccoglie i meccanismi d'azione di tutti gli antimicrobici, compresi i chemioterapici che abbiamo appena finito di esaminare, ci fa capire molto bene quali sono i bersagli degli antibiotici nella struttura di una cellula procariote.

- Parete cellulare
- Membrana cellulare
- Sintesi degli acidi nucleici
- Sintesi proteica





PENICILLINA & Co.

Biotechnologie Sanitarie.it

Antibiotici:

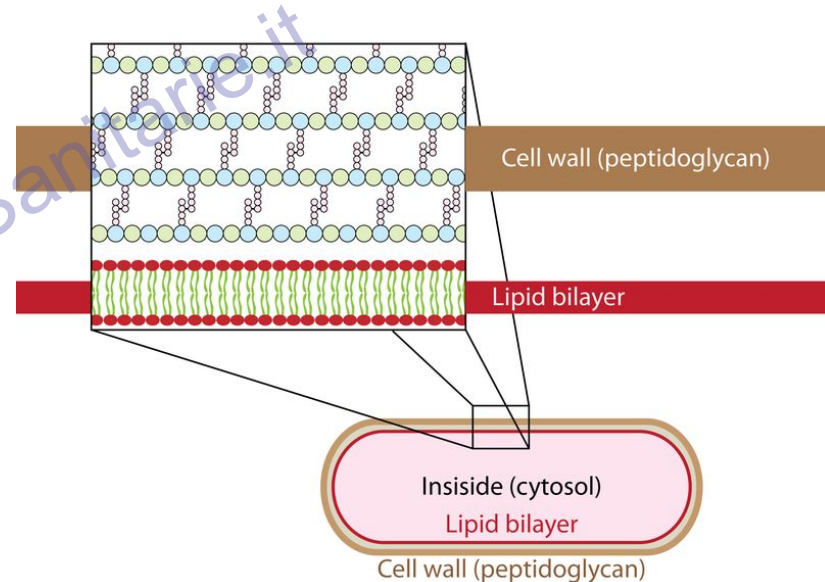
Cominciamo ad esaminare gli antibiotici a partire dal gruppo che agisce inibendo la sintesi della parete cellulare e che comprende:

- ★ penicillina
- ★ cefalosporine
- ★ vancomicina
- ★ bacitracina

BioTecnologieSanitarie.it

Antibiotici: penicillina

Vediamo insieme il meccanismo d'azione, in particolare della penicillina. Prima di tutto ricordiamo come è fatta la parete cellulare dei batteri. Il costituente principale è il **peptidoglicano** formato da catene parallele realizzate dall'alternanza tra NAM e NAG.



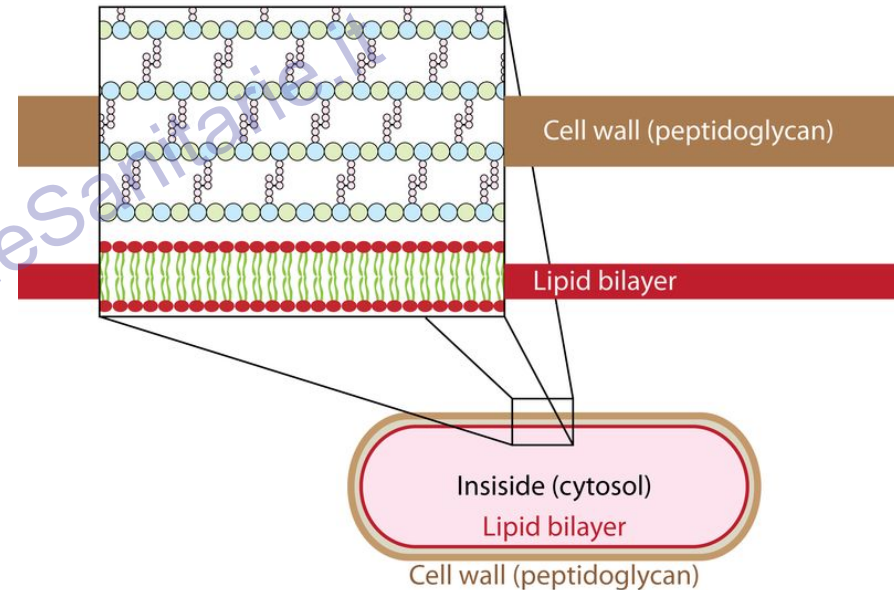
Antibiotici: penicillina

NAM = acido N-acetilmuramico

NAG = N-acetilglucosammina

Corte catene di oligopeptidi

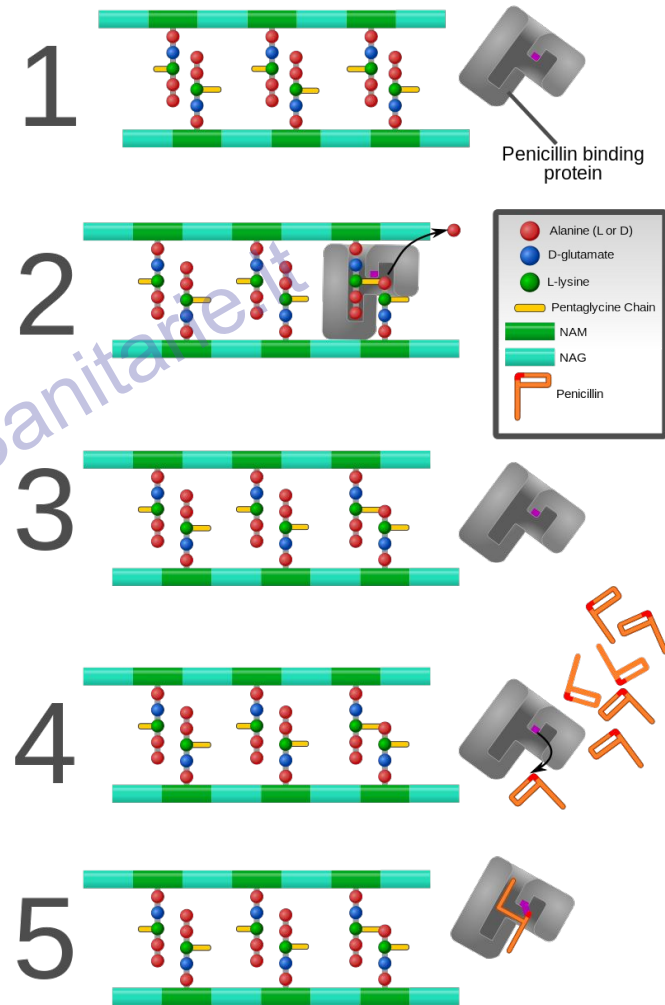
collegano i NAM di catene parallele. Questi legami incrociati sono attivati da un enzima: il **PBD** (penicillin binding protein).



Antibiotici: penicillina

Immagine 1. Fase finale della sintesi. Interviene l'enzima PBD per collegare gli oligopeptidi delle catene di NAM e NAG.

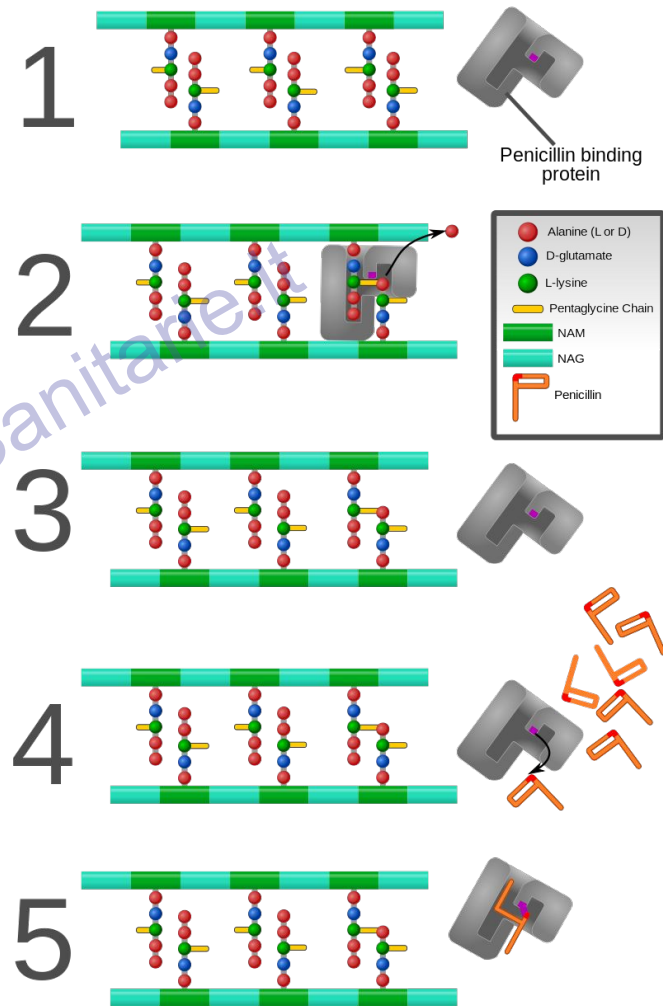
Immagine 2. Il legame viene effettuato con l'espulsione di una D-alanina da una delle catene laterali peptidiche.



Antibiotici: penicillina

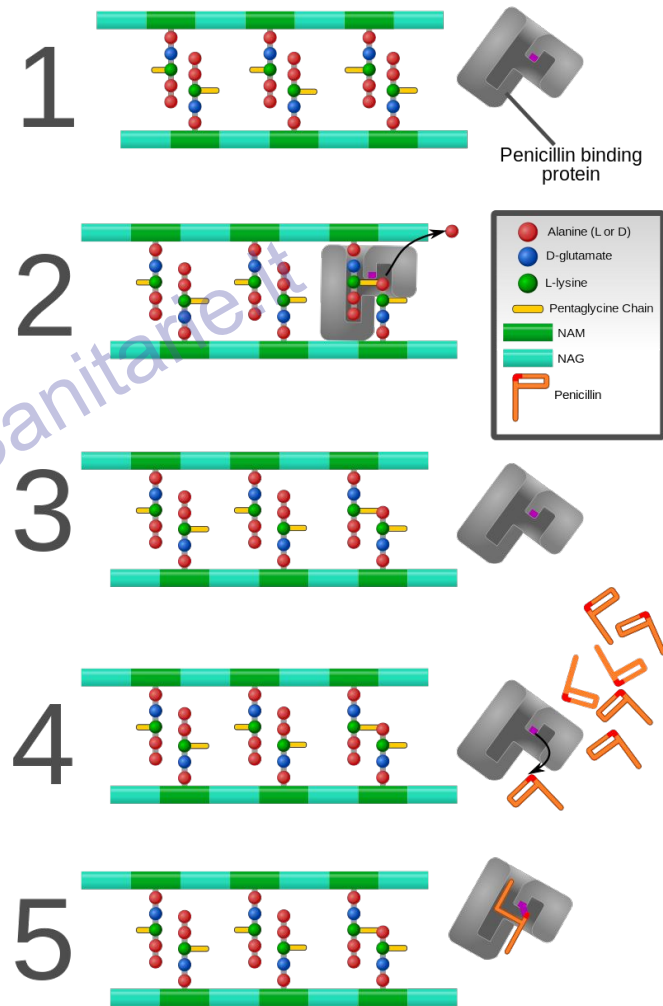
Immagine 3. Fase finale della sintesi. Interviene l'enzima PBD per collegare gli oligopeptidi tra i NAM delle due catene. Si stacca poi dalla parete.

Immagine 4. Se si usa la penicillina, questa si lega al sito attivo dell'enzima PBD e reagisce con la serina.



Antibiotici: penicillina

Immagine 5. L'anello β -lattamico della penicillina rimane irrimediabilmente aperto durante questo legame. Il che comporta il fatto che l'enzima PBD non riesce a proseguire la sua attività e la sintesi del peptidoglicano viene inibita.



Antibiotici: penicillina

La prima penicillina è stata estratta dal *Penicillium notatum* ora classificato come *P. chrysogenum* ed è nota come **penicillina G**. Era attiva solo contro i batteri Gram-positivi ed era molto idrosolubile. Per inocularla per via endovenosa era necessario salificarla, il che rendeva la somministrazione caustica e dolorosa.

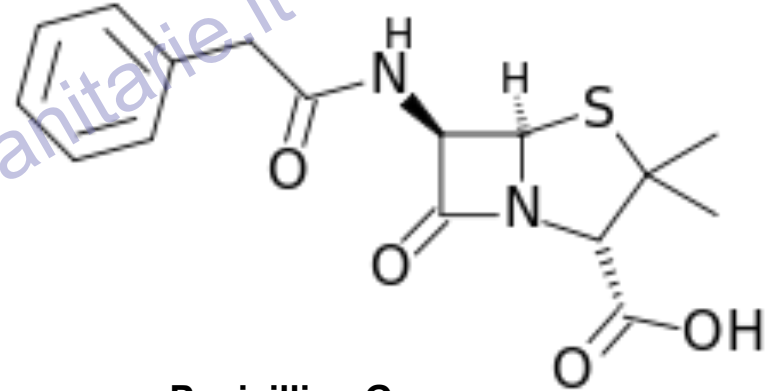


Penicillium chrysogenum

Antibiotici: penicillina

Per essere efficace doveva essere somministrata ogni 4 ore. Quindi fu esterificata prima con procaina e poi con un altro anestetico locale. In questo modo le somministrazioni potevano essere effettuate ogni 48 ore.

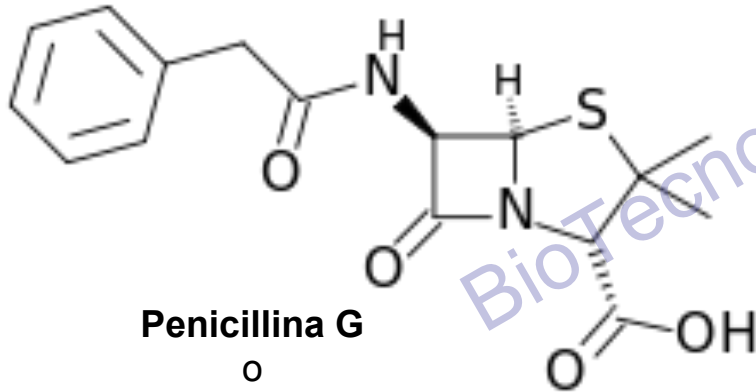
Alla fine la molecola fu trasformata.



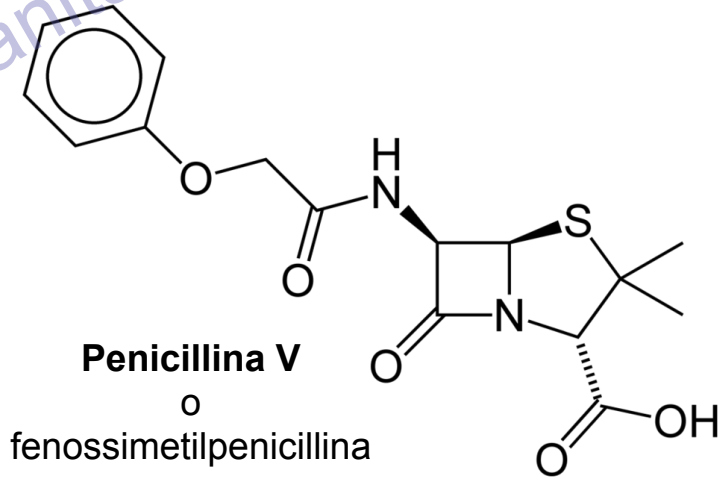
Penicillina G
o
benzilpenicillina

Antibiotici: penicillina

La trasformazione normalizzò la somministrazione ma non incise sullo spettro d'azione. In pratica si tratta di una versione acido resistente.



Penicillina G
o
benzilpenicillina

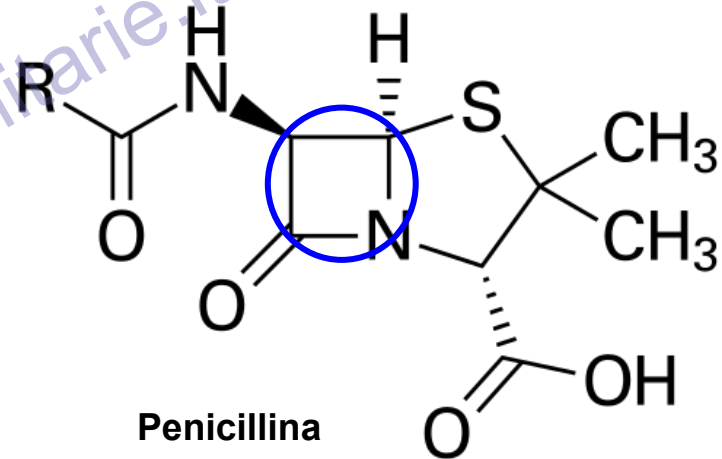


Penicillina V
o
fenossimetilpenicillina

Antibiotici: penicillina

L'immagine di lato evidenzia la formula di struttura generale delle penicilline che sono caratterizzate da un anello β -lattamico (cerchiato in blu).

Questo anello è il punto debole del farmaco perché è il bersaglio della β -lattamasi, un enzima prodotto in particolare dagli stafilococchi e da molti altri batteri.

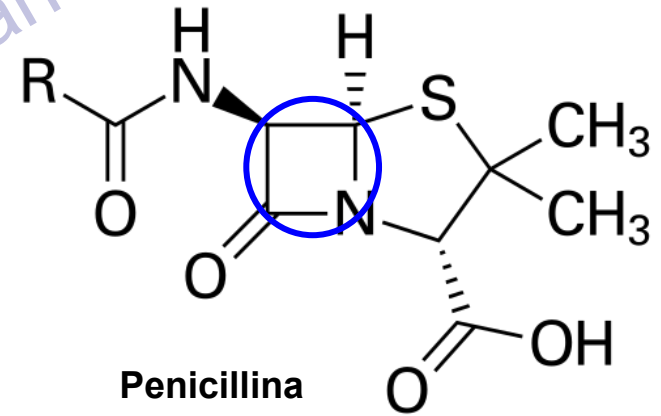


Antibiotici: penicillina

Il responsabile della sensibilità alla idrolisi da parte delle β -lattamasi è il **radicale R** che agisce anche con le proteine carriers e con quelle che trasferiscono le penicilline all'interno dei batteri.

Altri punti importanti della molecola:

- ★ il C₂ ha due metili
- ★ il C₃ porta un gruppo carbossilico
- ★ il gruppo amminico in posizione 6 acilato si lega ad acidi diversi dando origine a tipologie diverse di penicilline



Antibiotici: penicillina

A questo punto abbiamo già evidenziato i punti deboli delle prime penicilline:

- ★ le somministrazioni frequenti e dolorose
- ★ lo spettro d'azione ristretto ai solo Gram-positivi
- ★ la vulnerabilità ad enzimi prodotti da batteri

Dobbiamo poi aggiungere i numerosi effetti collaterali.

Antibiotici: penicillina

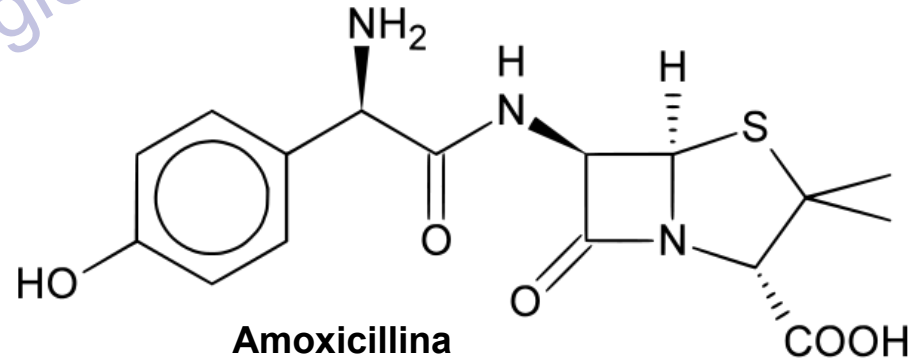
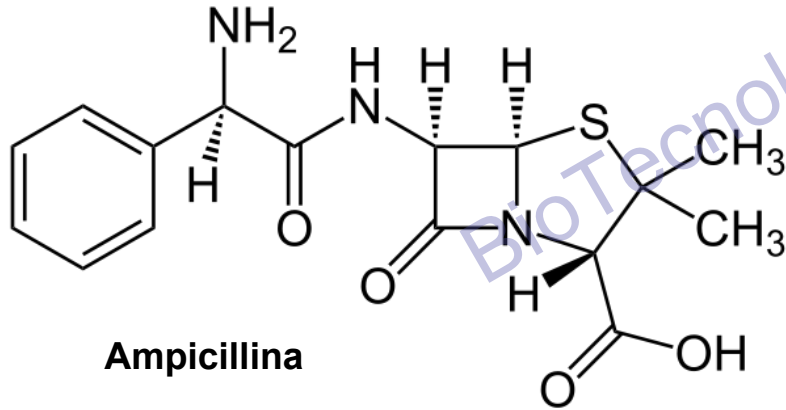
Rari i casi di shock anafilattico ma da tenere in considerazione. Più frequenti la febbre, l'angioedema, l'orticaria, l'eosinofilia, la cefalea e i dolori articolari.

La foto di lato mostra un bambino affetto da angioedema, cioè un rapido gonfiore di cute, mucose e sottomucose dovuto a reazioni allergiche o per effetto collaterale di alcuni farmaci.



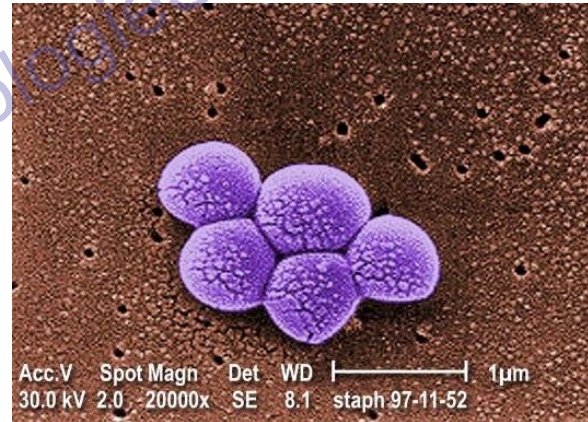
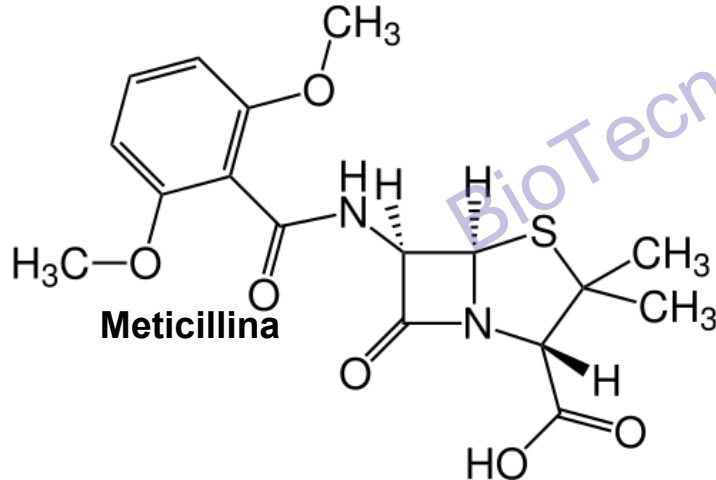
Antibiotici: penicillina

La ricerca di nuove penicilline non si è mai fermata. Le successive generazioni, tre cui ricordiamo **ampicillina** e **amoxicillina**, sono attive anche contro diversi batteri Gram-negativi ma hanno tutte lo stesso problema di sensibilità alle β -lattamasi.



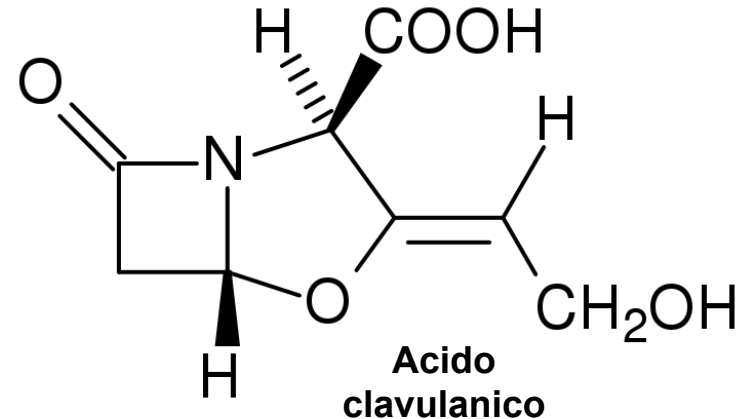
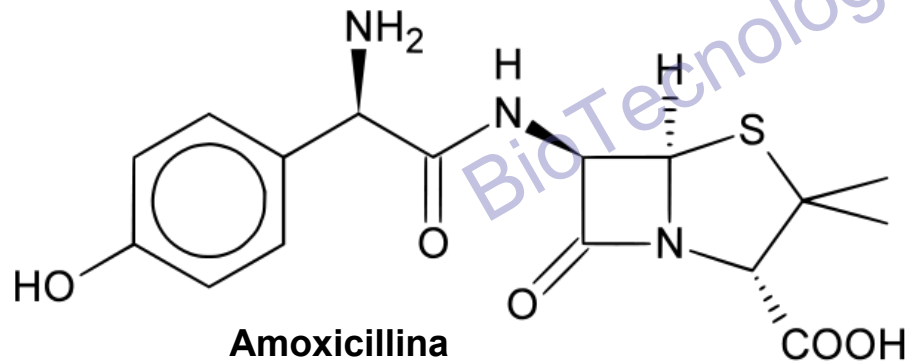
Antibiotici: penicillina

Mentre la **meticillina** ottenuta per via semisintetica ha mostrato fino a qualche tempo fa una maggiore resistenza. Attualmente sono presenti però molti stafilococchi resistenti alla meticillina (**MRSA**). Inoltre l'antibiotico ha causato numerosi casi di nefriti interstiziali acute per cui attualmente non è più utilizzato.



Antibiotici: penicillina

Recentemente per risolvere il problema delle β -lattamasi dei batteri è stata studiata e commercializzata la **combinazione tra amoxicillina e acido clavulanico** (in vendita come Augmentin). L'acido clavulanico non è un antibiotico ma è in grado di inattivare le β -lattamasi dei batteri consentendo all'antibiotico di proseguire nella sua azione.

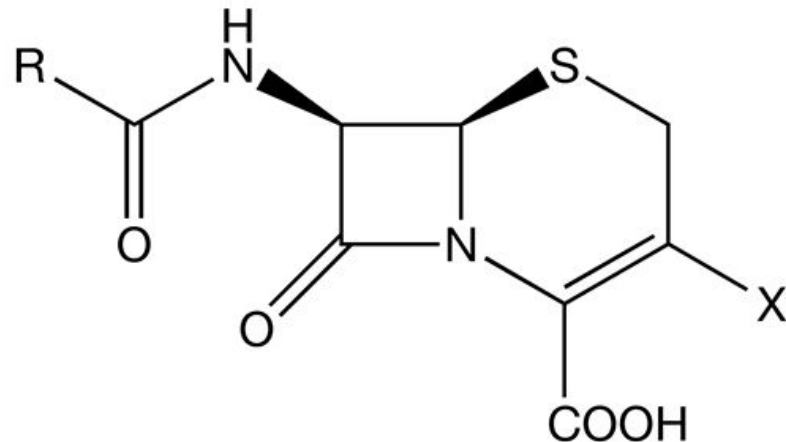


Antibiotici: cefalosporine

Le **cefalosporine** sono antibiotici a largo spettro con un'analogia strutturale con le penicilline legata all'anello β -lattamico come si può vedere nell'immagine che mette in evidenza il core della struttura.

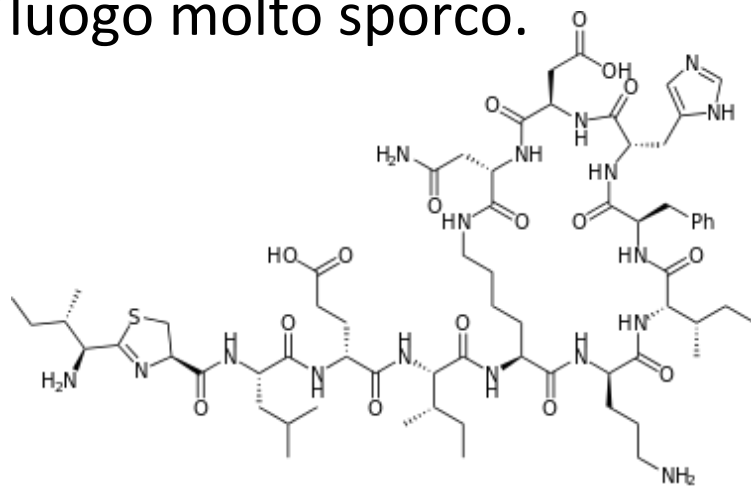
Scoperte nel 1945 all'Università di Cagliari dal prof. Brotzu, furono ottenute originariamente dalla coltura di un fungo:

Cephalosporium acremonium.



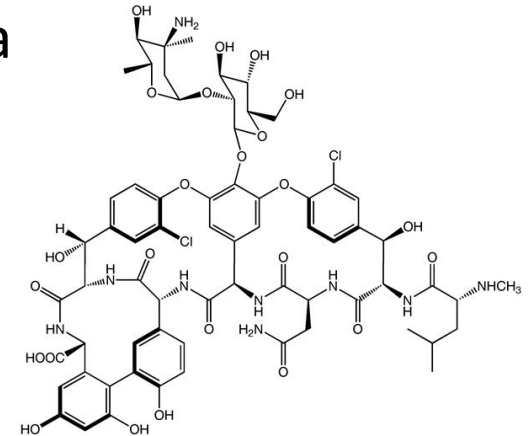
Antibiotici: bacitracina

La **bacitracina** è un antibiotico polipeptidico prodotto da *Bacillus subtilis* e attivo verso i Gram-positivi. È stato isolato per la prima volta dai tessuti infetti di una ragazza, Tracy, che si era fratturata una gamba cadendo in un luogo molto sporco. Risulta nefrotossico e ototossico per cui si applica solo a livello locale.



Antibiotici: vancomicina

La **vancomicina** è un antibiotico che appartiene alla classe dei glicopeptidi. Prodotto da alcune specie di *Streptomyces*, ha un elevato peso molecolare. Agisce solo verso i Gram-positivi perché non riesce ad attraversare la membrana dei batteri Gram-negativi. È stata per così tanto tempo l'unico farmaco efficace contro *Staphylococcus aureus* che ormai si sono sviluppate notevoli resistenze.



POLIMIXINA
e
DAPTOMICINA

BioTechnologiesSanitarie.it

Antibiotici: polimixina e daptomicina

Polimixina e daptomicina Antibiotici che provocano la lisi della membrana cellulare.

Target: **batteri Gram-negativi e Gram-positivi**

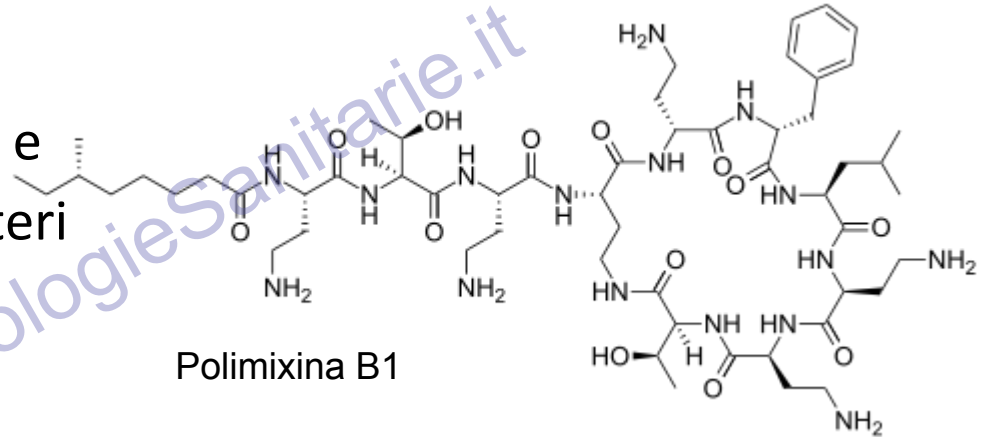
Meccanismo d'azione: la polimixina agisce penetrando nei **fosfolipidi di membrana** oppure legandosi ai **lipidi delle endotossine**. Ne consegue la perdita di funzionalità della barriera osmotica e quindi di nucleotidi ed altri metaboliti essenziali. La daptomicina danneggia sempre la membrana cellulare ma in modo diverso, lo vedremo nella slide specifica. L'esito, in ogni caso è la lisi cellulare.

Antibiotici: polimixina e daptomicina

Polimixina B:

polipeptide efficace contro infezioni della cute, dell'occhio e dell'orecchio sostenute da batteri Gram- negativi (soprattutto *Pseudomonas*).

Polimixina B1



Prodotto da *Bacillus polymyxa*, ha sviluppato scarsa resistenza.

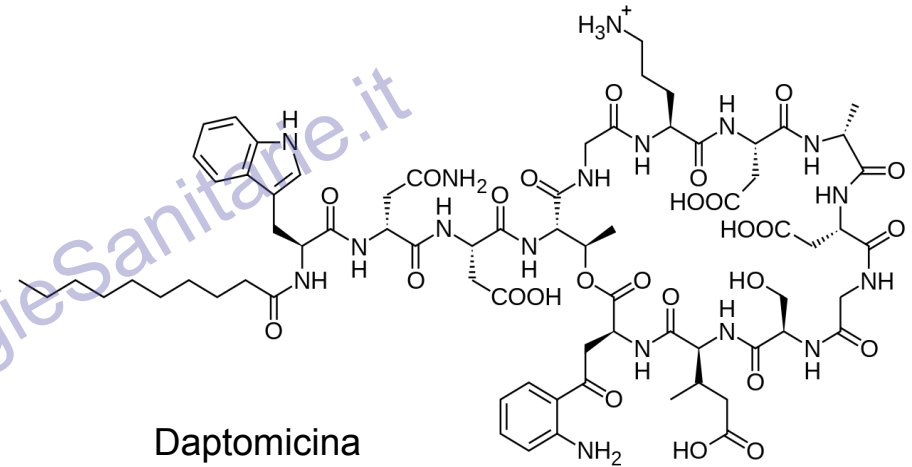
Risulta però abbastanza tossico anche per le cellule eucariote, da qui il suo uso solo topico.

Antibiotici: polimixina e daptomicina

Daptomicina:

lipopeptide, prodotto da *Streptomyces roseosporus*. Pur agendo sempre sulla membrana cellulare il suo meccanismo d'azione è diverso perchè ne

provoca la depolarizzazione con la perdita del potenziale d'azione. Il blocco che ne consegue di proteine e acidi nucleici è letale per la cellula. È efficace contro batteri Gram-positivi ma ha anche diversi e importanti effetti collaterali visto che il suo meccanismo d'azione non è selettivo.





RIFAMICINE & Co.

Digitale Technologies Sanitarie.it

Antibiotici: rifamicine & Co.

Il gruppo comprende diversi antibiotici:

la **novobiocine**, la **mitomicine**, le **actinomicine** e le **rifamicine**.

Questi farmaci antimicrobici sono accomunati dal meccanismo d'azione: il blocco della sintesi degli acidi nucleici.

Purtroppo il loro limite è la mancata selettività ma ci sono comunque delle eccezioni. Le vediamo nelle prossime schede.

Antibiotici: rifamicine & Co.

Novobiocine Il nome comprende vari antibiotici, tutti prodotti da specie diverse di *Streptomyces* e scoperti da molti ricercatori ma comunque con la stessa identità chimica.

Si tratta di farmaci antimicrobici a medio spettro. Attualmente prevalentemente usati contro **le infezioni da Staphylococcus aureus**.

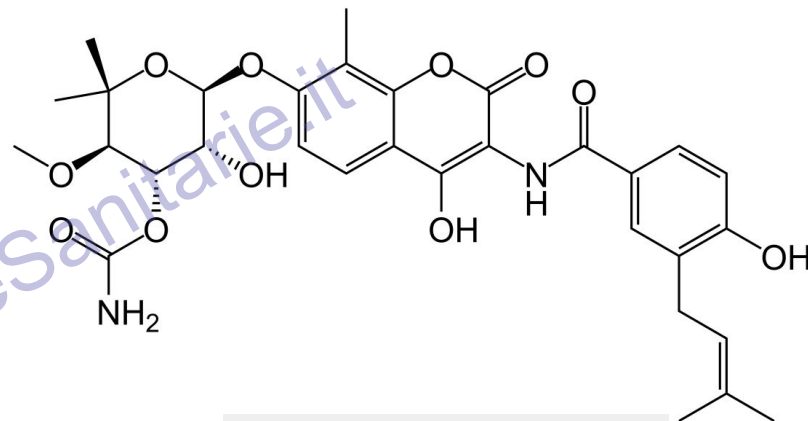
La molecola, somministrata per via enterale, ha un'efficacia molto maggiore rispetto ad altri antibiotici perché raggiunge livelli ematici alti e diffonde rapidamente nei tessuti.

Antibiotici: rifamicine & Co.

Novobiocine Inoltre viene eliminata attraverso la bile e le feci e quindi può essere prescritta a chi ha problemi renali ma non a chi ha danni epatici.

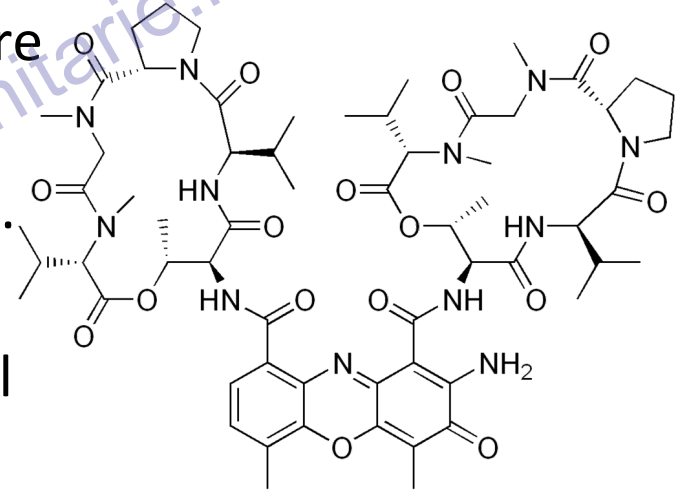
La novobiocina è abbastanza selettiva perché agisce sull'enzima DNA-girasi che fa parte delle topoisomerasi II, tipiche della cellula procariote. Quindi non è efficace nelle cellule eucariote.

A volte viene combinata con i chinoloni che agiscono sulla medesima molecola per potenziarne l'effetto.



Antibiotici: rifamicine & Co.

Actinomicine Anche questi farmaci antimicrobici, identificati attraverso lettere che ne accompagnano il nome, hanno trovato in clinica un altro campo d'azione. Sono usati nel **trattamento del cancro** perché il meccanismo d'azione è rivolto al blocco della sintesi dell'RNA messaggero. Infatti ne impedisce l'allungamento.



Actinomicina D

Antibiotici: rifamicine & Co.

Rifamicine Famiglia di antibiotici naturali prodotti da *Nocardia mediterranea* (sono sempre streptomiceti); attualmente sono in commercio anche molecole semisintetiche.

Meccanismo d'azione: bloccano la mRNA-polimerasi batterica che è diversa da quella delle cellule eucariote; quindi sono selettivi.

Da ricordare la **rifamicina SV**, che si utilizza nelle infezioni chirurgiche, e **rifampicina**, particolarmente efficace contro i micobatteri della lebbra e della tubercolosi.



AMINOGLICOSIDI & Co.

Biotechnologie Sanitarie.it

Antibiotici: aminoglicosidi & Co.

Anche in questo caso parliamo di un gruppo che comprende diverse famiglie:

Aminoglicosidi, **tetracicline**, **macrolidi** e **cloramfenicolo**

Il fattore comune è il meccanismo d'azione:

il blocco della sintesi proteica. Vedremo nel dettaglio il modo in cui agiscono trattando i diversi gruppi.

Antibiotici: aminoglicosidi

Aminoglicosidi

Comprendono la **streptomicina**, la **neomicina**, la **kanamicina** e la **tobramicina** prodotti da specie di *Streptomyces* e la **gentamicina** e la **sisomicina** secreti da *Micromonospora*.

Meccanismo d'azione. Si legano alla subunità 30S del ribosoma batterico inibendo la sintesi proteica in vari modi:

- bloccano la formazione del complesso mRNA-ribosoma
- provocano errori nella lettura del messaggio
- impediscono la traslocazione del tRNA da un sito al successivo nel ribosoma

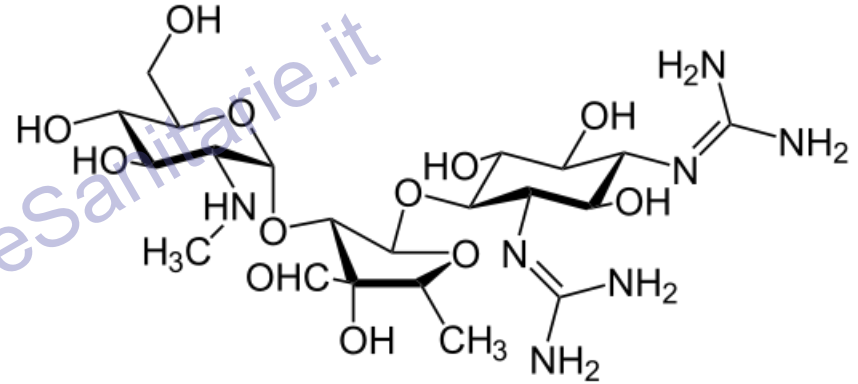
Antibiotici: aminoglicosidi

Aminoglicosidi

Sono pertanto potenti battericidi. Come si può vedere nella formula di struttura della streptomicina sono formati da un gruppo glicosidico e da uno amminico,

il che li rende idrofili. Per questo motivo richiedono il trasporto attivo per attraversare le membrane. E questo fatto potrebbe essere una delle cause del fenomeno di resistenza.

Gli aminoglicosidi sono attivi **contro batteri Gram-negativi aerobi**.



Antibiotici: aminoglicosidi

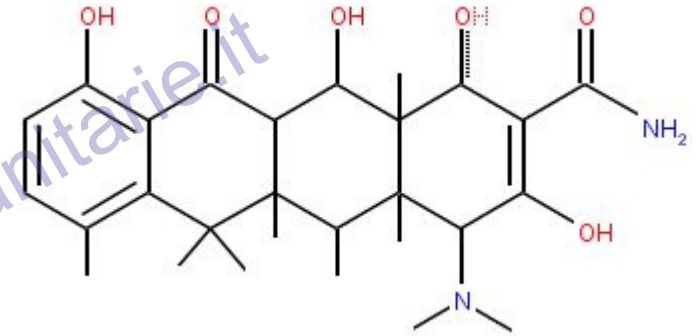
Aminoglicosidi

Per esempio possono essere utilizzati efficacemente contro le infezioni da **Pseudomonas** e anche contro i **micobatteri della tubercolosi**.

Il loro limite è la tossicità. Infatti possono provocare **gravi lesioni al nervo acustico** con danni permanenti all'udito. Inoltre sono **nefrotossici** e quindi questo ne limita l'utilizzo.

Antibiotici: tetracicline

Tetracicline sono strutturalmente rappresentate da un nucleo di base lineare tetraciclico fuso (anelli A, B, C e D) con diversi gruppi funzionali a esso attaccati.



Struttura di base delle tetracicline

Sono antibiotici a largo spettro efficaci contro **batteri Gram-positivi e Gram-negativi, aerobi ed anaerobi**, e anche contro le **brucelle** e le diarree provocate da **Escherichia coli**. Sono prodotti da diverse specie di *Streptomyces*.

Antibiotici: tetracicline

Tetracicline

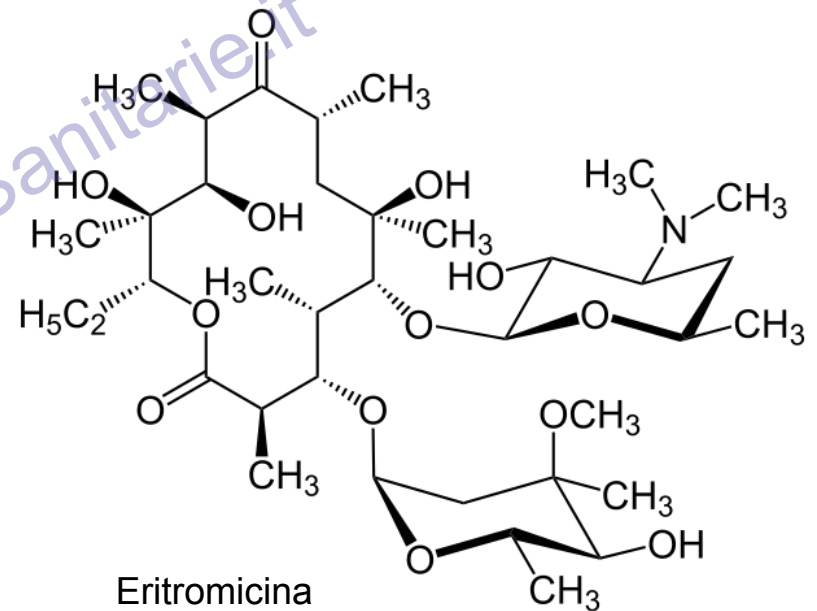
Esercitano però un'azione batteriostatica che dipende dal meccanismo d'azione. Infatti si legano in modo reversibile al ribosoma 30S impedendo l'accesso del t-RNA al sito accettore.

Essendo agenti chelanti bisogna stare attenti ad alcuni cibi con cui potrebbero interferire (ad esempio il latte e i derivati) ricchi di calcio e magnesio o alcuni farmaci come gli antiacidi.

Antibiotici: macrolidi

Macrolidi Il rappresentante più illustre è l'**eritromicina**.

La formula di struttura è caratterizzata da un anello lattonico macrociclico a 14, 15, 16 termini. Il macrociclo può presentare diverse ramificazioni metiliche ma può essere legato anche a zuccheri come in questo caso specifico. Almeno una delle due deve essere un amminozucchero.



Antibiotici: macrolidi

Macrolidi

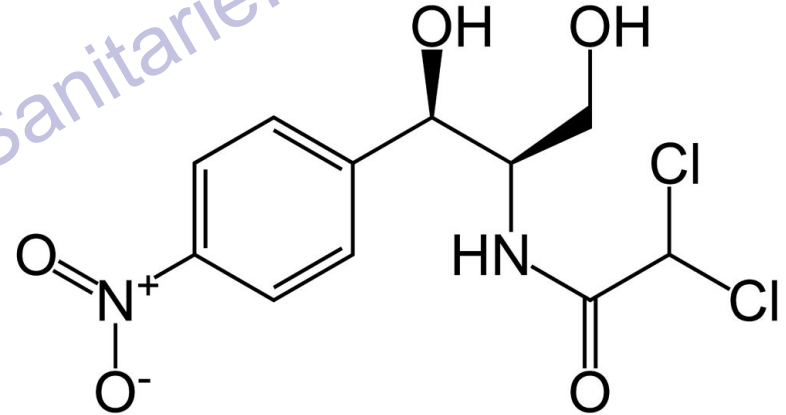
Rimanendo sempre nell'ambito della eritromicina va ricordato che risulta particolarmente attiva contro i **batteri Gram-positivi** tanto da essere presa in considerazione in alternativa alla penicillina G.

Meccanismo d'azione: si lega in modo reversibile alla subunità ribosomiale 50S nei batteri impedendo così la fase della traduzione. L'antibiotico pertanto è un batteriostatico.

Antibiotici: cloramfenicolo

Cloramfenicolo

Antibiotico a largo spettro, batteriostatico che però provoca gravi effetti tossici soprattutto evidenziati nel midollo osseo che includono l'**anemia aplastica** o la **sindrome del bambino grigio** dovuta alla somministrazione per endovena nel neonato.



Antibiotici: cloramfenicolo

Cloramfenicolo Nonostante quanto esposto prima viene ancora considerato un antibiotico da scegliere sia negli adulti quanto nei neonati quando sull'altro piatto della bilancia c'è il pericolo di morte per il soggetto (per esempio il colera in età pediatrica o la febbre tifoide).

Meccanismo d'azione: si lega alla subunità 50S ribosomiale del batterio inibendo la fase di traduzione della sintesi proteica.

Efficacia: antibiotico a **largo spettro**.

RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI

BioTechnologieSanitarie.it

Resistenza agli antibiotici

Antibiotico-resistenza

Usiamo gli antibiotici da meno di 80 anni eppure fin da subito sono stati segnalati i primi casi di resistenza.

Nel 1952, quindi dopo meno di 10 anni, è stato isolato un ceppo di **Shigella** multi resistente (**multidrug resistance**) alla penicillina, alla eritromicina e ai sulfamidici.

Sette anni più tardi la resistenza veniva trasmessa dalla Shigella a Escherichia coli.

Attualmente la velocità nella scoperta di nuove molecole di antibiotici è superata dalla comparsa di nuove forme di resistenza.

Resistenza agli antibiotici

Tra le forme attuali di resistenza più preoccupanti ricordiamo quella **verso la meticillina dello stafilococco** (già ricordata nella slide n.72).

Altro esempio la **vancomicina-resistenza degli enterococchi**.

Conosciamo già la vancomicina perché fa parte degli antibiotici che impediscono la formazione del peptidoglicano. Questa forma di resistenza è collegata all'acquisizione di un trasposone costituito da 9 geni. Uno di questi geni codifica per una proteina (Van S) che si colloca all'esterno della parete cellulare ed è in grado di legarsi all'antibiotico creando un segnale che induce la formazione di altre proteine.

L'obiettivo è modificare il bersaglio della vancomicina annullando la sua azione.

Resistenza agli antibiotici

Da che cosa dipende l'antibiotico-resistenza?

Sono essenzialmente tre i fattori:

- l'aumento nell'uso di questi farmaci, spesso somministrati senza nemmeno che ce ne sia bisogno per infezioni che potrebbero evolvere verso la guarigione spontanea; inoltre l'utilizzo inappropriato e, da non dimenticare, la somministrazione anche agli animali negli allevamenti che poi arrivano nei nostri piatti
- la diffusione delle infezioni ospedaliere da microrganismi antibiotico-resistenti e il limitato controllo di queste infezioni;

Resistenza agli antibiotici

- l'aumento dei contatti tra i popoli a livello mondiale a causa dei viaggi ha contribuito ad aumentare i contatti tra i ceppi.

C'è da ricordare a questo proposito che i geni per la resistenza sono per lo più presenti nei plasmidi batterici e che gli scambi genetici (trasformazione, trasduzione e coniugazione) contribuiscono molto all'aumento dei ceppi resistenti e anche a quelli multiresistenti.

Concludendo, **l'uso continuo degli antibiotici aumenta la pressione selettiva favorendo l'emergere, la moltiplicazione e la diffusione dei ceppi resistenti.**

Resistenza agli antibiotici

L'antibiotico-resistenza può essere di due tipi.

- **Naturale**, tipica ad esempio dei micoplasmi che non avendo una parete cellulare risultano di per se stessi resistenti all'attacco di cefalosporine o penicillina; altro esempio lo possiamo prendere dagli enterococchi, ospiti abituali del nostro intestino, che prelevano da esso l'acido folico necessario al loro metabolismo, risultando così resistenti ai sulfamidici.
- **acquisita**, determinata cioè da una precedente esposizione del patogeno all'antibiotico.

Resistenza agli antibiotici

Fermiamoci sull'antibiotico-resistenza acquisita perché ci consente di chiarire quali sono i meccanismi con cui insorge.

- Produzione di enzimi che inattivano l'antibiotico (lattasi contro l'anello β -lattamico delle penicilline).
- Modificazione della permeabilità cellulare che blocca l'ingresso del farmaco.
- Oppure, al contrario, l'efflusso dell'antibiotico dalla cellula attraverso delle pompe attive prima che possa svolgere il suo compito.

Resistenza agli antibiotici

E ancora ...

- Modificazione della via metabolica come abbiamo visto nei sulfamidici.
- Modificazioni genetiche dell'enzima bersaglio dell'antibiotico in modo da renderlo più selettivo verso il substrato.

A proposito di modificazioni genetiche queste possono riguardare i **cromosomi batterici** (*endogene*) e sono per lo più spontanee e quindi rare oppure i **plasmidi** e i **trasposoni** e quindi sono dette *extracromosomiche o esogene* e sono molto più frequenti.

ANTIBIOGRAMMA

BioTecnologieSanitarie.it

Antibiogramma

L'**antibiogramma** (**ABG**) è un esame che in genere viene effettuato in piastra Petri o in provetta (comunque in vitro) per verificare se un patogeno è più o meno sensibile ad una serie di antibiotici. Si lavora su campioni (urine, escreti, muco ...)

L'obiettivo non è solo quello di orientare la terapia ma anche di monitorarla somministrando l'antibiotico giusto nella quantità giusta e per il tempo giusto. Inoltre serve per monitorare lo sviluppo della resistenza.

Ha dei **limiti** però che sono i costi e i tempi. Per questo motivo nelle infezioni più comuni non viene richiesto.

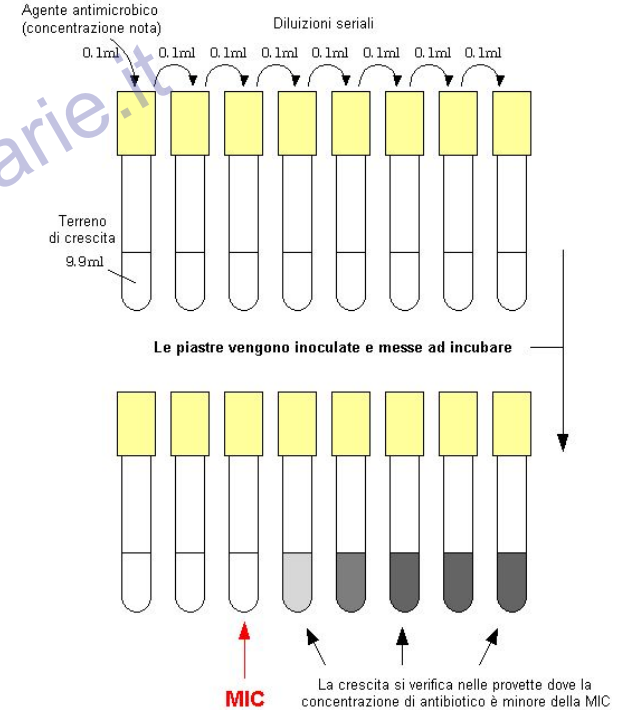
Antibiogramma

Il test viene effettuato con due modalità.

Metodo per diluizione.

Si valuta, in provetta, la resistenza batterica ad un singolo antibiotico in concentrazioni decrescenti. Serve per calcolare la minore concentrazione di farmaco che inibisce la crescita batterica. 1) Si preparano una serie di provette con terreno arricchito nella quantità di 9,9 mL.

METODO PER DILUIZIONE



Antibiogramma

Metodo per diluizione.

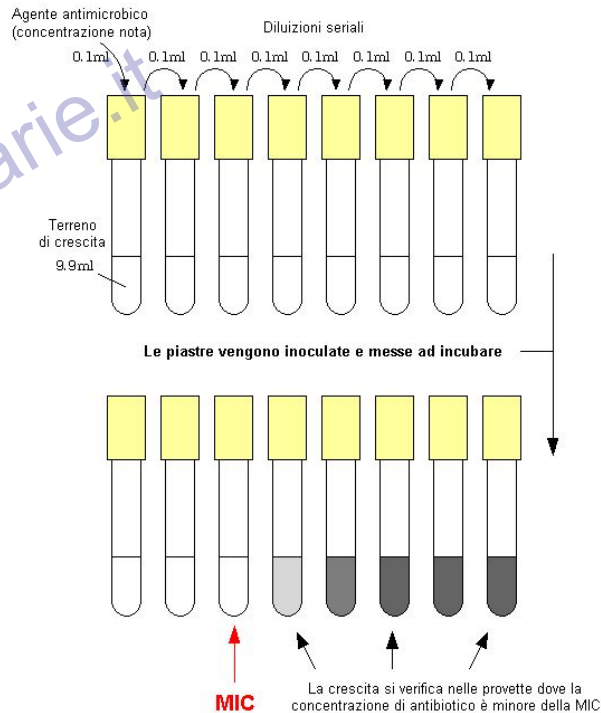
2) Alla prima provetta viene aggiunto 0,1 mL dell'antibiotico da esaminare e si effettuano delle diluizioni seriali

(concentrazioni decrescenti in base decimale) ben spiegate nell'immagine.

3) Fase di inoculo. L'inoculo si ottiene dal campione seminato ed incubato per 24 h.

4) Incubazione per 24 h a 37°C.

METODO PER DILUIZIONE

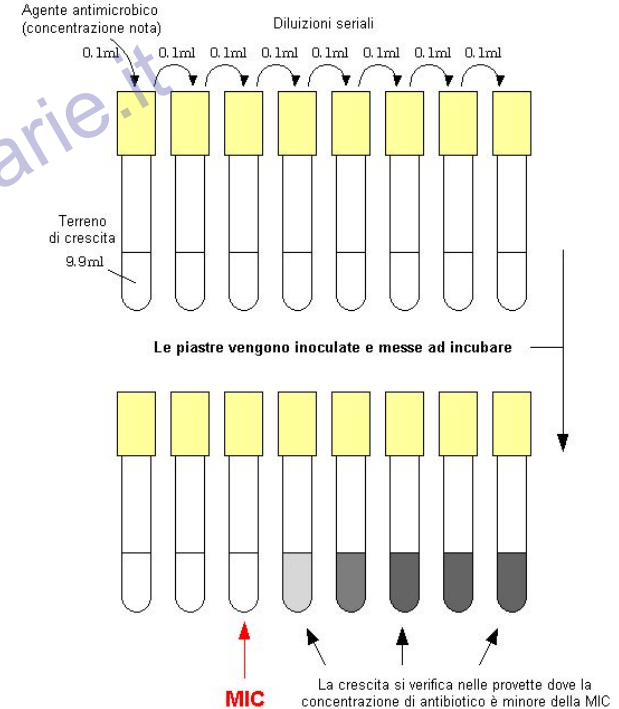


Antibiogramma

Metodo per diluizione.

5) Valutazione della torbidità. La torbidità è legata alla crescita batterica. La prima provetta che non presenta torbidità contiene la più bassa concentrazione di antibiotico in grado di inibire la crescita batterica, chiamata anche **MIC** o **concentrazione minima inibente**.

METODO PER DILUIZIONE

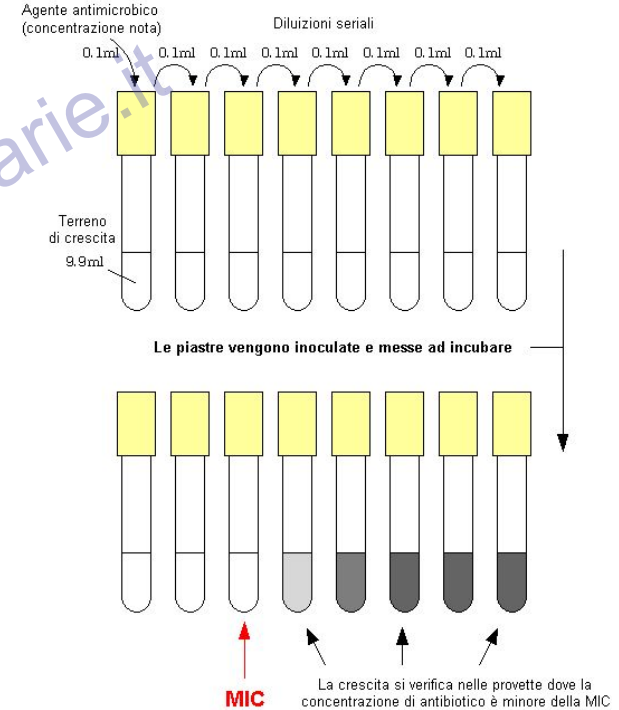


Antibiogramma

Metodo per diluizione.

Per determinare invece la **MBC**, ovvero la **concentrazione minima battericida** in grado di uccidere il 99,9% di agenti patogeni, bisogna procedere ad una semina in piastra del contenuto di ciascuna provetta. Incubare a 37°C per 24 h e procedere poi all'esame delle eventuali colonie. La prima piastra senza colonie è quella cercata.

METODO PER DILUIZIONE



Antibiogramma

**Metodo per diffusione
(Test di Kirby-Bauer).**

Il terreno che si usa è l'**agar
Mueller-Hinton.**

Il test è intuitivo.

1) Si semina il batterio, già selezionato dal campione, nel terreno.

2) Si depongono i dischetti impregnati di antibiotici.



Antibiogramma

**Metodo per diffusione
(Test di Kirby-Bauer).**

3) Segue incubazione in
termostato per 24 h.

4) Lettura degli aloni di
inibizione (foto).

Questi i parametri per le
penicilline.



Antibiogramma

Questi i parametri per le penicilline.

1. Alone di **1 - 9 millimetri**: batterio resistente
2. Alone di **10 - 18 millimetri**: batterio con resistenza intermedia
3. Alone di **19 - 30 millimetri**: batterio sensibile

Il paragone tra aloni di inibizione è consentito solo per antibiotici dello stesso gruppo per ovvi motivi (peso molecolare, forma della molecola, cariche elettriche)

PHOTO CREDITS

Antibiotici -

<https://www.flickr.com/photos/sheeppurple/3060243118>

Mastociti fotografati al microscopio ottico (100x) e colorati con cloruro di tonio - Di Kauczuk - Opera propria,
Copyrighted free use,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1200072>

Paul Ehrlich e Sahachiro Hata - Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1400849>

Salvarsan - Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1054621>

Gerhard Domagk - Di sconosciuto -

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1939,
Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=18336455>

Prontosil cloridrato - Di Ed (Edgar181) - Opera propria,
Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30651580>

PHOTO CREDITS

Federico Nitti - Di non noto -

<http://www.pasteur.fr/infosci/archives/nit0.html>, Pubblico dominio,
<https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=4361204>

Sulfanilamide - By Choij - Own work, Public Domain,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7868623>

Vincenzo Tiberio - Di sconosciuto -

<http://www.italiamagazineonline.it/images/tiberio.jpg>, Pubblico
dominio, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=4552216>

Alexander Fleming - Di Official photographer -

<http://media.iwm.org.uk/iwm/mediaLib//32/media-32192/large.jpg>

This is photograph TR 1468 from the collections of the Imperial
War Museums., Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=44424438>

Actions speak louder than words - By United Soybean Board

(CommonGround Antibiotics Infographic) [CC BY 2.0

(<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), via Wikimedia
Commons

PHOTO CREDITS

Curva di crescita batterica - Di L'utente che ha caricato in origine il file è stato MyRedDice di Wikipedia in inglese - Trasferito da en.wikipedia su Commons., GPL,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2047401>

Effetto batteriostatico - Di Utente:Rupertsclamenna - opera propria, CC BY-SA 3.0,

<https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=3486721>

Effetto battericida - Di Utente:Rupertsclamenna - opera propria, CC BY-SA 3.0,

<https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=3486719>

Effetto batteriolitico - Di Utente:Rupertsclamenna - opera propria, CC BY-SA 3.0,

<https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=3486726>

Sintesi dell'acido folico nei batteri -

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Meccanismo_acido_folico.svg

PHOTO CREDITS

Trimetoprina/sulfametossazolo - By Vaccinationist - Own work, Public Domain,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=41475850>

Isoniazide (formula di struttura) - Di Fvasconcellos 03:04, 20 September 2007 (UTC) - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2781328>

Acido p-aminosalicilico (formula di struttura) - Di Fvasconcellos 19:56, 22 July 2007 (UTC) - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2445286>

Chinoloni (formula di struttura generica) - Di Reubot (talk) - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=14746558>

Acido nalidixico (formula di struttura) - Di Paginazero - disegno di Paginazero, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=48204971>

PHOTO CREDITS

Ciprofloxacina (formula di struttura) - Di Ayacop - created with bkchem+inkscape, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=993462>

Furano (formula di struttura) - By Jynto - Own work, Public Domain,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=11299508>

Nitrofurazone (formula di struttura) - Di Edgar181 - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2593105>

Schema con i siti d'azione dei farmaci antimicrobici - By Kendrick Johnson [CC BY-SA 3.0

(<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>)], from Wikimedia Commons

Penicillium chrysogenum - Di Crulina 98 - Opera propria, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8406610>

Peptidoglycan - By Bradleyhintze [CC0], from Wikimedia Commons

Action of penicillin - By Mcstrother - Own work, CC BY 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=14510741>

PHOTO CREDITS

Penicillina G o benzilpenicillina - Di Ayacop - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1010950>

Fenossimetilpenicillina - Di Benjah-bmm27 - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2267025>

Penicillina (core) - Di Yikrazuul - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7348509>

Angioedema - Di James Heilman, MD - Opera propria, CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=9445432>

Ampicillina - Di Jü - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=11213692>

Amoxicillina - Di Lukáš Mižoch - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1005324>

PHOTO CREDITS

MRSA - Courtesy of <http://phil.cdc.gov/Phil/home.asp>

Ascesso cutaneo da MRSA - Courtesy of CDC, Major Kirk Waibel, MD

Acido clavulanico - Di User:Mysid - Self-made in perl + BKChem., Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1799276>

Cefalosporine (core) - Di Techelf(English Wikipedia User) - English Wikipedia, CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1284164>

Bacitracina - Di Calvero. - Selfmade with ChemDraw., Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1486723>

Tubetto di bacitracina - Di Omegatron - Taken by User:Omegatron using a Canon Powershot SD110, CC BY-SA

3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2010193>

PHOTO CREDITS

Vancomicina - Di L'utente che ha caricato in origine il file è stato Techelf di Wikipedia in inglese - Trasferito da en.wikipedia su Commons., Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1805707>

Polimixina B1 - Di Ed (Edgar181) - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=14813267>

Daptomicina - Di Fvasconcellos (discussione · contributi) - Vector version of w:Image:Structure of Daptomycin.gif. Accuracy verified in Ball LJ, Goult CM, Donarski JA, Micklefield J, Ramesh V (July 2004). "NMR structure determination and calcium binding effects of lipopeptide antibiotic daptomycin". *Org. Biomol. Chem.* 2 (13): 1872–8. PMID 15227539. doi:10.1039/b402722a, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4623230>

PHOTO CREDITS

Novobiocina - Di Nessun autore leggibile automaticamente.
MarcoTolo presunto (secondo quanto affermano i diritti d'autore).

- Nessuna fonte leggibile automaticamente. Presunta opera propria (secondo quanto affermano i diritti d'autore)., CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=639948>

Mitomicina C - Di Fvasconcellos - self-made by Fvasconcellos., Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=899299>

Actinomicina D - By Edgar181 - Own work, Public Domain,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5053858>

Streptomicina - Di NEUROtiker ⇌ - Opera propria, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5040389>

Tetracicline (struttura base) - Di David Ruben -

en:Image:Tetracyclines.png, CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1293230>

PHOTO CREDITS

Eritromicina - Di Yikrazuul - Opera propria, Pubblico dominio,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4071320>

Cloramfenicolo - Pubblico dominio,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=924397>

Metodo per diluizione - Di .cecco (msg) 20:34, 27 giu 2008
(CEST) - Lavoro proprio, Pubblico dominio,
<https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=1845963>

Antibiogramma (metodo per diffusione) - By NOAA - NOAA,
Public Domain,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3668865>

BioTechnologySanitario.it