

La scoperta della penicillina

La storia degli antibiotici comincia nel 1929, quando Fleming, studiando varianti dello stafilococco, osservò che una muffa che contaminava una delle sue culture aveva inibito intorno a sé la crescita dello stafilococco.



Inoltre, Fleming poté osservare che il brodo di coltura in cui erano cresciuti i funghi possedeva un potente effetto inibitorio nei confronti di molti microrganismi.

Poiché la muffa apparteneva al genere *Penicillium*, Fleming chiamò questa sostanza antibatterica *penicillina*

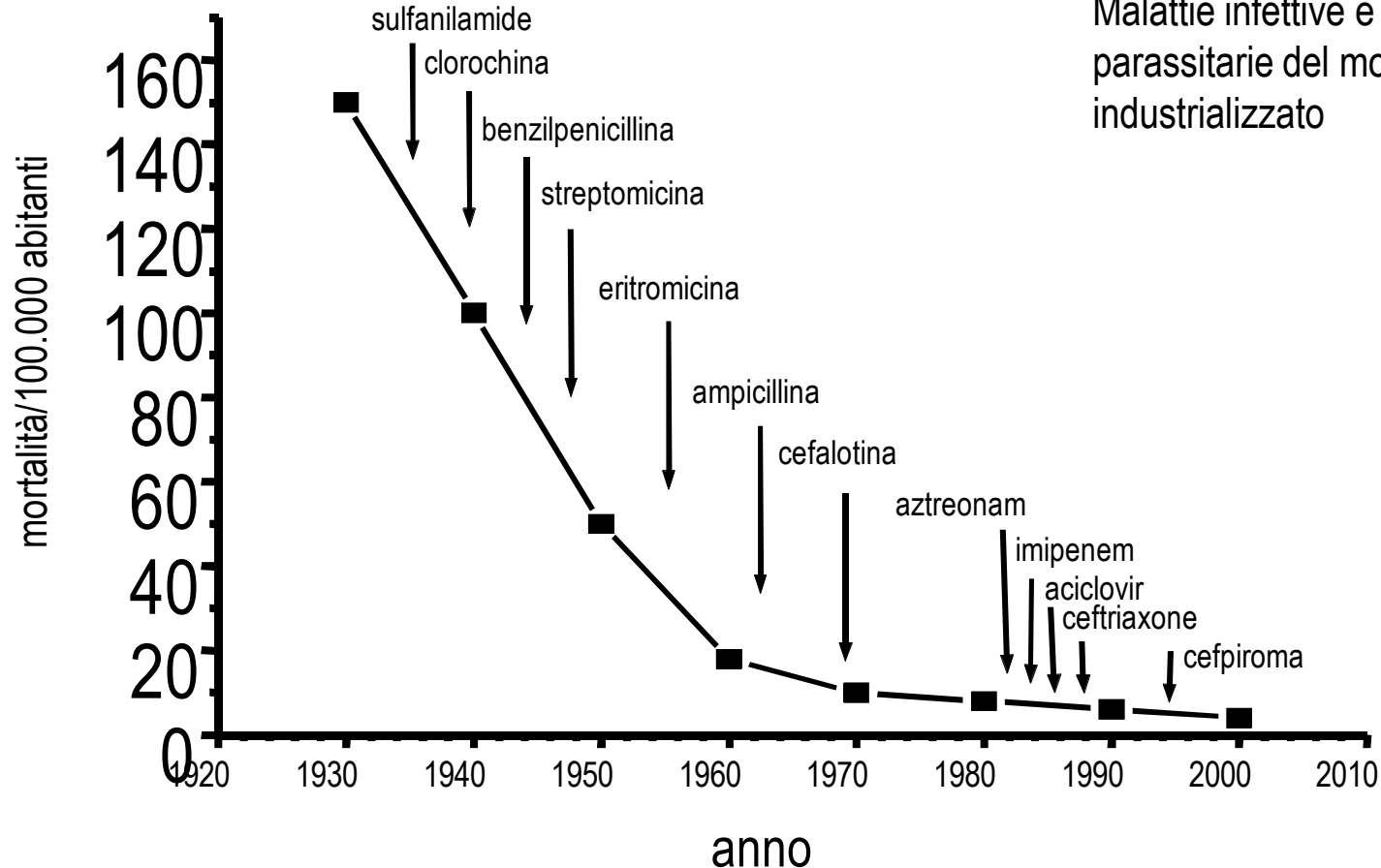
CHEMIOTERAPIA

- “..insieme dottrinale e metodologico volto alla ricerca di sostanze chimiche artificiali e naturali dotate di **tossicità selettiva** nei confronti di cellule procariote o eucariote responsabili di infezioni, infestazioni, neoplasie o disordini immunologici”

(P. Ehrlich, 1910)

Mortalità per malattie infettive e parassitarie nel mondo industrializzato

Malattie infettive e parassitarie del mondo industrializzato



FARMACI CHEMIOTERAPICI ASPETTI STORICI



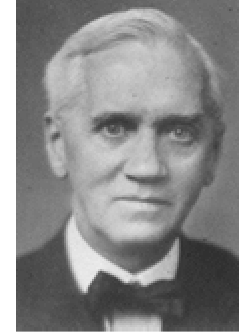
1877 Pasteur

Osservazione dell'inibizione di crescita fra diversi microrganismi nella stessa coltura



1904 Ehrlich

Nascita della chemioterapia



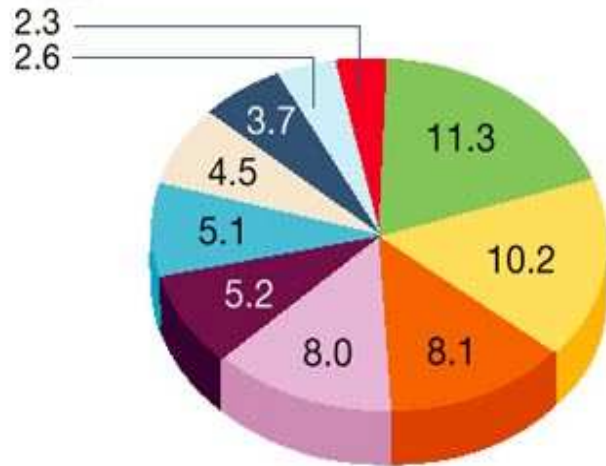
1928 Fleming

Inibizione di crescita di una colonia batterica contaminata da *Penicillium notatum*

- | | |
|-------|--|
| 1877 | Concetto di inibizione batterica (Pasteur) |
| 1900~ | Chemioterapia (Ehrlich) |
| 1910 | Salvarsan = arsfenamina (Ehrlich) |
| 1928 | Scoperta penicillina (Fleming) |
| 1935 | Prontosil -> sulfamidici (Domagk) |
| 1940 | Antimetaboliti (Woods-Fildes) |
| 1942 | Concetto di antibiotico (Waksman) |
| 1943 | Isolamento penicillina (Chain) |

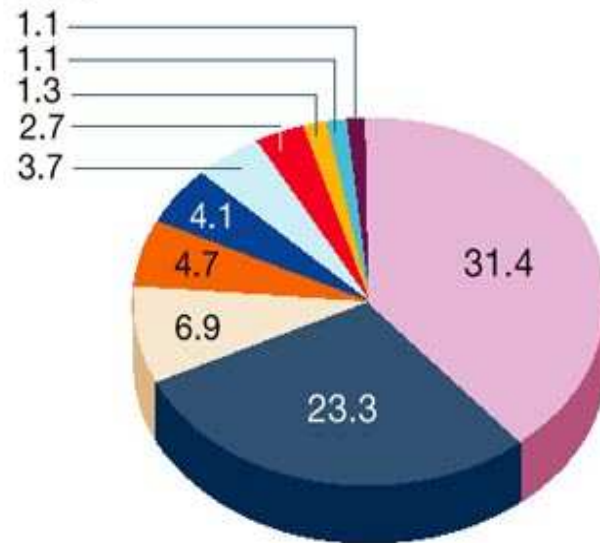
The ten leading causes of death in the United States in 1900 and 1997

1900



- Tuberculosis
- Pneumonia
- Diarrhoea
- Heart disease
- Liver disease
- Injuries
- Stroke
- Cancer
- Bronchitis
- Diphtheria

1997



- Heart disease
- Cancer
- Stroke
- Chronic lung disease
- Unintentional injuries
- Pneumonia / influenza
- Diabetes
- Suicide
- Chronic kidney disease
- Chronic liver disease

(M.L. Cohen
Nature, August 2000)

Definizione e caratteristiche

Antibiotici: sostanze prodotte da varie specie di microrganismi (batteri o funghi) che sopprimono la crescita di altri microrganismi e ne possono causare la distruzione.

Chemioterapici: farmaci antibatterici prodotti per sintesi chimica

Farmaco batteriostatico: ferma la moltiplicazione batterica, permettendo alle difese dell'ospite di reagire, ma non uccide le cellule

Farmaco battericida: uccide i microrganismi.

Proiettili Magici

Poiché il *target* della terapia chemioterapica antimicrobica è l'agente etiologico della malattia infettiva (batterio, virus, protozoo, micete o elminta) i farmaci usati a questo scopo sono "selettivi" e ben si applica a queste molecole il concetto di "tossicità selettiva"

(Paul Erlich)

Infezioni Batteriche

Semmelweis nel 1847 introdusse nel suo reparto di ostetricia la pratica del lavaggio delle mani con cloruro di calcio, riducendo drasticamente la mortalità da febbre puerperale

Il 50 per cento dei soldati feriti durante la guerra di secessione Americana (1861-1865) morirono in conseguenza di infezioni batteriche

Grazie a procedimenti antisettici e a molecole come il Fenolo, introdotto da Joseph Lister, questa percentuale era scesa a livelli decisamente inferiori durante la Prima guerra mondiale

La grande influenza pandemica del 1918-1919 uccise più di 20 milioni di persone in tutto il mondo, un tributo di vite umane molto maggiore di quello della Prima guerra mondiale

L'influenza era di origine virale, ma la causa di morte era di solito un'infezione secondaria di polmonite batterica

LIVELLO DEGLI INTERVENTI	OBIETTIVO CONSEGUIBILE	TIPOLOGIA DEGLI INTERVENTI	
		SULL'AMBIENTE	SULL'UOMO
<u>PRIMO LIVELLO</u>	Evitare lo stato di infezione	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bonifica Ambientale ✓ Interruzione catena epidemiologica 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pulizia personale ✓ Comportamenti corretti ✓ Protezione immunitaria attiva
<u>SECONDO LIVELLO</u>	Impedire il passaggio da infezione a malattia	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Controllo fattori ambientali influenti 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Misure di profilassi generica ✓ Bonifica portatori ✓ Siero e chemiopprofilassi

ANTISETTICI

Sostanze chimiche troppo tossiche per l'uso sistemico, ma sufficientemente poco tossiche per l'uso topico

Alcooli

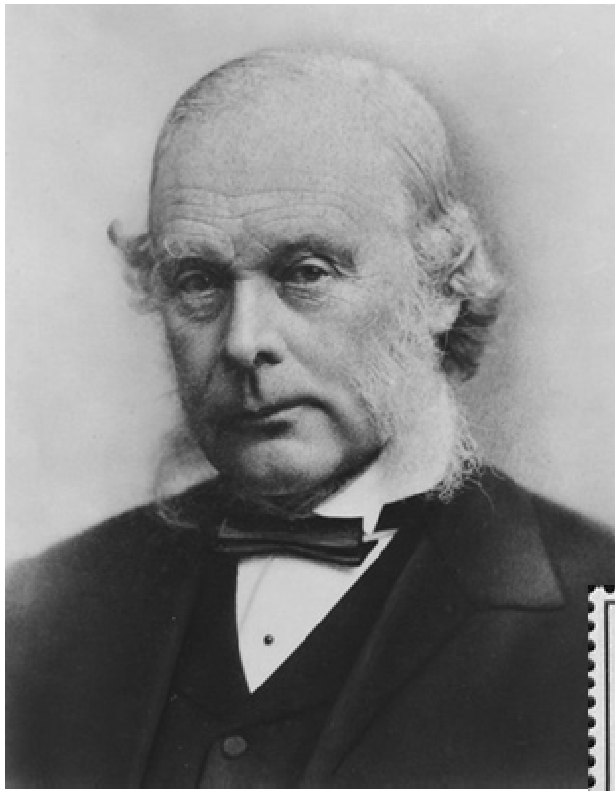
Clorexidina

Tintura di iodio

Perossido di idrogeno

Nel 1867/8 Joseph Lister, basandosi sugli studi di Pasteur, introdusse la pratica della disinfezione delle ferite, chirurgiche e accidentali, con acido fenico, riducendo drasticamente il numero di amputazioni e la letalità dovuta a sepsi.

ON THE ANTISEPTIC PRINCIPLE IN THE PRACTICE OF SURGERY. The Lancet Sep 21, 1867: 90 (2299), 353-6



Lord Joseph Lister, 1° Barone di Lister (Upton, 5 aprile 1827 - Walmer 10 febbraio 1912)



Enrico Bottini

Chirurgo e poi primario della chirurgia dell'Ospedale Maggiore di Novara, già dal 1861 usava una soluzione acquosa di acido fenico al 5% per lavare piaghe e ferite e disinfettare gli strumenti chirurgici, anticipando Joseph Lister

“per la preparazione tassidermica e nelle piaghe suppuranti onde impedire la decomposizione putrida”

Enrico Bottini. Dell'acido fenico nella chirurgia pratica e nella tassidermica. Annali universali di medicina. Dic 1866, Vol. CXCVIII, 590

Fenolo

Il Fenolo all'1% è assunto come termine di paragone per valutare l'attività battericida di un nuovo disinfettante tramite il coefficiente fenolico

Batteriostatico 0,2-1% attivo sui Gram+ meno Gram- poco attivo su miceti

DL₅₀ ratto per os 530 mg/Kg

Ingestione di piccole quantità provocano nausea, vomito, collasso, paralisi, cardiocircolatorio, coma

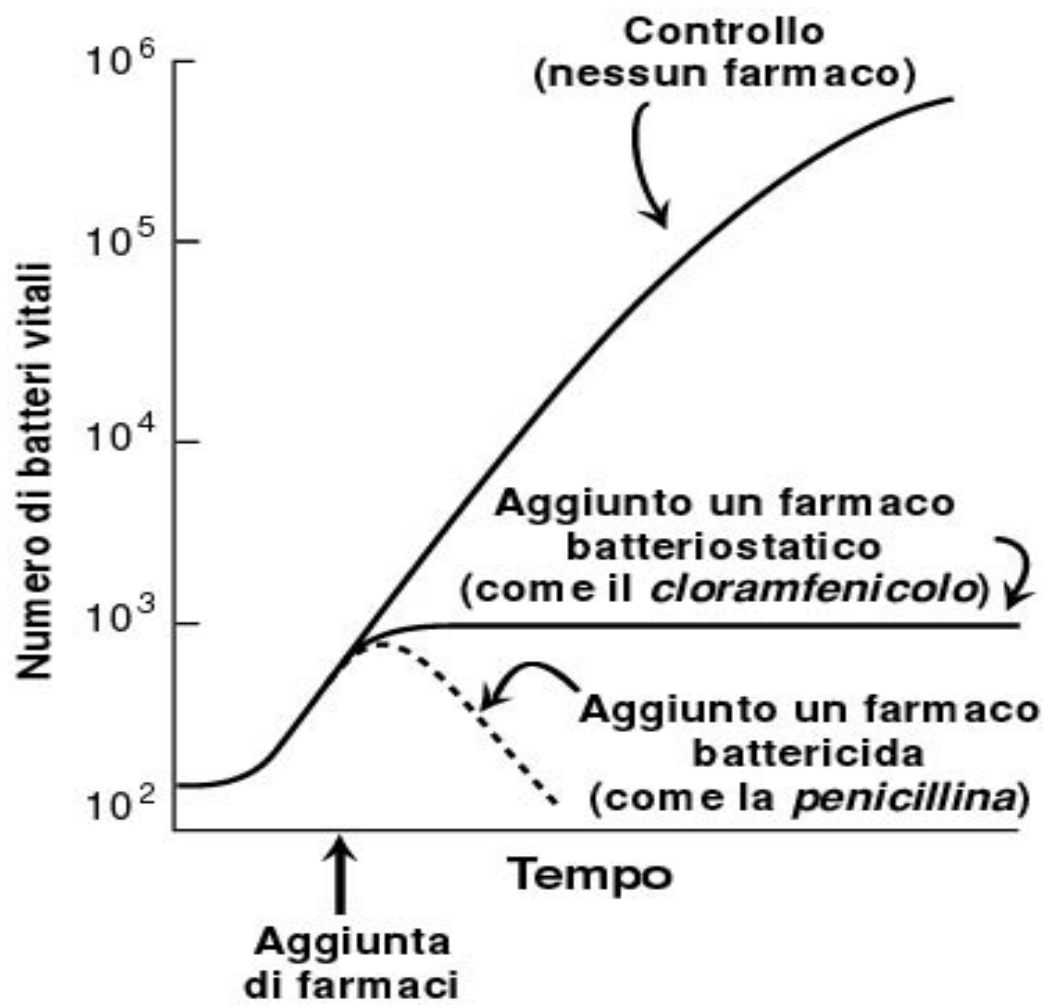
Dose fatale uomo 15 g

Battericidi o Batteriostatici

La distinzione tra antibiotici battericidi e batteriostatici non è molto rigorosa; infatti un antibiotico battericida, se usato al disotto di certe concentrazioni, può avere azione batteriostatica o mostrare effetto battericida ritardato

Per contro, un antibiotico ad effetto batteriostatico può anch'esso causare una certa diminuzione del numero di cellule vive

Tuttavia è di fondamentale importanza, soprattutto per l'uso terapeutico, tener ben distinti gli agenti che dopo parecchie ore di trattamento riducono di poco o nulla il numero di batteri vivi, da quelli che invece provocano l'abbassamento del numero di batteri in misura massiccia



Selettività

Idealmente, una sostanza ad azione antimicrobica dovrebbe avere effetto massimo sulla cellula batterica e scarso o nessun effetto sulle cellule umane.

Alcune attività metaboliche della cellula batterica differiscono significativamente da quelle delle cellule umane.

Le molecole ad attività antibiotica o chemioterapica sfruttano queste differenze.

ANTISETTICI – DISINFETTANTI - CHEMIOTERAPICI

Gli antisettici comprendono i farmaci antiinfettivi che si utilizzano per uso esterno su tessuti animali e dell'uomo, caratterizzati in genere da ampio spettro ma aspecifico

I disinfettanti comprendono farmaci germicidi utilizzati per la disinfezione di superfici o oggetti (es. ferri chirurgici)

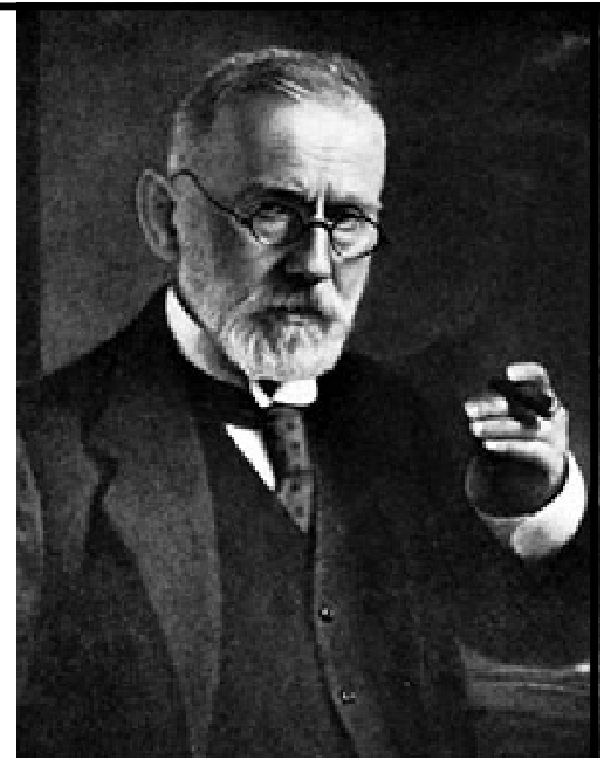
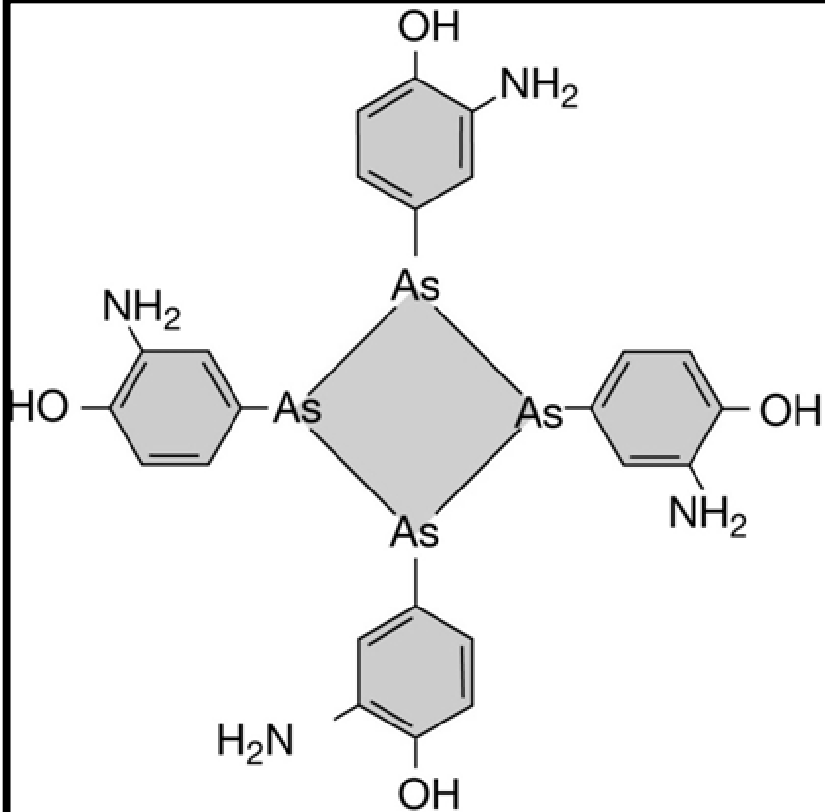
I chemioterapici comprendono i farmaci antiinfettivi per via interna, sia ad azione sistemica che locale

La loro caratteristica primaria è costituita dall'elevata specificità di azione nei confronti dell'agente infettante

Oggi non ha più molto valore la distinzione fra chemioterapici (composti chimici attivi contro germi patogeni) ed antibiotici di origine naturale

Mentre nel termine chemioterapici sono compresi gli antibiotici, con antibiotici si definiscono solo quelli di origine naturale o semisintetica

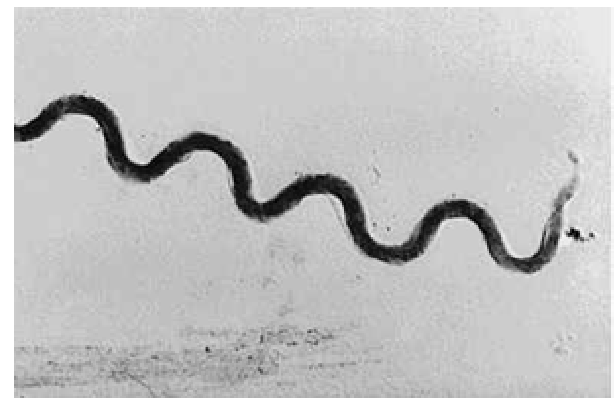
Anche gli antitumorali vengono definiti chemioterapici in realtà questa definizione può risultare impropria in quanto il tumore non è una malattia di natura batterica



Paul Ehrlich

Salvarsan arsenobenzolo (606)

Treponema pallidum



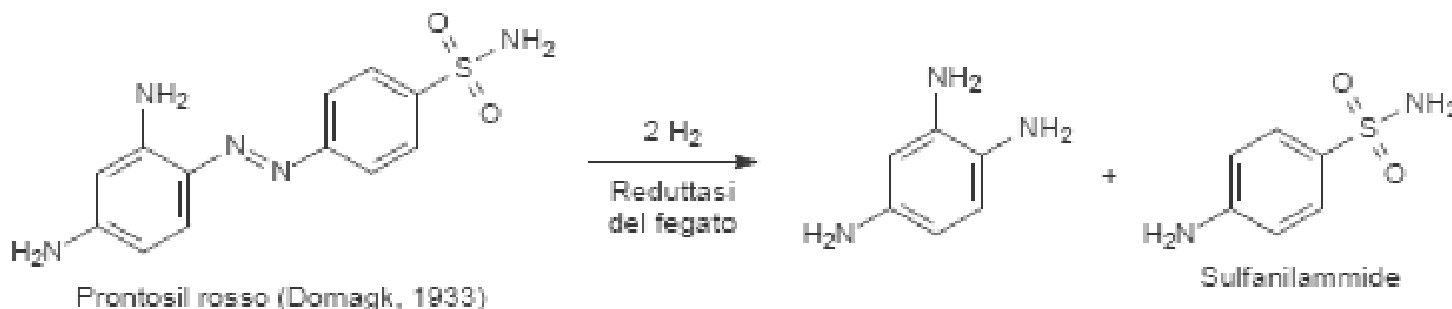


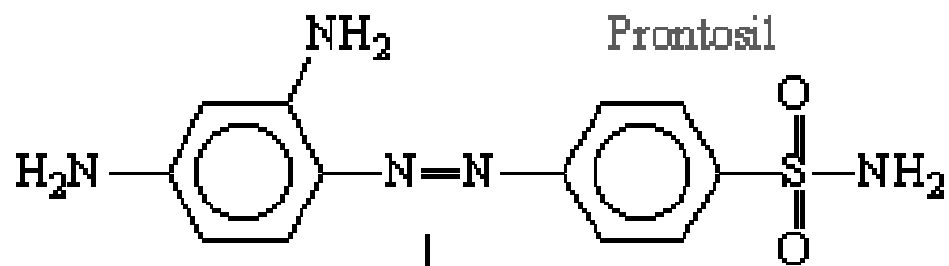
Gerhard Domagk
1895 - 1964

Nel 1939 Domagk ottenne il premio Nobel per la Medicina e la fisiologia, ma il governo nazista gli proibì di accettarlo; lo ricevette nel 1947.

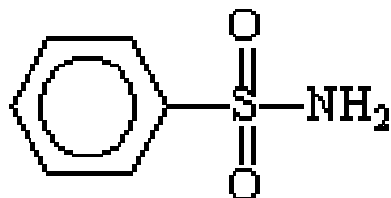
La Chemioterapia e il primo sulfamidico

- Decise di usare un colorante per curare sua figlia, gravemente malata a causa di un'infezione streptococcica contratta con una semplice puntura di spillo
- Aveva sperimentato il Prontosil rosso nei laboratori della IG Farben e benché non avesse manifestato alcuna attività contro batteri allevati in colture da laboratorio, inibì la crescita di streptococchi in topi da laboratorio
- Somministrò alla figlia una dose orale del colorante.

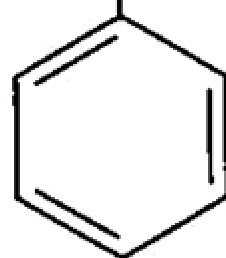
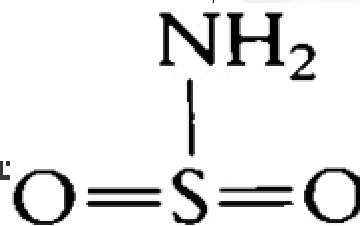




in vivo

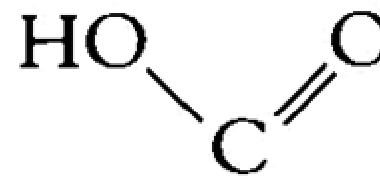


Sulfa:



NH₂

Sulfanilamide



NH₂

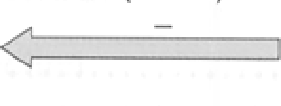
PABA



Sulfamidici (1935) e Trimetoprim (1962)

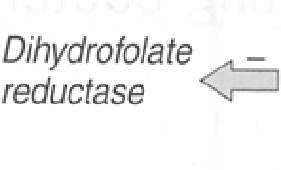
The folic acid pathway:

p-AMINO BENZOIC ACID (PABA)



Sulfonamides
(PABA analogues)

DIHYDROFOLIC ACID



Trimethoprim
(reductase inhibitors)
Antimalarial drugs
(proguanil,
pyrimethamine)



TETRAHYDROFOLIC ACID



Donates methyl group

Purines
Pyrimidines



DNA synthesis

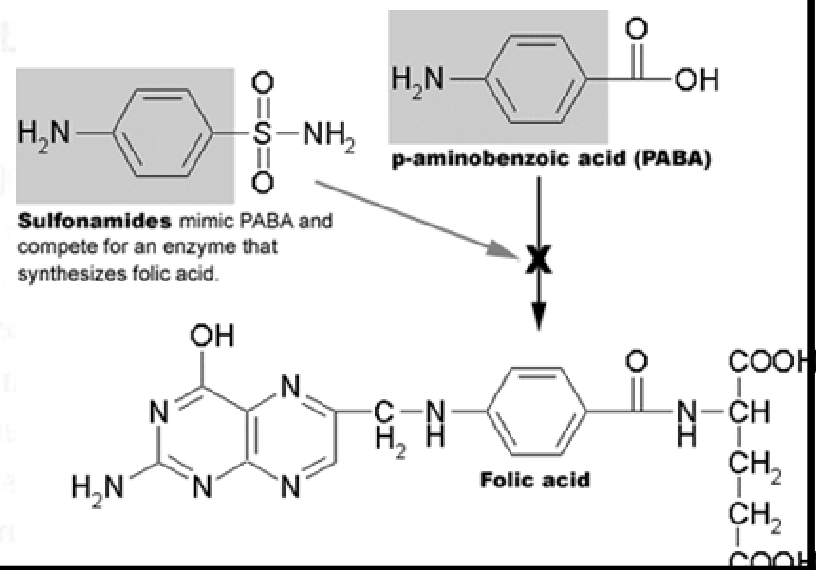


Fig. 51.4

Mechanism of action of the sulfonamides, trimethoprim and antimalarial drugs in the folic acid pathway.

Thanks to PENICILLIN
...He Will Come Home!

**FROM ORDINARY MOLD—
the Greatest Healing Agent of this War!**

For the greatly distressed soldier who lies in a hospital bed, the greatest blessing of World War II may well be the discovery and development of a new medicine named penicillin. It is a miracle that has brought to the world a new way of fighting disease. It is the most powerful weapon ever developed against one of the deadliest bacteria known to man. The new discovery has made it possible to cure a number of bacterial infections, to keep the patient comfortable, and to save the patient's life. It is the greatest discovery of the century.

While the thousands of letters that are sent to the parents of those who are in a hospital bed, the greatest blessing of World War II may well be the discovery and development of a new medicine named penicillin. It is a miracle that has brought to the world a new way of fighting disease. It is the most powerful weapon ever developed against one of the deadliest bacteria known to man. The new discovery has made it possible to cure a number of bacterial infections, to keep the patient comfortable, and to save the patient's life. It is the greatest discovery of the century.

Penicillin is a powerful medicine that has made it possible to cure a number of bacterial infections, to keep the patient comfortable, and to save the patient's life. It is the greatest discovery of the century.

Produced by PENICILLIN

THRASH THE AXES
BUY BONDS

**PENICILLIN
CURES
GONORRHEA**
THE GREAT CRUPELL—STERILIZER
IN 4 HOURS
SEE YOUR DOCTOR TODAY
HE NOW HAS PENICILLIN
FOR YOUR TREATMENT

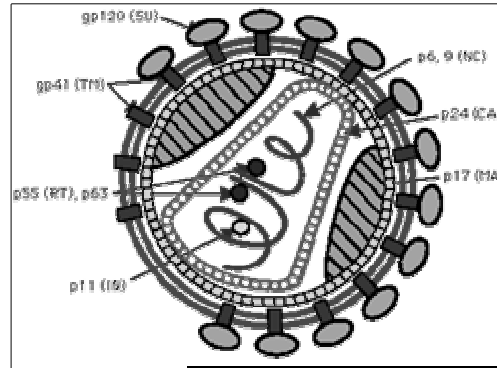
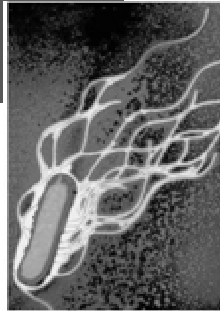
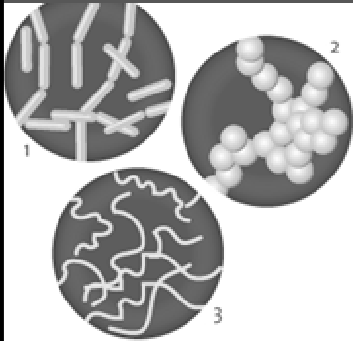
THE DRUG IS FURNISHED FREE THROUGH APPLICATOR
BY YOUR STATE AND YOUR CHAMBER OF HEALTH

A poster from
World War Two

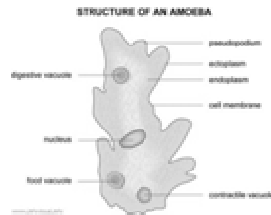
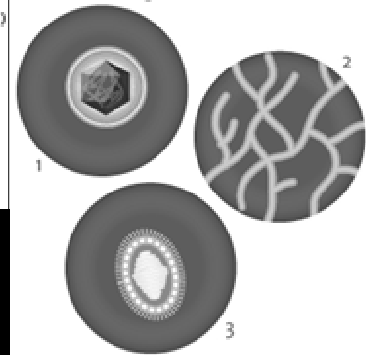
Tutti i farmaci antibatterici agiscono inibendo una determinata via metabolica, per cui sono attivi solo nei confronti di batteri attivamente metabolizzanti

BERSAGLI DELLA CHEMIOTERAPIA

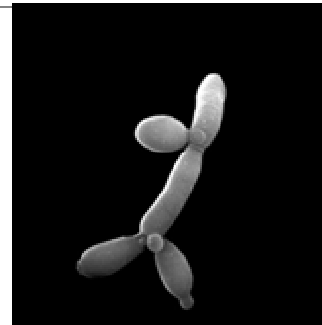
Batteri



Virus e funghi

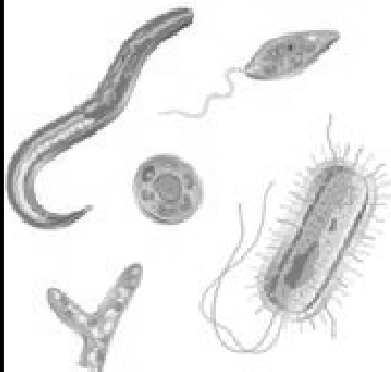


Protozoi

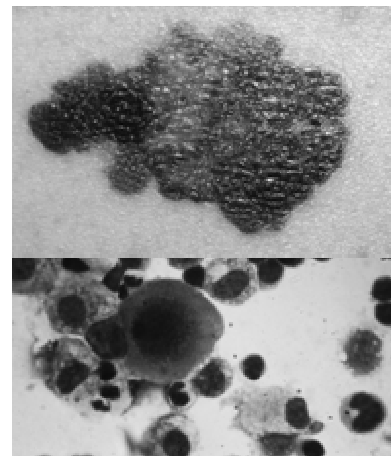


Cellule tumorali

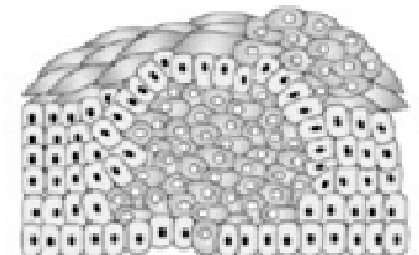
Parassiti



Elminti



a Primary tumour



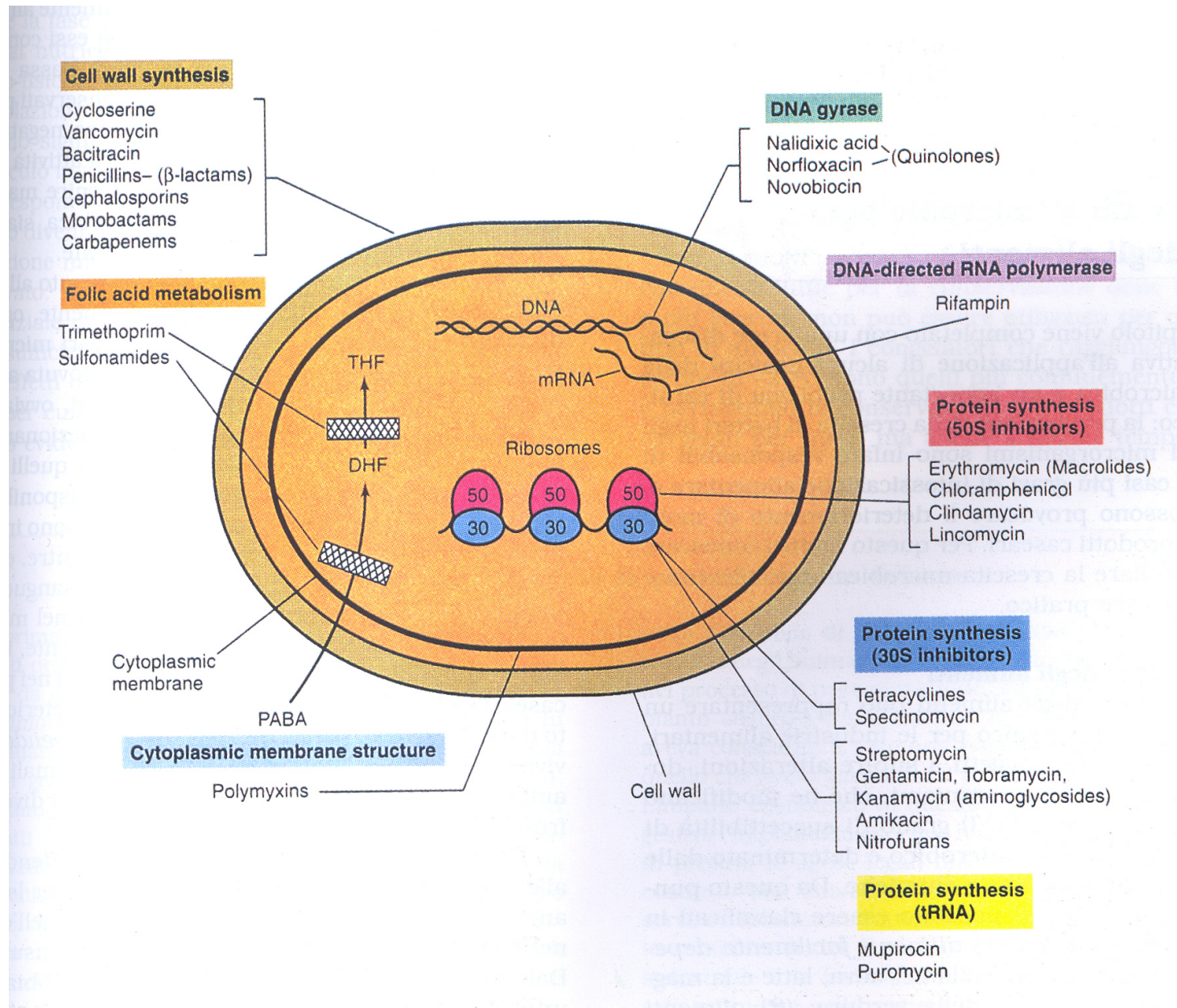
BASI DELLA SELETTIVITÀ D'AZIONE DEI CHEMIOTERAPICI

Bersagli esclusivi: presenti unicamente nell'organismo patogeno, (o nella cellula patologica)

Bersagli selettivi: presenti sia nell'ospite sia nell'organismo patogeno, ma con caratteristiche farmacologiche differenti

Bersagli comuni: presenti sia nell'ospite sia nell'organismo patogeno, ma essenziali solo per quest'ultimo

Bersagli degli antibiotici



Velocità d'azione Chemioterapici/Antibiotici

I farmaci battericidi sono ulteriormente divisi in base alla velocità d'azione:

farmaci rapidamente battericidi (o dose-dipendenti):

AMINOGLICOSIDI e FLUOROCHINOLONICI

farmaci battericidi lenti (o tempo-dipendenti):

BETALATTAMICI

Classificazione

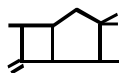
- inibizione della sintesi della parete cellulare
- alterazione delle membrane cellulari
- inibizione della sintesi proteica
- inibizione della sintesi degli acidi nucleici
- attività anti-metabolica o antagonismo competitivo

I capostipiti

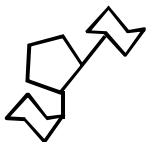
1935 PRONTOSIL ROSSO
(Domagk)



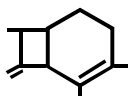
1941 PENICILLINA G
(1929) (Fleming, Chain, Florey)



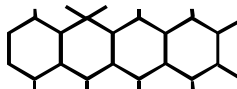
1944 STREPTOMICINA
(Waksman, Shatz, Bugle)



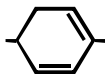
1945 CEFALOSPORINE P,N,C
(Brotzu)



1947 CLORTETRACICLINA
(Duggar)



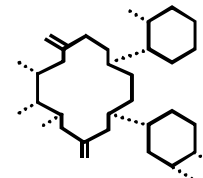
1947 CLORAMFENICOLO
(Burkholder)



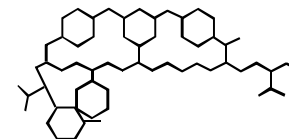
1952 ISONIAZIDE
(Fox)



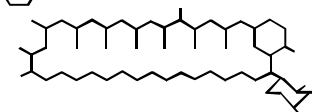
1952 ERITROMICINA
(Mc Guire)



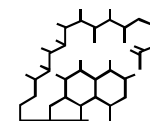
1955 VANCOMICINA
(Mc Cormick)



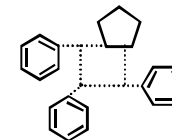
1955 AMFOTERICINE A,B
(Gold)



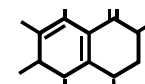
1959 RIFAMICINE A,B,C,D,E
(Sensi)



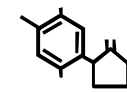
1959 STAFILOMICINA
(Vanderhaege)



1962 AC. NALIDIXICO
(Leshner)



1987 DuP 721



Cell Wall Synthesis

Beta Lactams

Penicillins
Cephalosporins
Carbapenems
Monobactams

Vancomycin

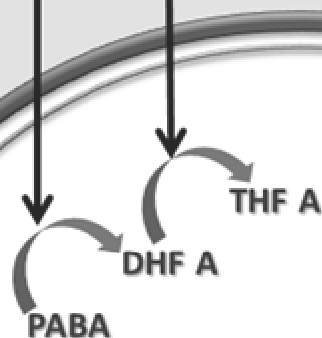
Bacitracin

Cell Membrane

Polymyxins

Folate synthesis

Sulfonamides
Trimethoprim



Nucleic Acid Synthesis

DNA Gyrase

Quinolones

RNA Polymerase

Rifampin

50S

30S

50S subunit

Macrolides
Clindamycin
Linezolid
Chloramphenicol
Streptogramins

30S subunit

Tetracyclines
Aminoglycosides

Protein Synthesis

Studio dell'efficacia degli antibiotici

Uno dei test più importanti che viene comunemente eseguito nel laboratorio di microbiologia clinica è la determinazione dell'efficacia antimicrobica di un farmaco nei confronti di specifici patogeni. Nella pratica clinica questo tipo di test, essenziale per una corretta terapia, permette di vedere quali siano i farmaci più efficaci nei confronti di un certo microrganismo patogeno e fornisce, inoltre, una stima della dose terapeutica più opportuna per la cura della malattia infettiva.

MIC e MBC

Il metodo più corretto per determinare l'efficacia di un antibiotico nei confronti di un microrganismo consiste nello stabilire, per ogni farmaco antibatterico, la concentrazione minima inibente (MIC) e la concentrazione minima battericida (MBC).

MIC (Minimal Inhibitory Concentration): la concentrazione minima di antibiotico in grado di inibire la crescita batterica.

MBC (Minimal Bactericidal Concentration): la più bassa concentrazione di antibiotico in grado di distruggere i batteri.

Antibiogramma

Test per la determinazione della sensibilità batterica ai farmaci antibatterici

Le varie tecniche per eseguire questo tipo di test sono sostanzialmente riconducibili a due metodi principali:

- Metodo dei dischetti di diffusione
- Test di diluizione in agar o brodo

INIBITORI DELLA SINTESI DELLA PARETE CELLULARE

INIBITORI DELLA β -LATTAMASI

ANTIBIOTICI β -LATTAMICI

ALTRI ANTIBIOTICI

- Acido clavulanico*
- Sulbactam*
- Tazobactam*

- Vancomicina*
- Bacitracina*

PENICILLINE

CEFALOSPORINE

CARBAPENEMI

MONOBATTAMI

- Imipenem/cilastatina**

- Aztreonam*

- Penicillina G*

- Penicillina V*

- Meticillina*

- Nafcillina*

- Oxacillina*

- Cloxacillina*

- Dicloxacillina*

- Ampicillina*

- Amoxicillina*

- Carbencillina*

- Ticarcillina*

- Piperacillina*

- Mezlocillina*

- Azlocillina*

I GENERAZIONE

- Cefazolina*

- Cefadroxil*

- Cefalexina*

- Cefalotina*

- Cefapirina*

- Cefradina*

II GENERAZIONE

- Cefaclor*

- Cefamandolo*

- Cefonicid*

- Cefmetazolo*

- Cefotetan*

- Cefoxitina*

- Cefuroxima*

III GENERAZIONE

- Cefdinir*

- Cefixima*

- Cefoperazone*

- Cefotaxima*

- Ceftazidima*

- Ceftibuten*

- Ceftizoxima*

- Ceftriaxone*

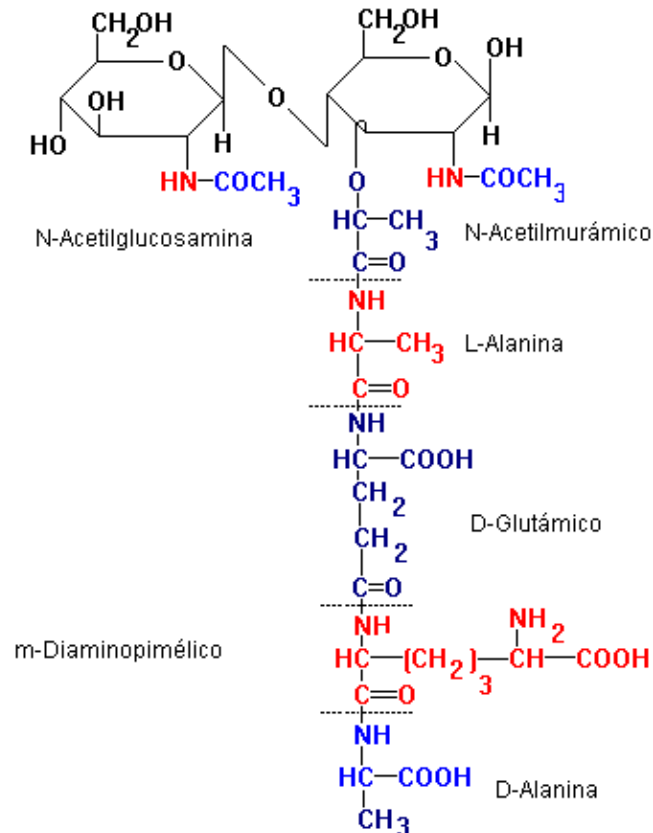
- Moxalactam*

IV GENERAZIONE

- Cefepima*

Antibiotici che agiscono sulla sintesi della parete cellulare

Poiché il peptidoglicano della parete cellulare batterica non è presente nelle cellule umane, esso rappresenta un bersaglio ideale per l'antibiotico terapia



Velocità d'azione Chemioterapici/Antibiotici

I farmaci battericidi sono ulteriormente divisi in base alla velocità d'azione:

farmaci rapidamente battericidi (o dose-dipendenti):

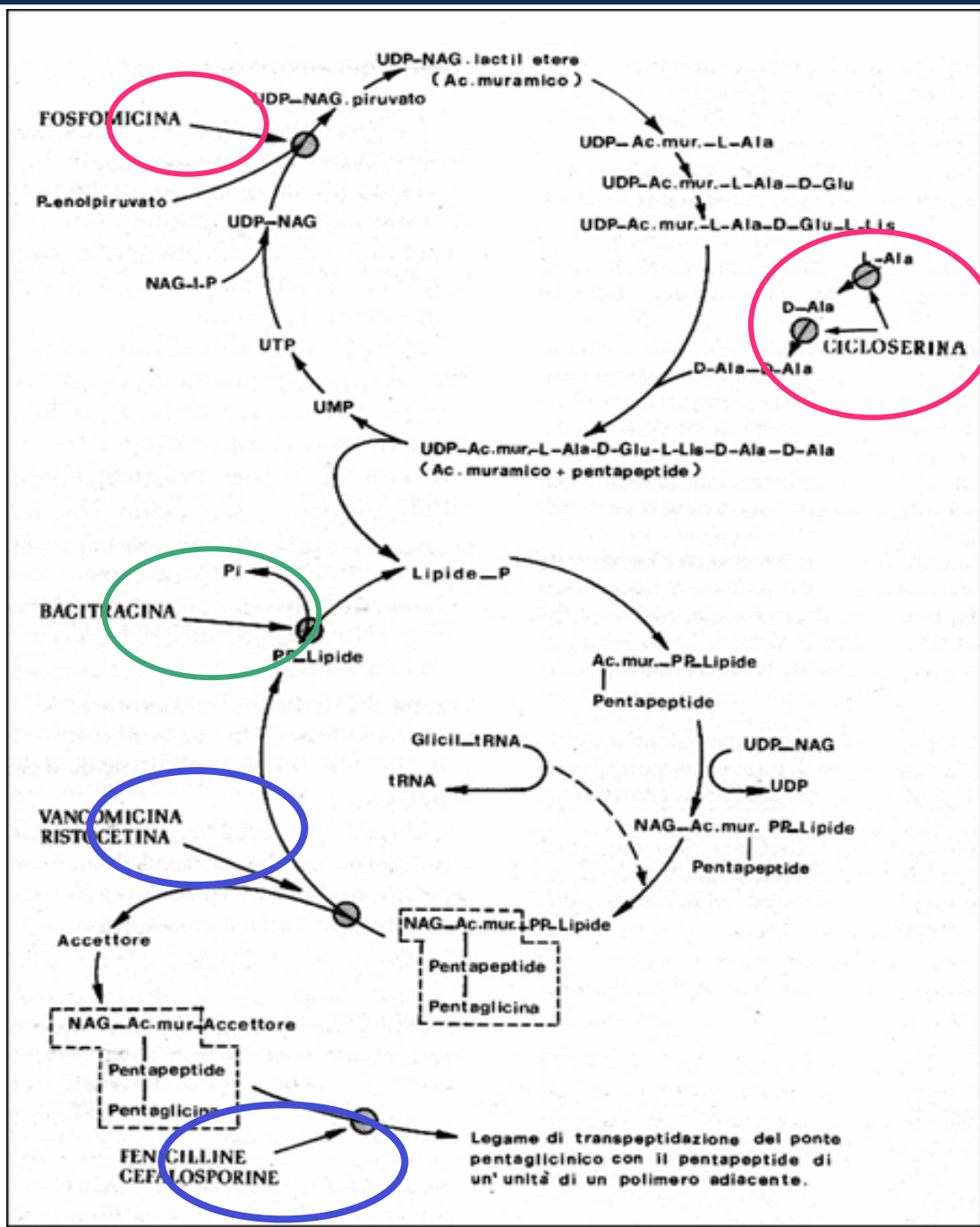
AMINOGLICOSIDI e FLUOROCHINOLONICI

farmaci battericidi lenti (o tempo-dipendenti):

BETALATTAMICI

La sintesi del peptidoglicano può essere suddivisa in 3 tappe

1. Sintesi dei precursori nel citoplasma
2. Trasporto dei precursori attraverso la membrana citoplasmatica
3. Inserimento dei precursori nella parete cellulare



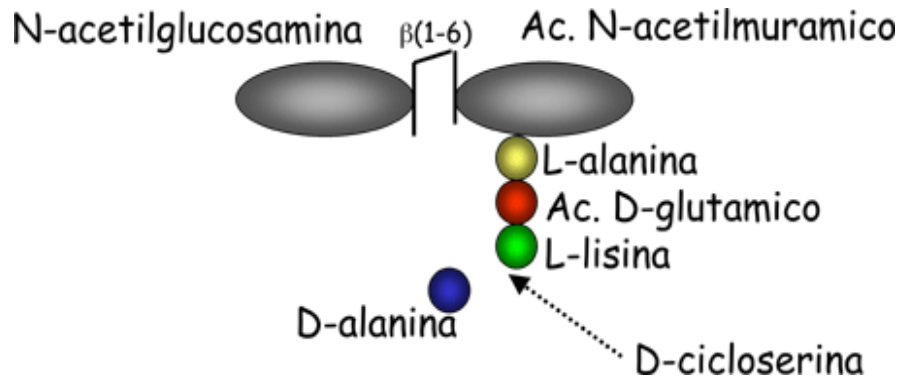
**Rosso: inibitori
prima tappa**

**Verde: inibitori
seconda tappa**

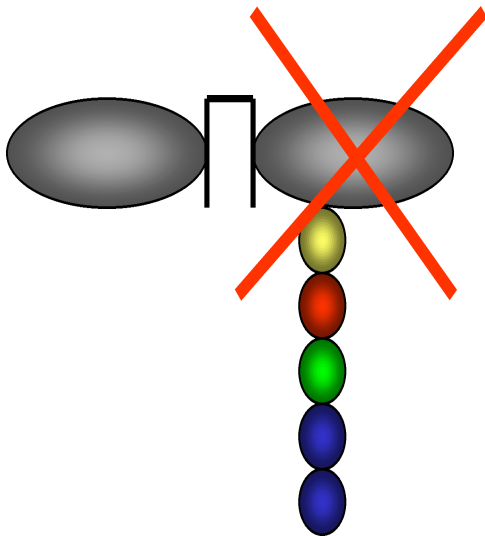
**Blu: inibitori
terza tappa**

Antibiotici attivi sulla prima tappa del metabolismo del peptidoglicano

La prima tappa avviene nel citoplasma, dove vengono sintetizzate le unità fondamentali della struttura portante del peptidoglicano NAG e NAM



La **D-cicloserina** è un analogo strutturale della D-alanina. Essa inibisce in maniera competitiva due enzimi coinvolti nella formazione del dipeptide D-alanil-D-alanina: la racemasi che converte la L-alanina nel suo stereoisomero D, e la sintetasi che catalizza la formazione del legame peptidico tra le due molecole D-alanina



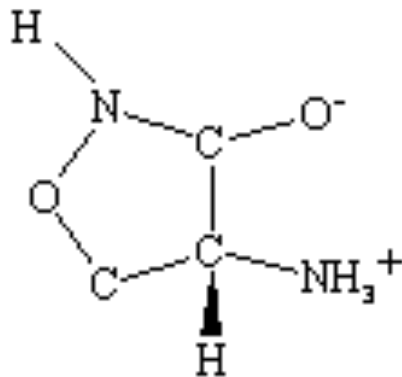
La **fosfomicina** è un analogo strutturale del fosfo-enolpiruvato. Impedisce la sintesi dell'acido N-acetil-muramico, legandosi covalentemente al sito attivo dell'enzima piruvato-UDP-NAG trasferasi.

Cicloserina

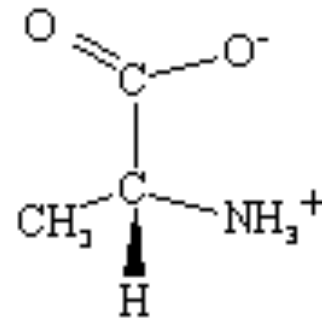
La cicloserina è una molecola ciclica.

La stabile struttura dell'anello favorisce il legame alla racemasi e alla sintetasi, preferenzialmente rispetto ai substrati naturali. Ciò risulta in una inibizione competitiva di questi enzimi.

La cicloserina è neurotossica e non viene usata clinicamente, eccetto per il trattamento delle infezioni da *Mycobacterium tuberculosis* resistenti agli altri farmaci.



D - Cycloserine



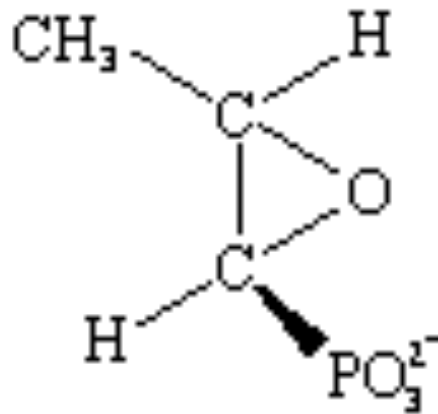
D - Alanine

Struttura chimica della cicloserina e dell' analogo D-alanina

Fosfomicina

La reazione di condensazione tra UDP-N-acetil glucosamina e fosfoenolpiruvato negli stadi iniziali della sintesi del peptidoglicano rappresenta il target d'azione della fosfomicina.

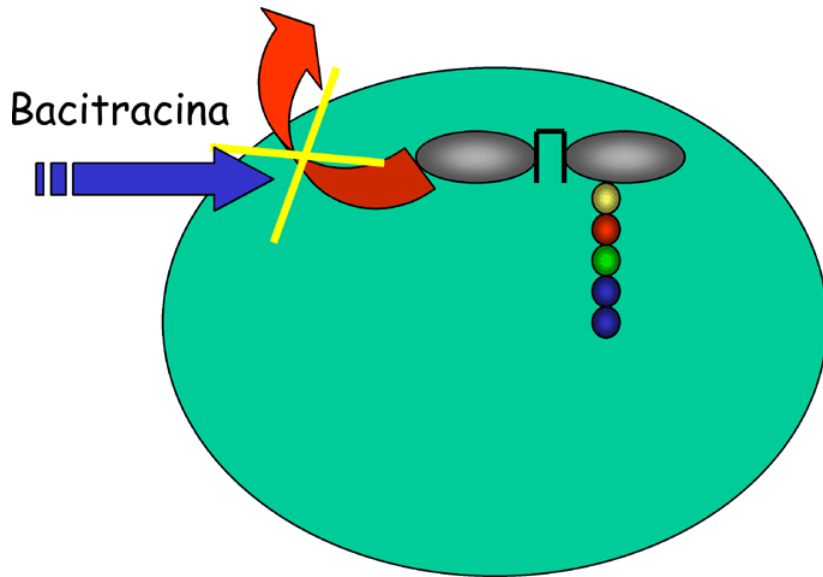
La rapida insorgenza di resistenza la rendono praticamente inutile in clinica.



Struttura chimica della fosfomicina

Antibiotici attivi sulla seconda tappa del metabolismo del peptidoglicano

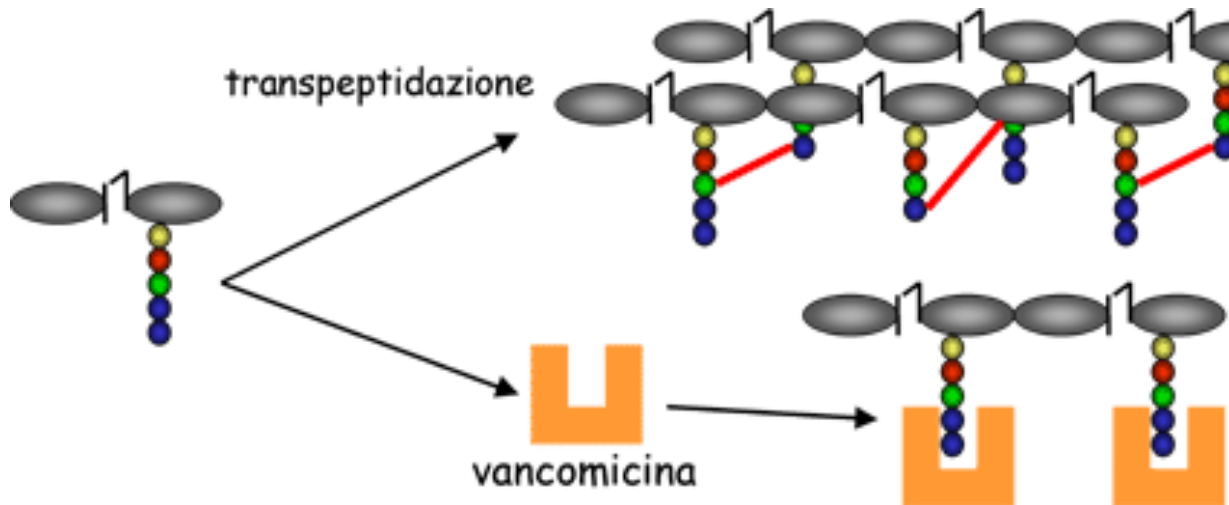
La seconda tappa della sintesi del peptidoglicano avviene sulla superficie interna della membrana citoplasmatica dove l' N-acetilmuramilpeptide viene legato da un trasportatore lipidico che trasloca la subunità completa all'esterno della membrana citoplasmatica



La **bacitracina** inibisce la defosforilazione del trasportatore lipidico legandosi al bactoprenolo difosfato e bloccando la rigenerazione del bactoprenolo monofosfato. E' un polipeptide ciclico tossico per l'uso clinico umano. Viene usato per trattamenti topici e come additivo alimentare per ruminanti al fine di ridurre la produzione di metanolo nel rumine.

Antibiotici attivi sulla terza tappa del metabolismo del peptidoglicano

La terza tappa avviene nel contesto del peptidoglicano e nello spazio periplasmico (*Gram-*), dove l'unità basale, liberata dal legame del trasportatore lipidico, si unisce all'estremità in accrescimento di una catena di peptidoglicano (transpeptidazione). Molti antibiotici agiscono su questa tappa.



La **vancomicina** e la **ristocetina** sono glicopeptidi che si legano all'estremità D-alanina-D-alanina del pentapeptide legato al bactoprenolo ed impediscono l'azione della transpeptidasi sequestrandone il substrato.

Antibiotici attivi sulla terza tappa del metabolismo del peptidoglicano: gli antibiotici β -lattamici

Tutte le operazioni terminali di polimerizzazione, transpeptidazione ed inserimento delle unità peptidoglicaniche nella parete cellulare sono catalizzate da una serie di enzimi che presentano la caratteristica assolutamente peculiare di legare covalentemente la penicillina ed altri antibiotici β -lattamici e sono noti, pertanto, come "proteine leganti la penicillina" o PBP (Penicillin-binding proteins).

Gli antibiotici β -lattamici sono analoghi strutturali del dipeptide D-alanina-D-alanina che devono la loro azione antibatterica proprio alla capacità di legarsi a questi enzimi inibendo la sintesi del peptidoglicano.

II Nobel



Winner in 1945 of the Nobel Prize in Physiology or Medicine with Howard W. Florey and Ernst B. Chain "for the discovery of penicillin and its curative effect in various infectious diseases".



Il caso Tiberio

Nel 1895 Vincenzo Tiberio, nato da buona famiglia molisana di Sepino 1 maggio 1869 e laureatosi a Napoli in medicina a soli 22 anni, prestava servizio come medico di seconda Classe del Corpo Sanitario Militare marittimo di Napoli, pubblicò i risultati di una serie di ricerche condotte del suo laboratorio: poche pagine corredate di schemi e tabelle. Aveva messo in evidenza il potere battericida delle muffe del genere *Penicillium* su vari batteri (stafilococchi, streptococchi, bacilli del tifo, vibrione del colera ecc.).

Osservazione clinica

Introdusse il concetto di "antibiosi" e concluse che "le proprietà di queste muffe sono di forte ostacolo per la vita e la propagazione dei batteri patogeni" e confermando le sue affermazioni anche con esperimenti su animali.

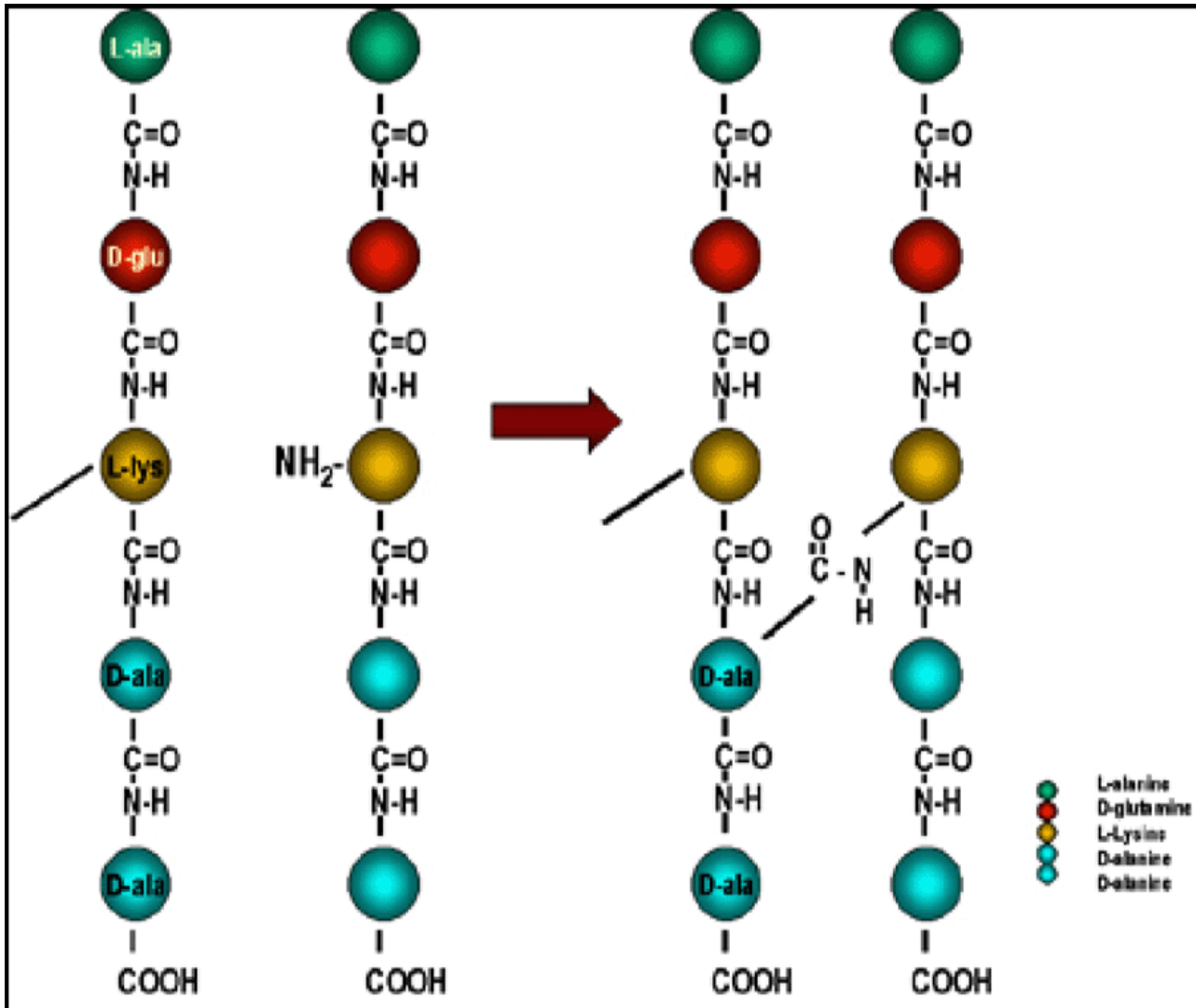
Aveva notato che gli abitanti della casa dove era ospite dei suoi parenti, erano colti da infezioni intestinali ogni volta che il pozzo, che dava acqua per i fabbisogni quotidiani, era ripulito dalle muffe. Tutto documentato in un libretto conservato nella biblioteca dell'Università di Napoli dal titolo

“Sugli estratti di alcune muffe”

Proteine batteriche leganti la penicillina (PBP) in *E. coli*

Funzione enzimatica	Funzione fisiologica	Risultato della inibizione
Transpeptidasi di parete	Integrità strutturale	Lisi
Endopeptidasi	Mantenimento forma	Forme ovali
Transpeptidasi dei setti	Divisione cellulare	Filamenti

Le β -lattamine: inibiscono le penicillin binding proteins coinvolte nella transpeptidazione.



Antibiotici β -lattamici: meccanismo dell'azione battericida

L'evento finale dell'azione degli antibiotici β -lattamici è la lisi della cellula batterica. La lisi cellulare non è solo la conseguenza dell'arresto della sintesi del peptidoglicano, ma anche il risultato dell'attivazione di enzimi in grado di depolimerizzare il peptidoglicano stesso (mureina-idrolasi). Anche se il ruolo fisiologico di questi enzimi non è ancora stato chiarito, essi potrebbero svolgere un'attività nei processi correlati alla divisione cellulare; inoltre non è nota la relazione esistente tra inibizione dell'attività delle PBP e attivazione delle autolisine. Alcuni dati suggeriscono che l'esposizione dei batteri agli antibiotici β -lattamici comporti la perdita di un inibitore delle autolisine.

Gli antibiotici β -lattamici

Gli antibiotici β -lattamici sono accomunati dalla presenza di un anello tetratomico azetidico β -lattamico.

A differente struttura molecolare corrisponde un diverso antibiotico β -lattamico:

Penicilline

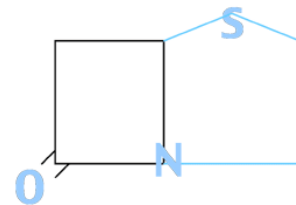
Cefalosporine

Carbapenemici

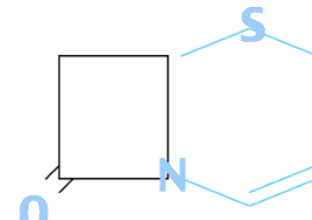
Moxalactam

Clavulanici

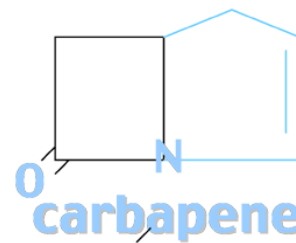
Monobattamici



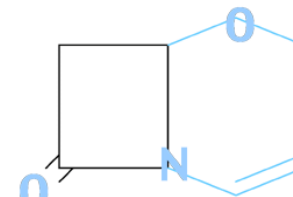
penam



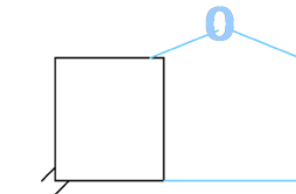
cephem



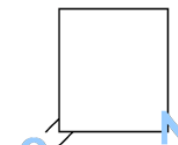
carbapenem



oxacephem



clavam



monobactam

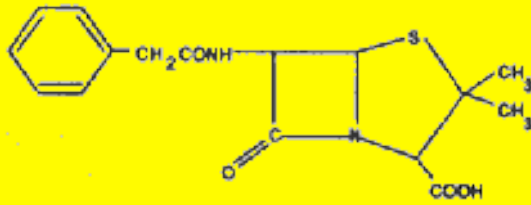
β -lattamasi

L'anello β -lattamico è il punto debole degli antibiotici β -lattamici e il legame CO-N è spezzato da alcuni enzimi (β -lattamasi) con conseguente produzione di acido penicilloico inattivo. I diversi microrganismi elaborano distinte β -lattamasi, anche se la maggior parte dei batteri produce una sola forma dell'enzima. La specificità di substrato di alcuni di questi enzimi è relativamente ristretta, per questo motivo alcuni di questi enzimi sono spesso definiti penicillinasi o cefalosporinasi; altri enzimi ad ampio spettro d'azione sono meno discriminanti e possono idrolizzare differenti antibiotici β -lattamici.

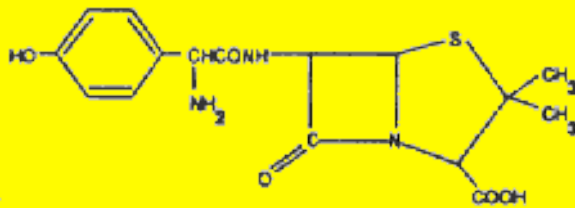
Alcune molecole sono in grado di legarsi alle β -lattamasi inattivandole e prevenendo, così la distruzione degli antibiotici β -lattamici. L'acido clavulanico ed il sulbactam hanno una debole attività antimicrobica intrinseca, ma sono inibitori suicidi (formano un legame irreversibile) delle β -lattamasi.

Antibiotici β -lattamici

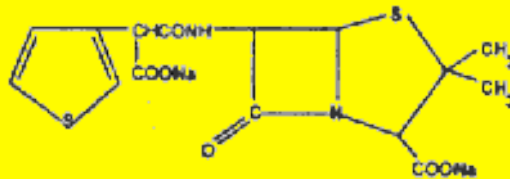
PENICILLINS



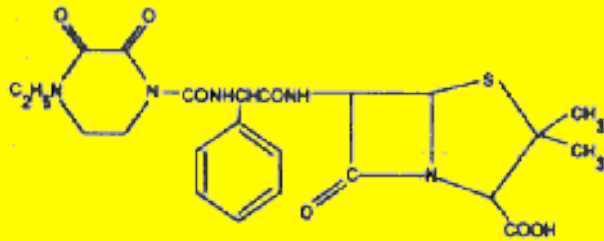
Penicillin G



Amoxicillin

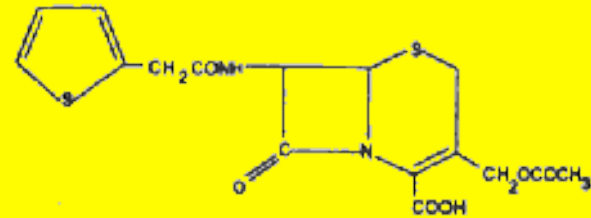


Ticarcillin

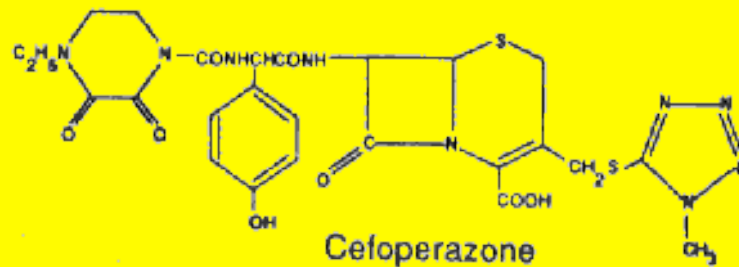


Piperacillin

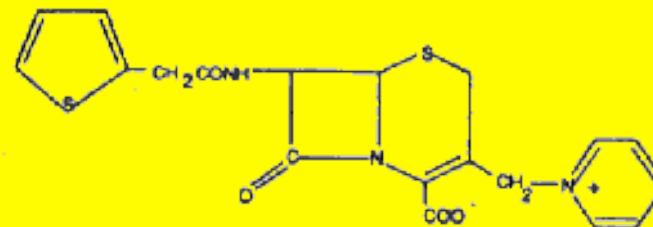
CEPHALOSPORINS



Cephalothin

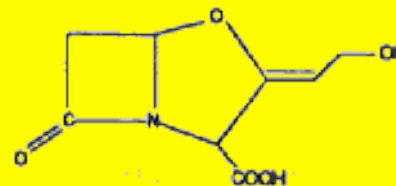


Cefoperazone

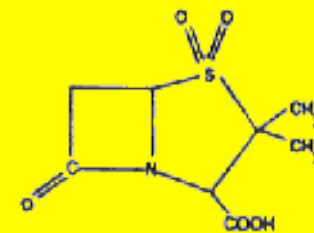


Cephaloridine

INHIBITORS



Clavulanic acid



Sulbactam

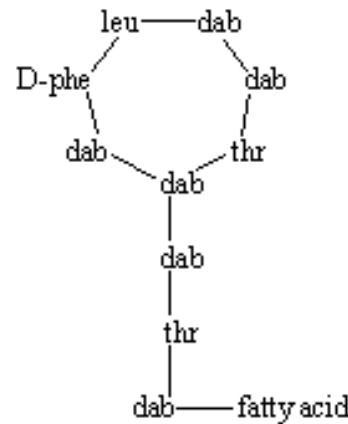
Antibiotici che agiscono sulla membrana citoplasmatica: le polimixine

Le polimixine sono un gruppo di antibiotici attivi solo nei confronti dei batteri Gram-negativi alla cui membrana esterna si legano specificamente distruggendone le proprietà osmotiche e provocando la fuoriuscita di composti intracellulari. Il loro meccanismo d'azione è abbastanza peculiare in quanto sono antibiotici che agiscono in maniera analoga ai disinfettanti, provocando, cioè, l'alterazione di strutture cellulari piuttosto che inibendo processi biosintetici. Esse, pertanto, sono attive anche nei confronti di batteri non metabolizzanti.

In conseguenza del loro meccanismo d'azione le polimixine sono piuttosto tossiche anche per le cellule eucariotiche e il loro impiego è limitato ai trattamenti topici.

Struttura chimica di una polimixina

dab = L-diaminobutyric acid



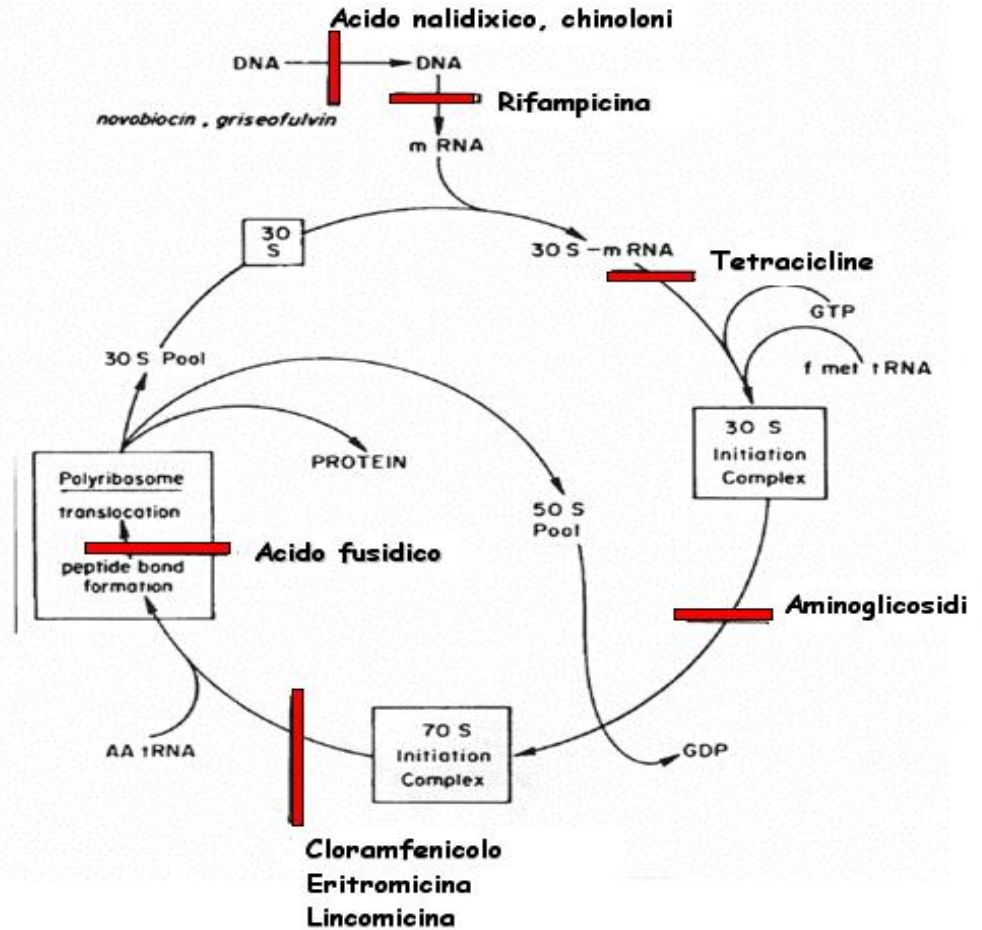
Le **polimixine** sono molecole costituite da un peptide ciclico, legato a un polipeptide lineare che termina con una molecola di acido grasso. La presenza nella molecola di una porzione idrofila e una idrofoba consente a questi antibiotici di inserirsi tra lo strato proteico e quello lipidico alterando la permeabilità della membrana.

Le polimixine sono detergenti cationici che agiscono rimpiazzando competitivamente gli ioni Mg^{2+} e Ca^{2+} dei gruppi fosfato carichi negativamente delle membrane lipidiche. Il risultato è la distruzione delle membrane.

Antibiotici attivi sulla sintesi proteica

Antibiotici attivi sulla sintesi proteica

Un gruppo assai numeroso di antibiotici deve la propria azione antibatterica all'interferenza con la sintesi proteica intervenendo con diversi meccanismi di cui i principali sono rappresentati dalla interazione con l'una o l'altra delle subunità ribosomiali. Poiché i ribosomi batterici sono significativamente diversi dai ribosomi delle cellule eucariotiche, tutti gli antibiotici che interagiscono con le subunità ribosomiali sono abbastanza selettivi per poter essere impiegati nella terapia antibatterica.

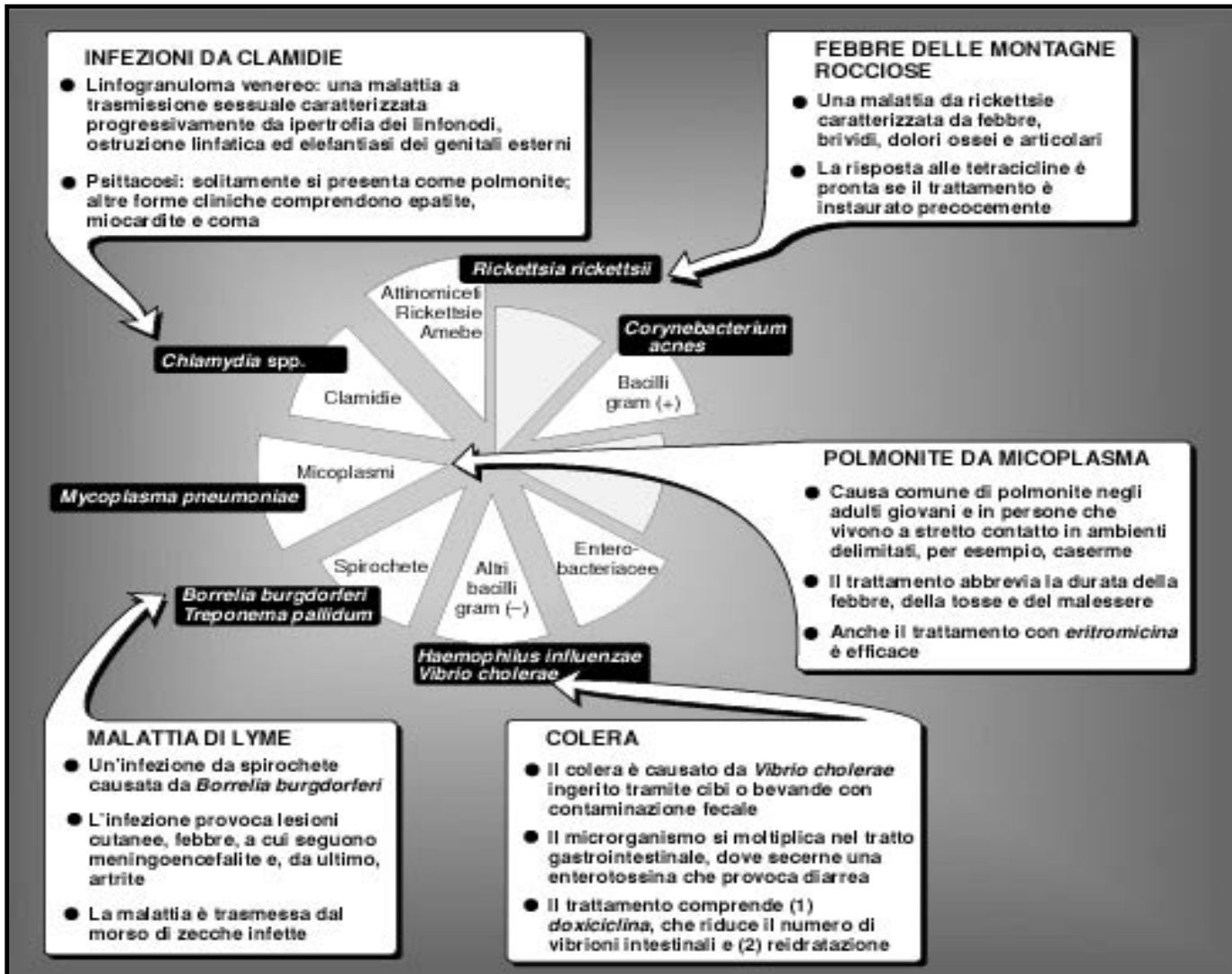


Tetracicline

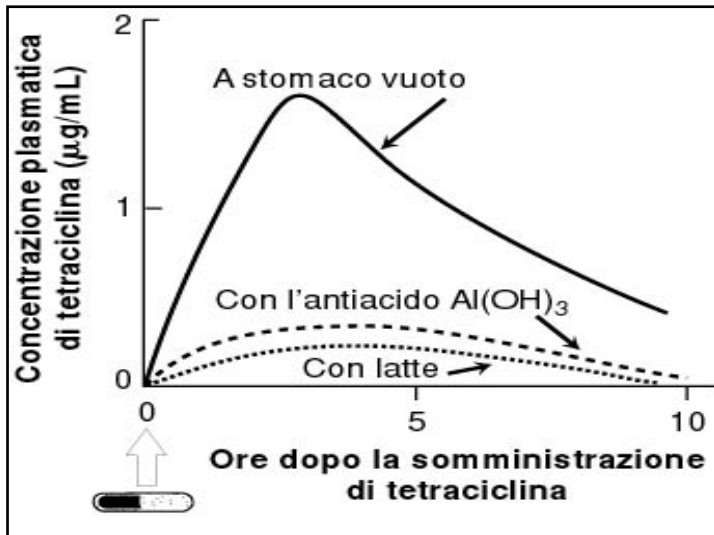
Le tetracicline sono un gruppo di antibiotici prodotti da Streptomiceti e caratterizzati da una struttura molecolare tetraciclica. La loro azione antibatterica è dovuta ad un blocco della sintesi proteica in una fase molto iniziale: esse si legano alla subunità ribosomiale 30S subito dopo il legame dell'mRNA, impedendovi l'attacco dell'aminoacil-tRNA a livello del codone di inizio e bloccando la formazione del polisoma.

Le tetracicline sono dotate di azione batteriostatica nei confronti di batteri sia Gram-positivi, sia Gram-negativi (la dizione "antibiotici ad ampio spettro" è stata usata per la prima volta nei loro riguardi), largamente utilizzati in campo medico ed in alcuni Paesi sono anche impiegati come integratori alimentari negli allevamenti animali. A causa dell'ampio uso non medico degli antibiotici si è sviluppata una diffusa resistenza a questi farmaci, tanto che questo tipo di applicazione viene oggi vivamente scoraggiato.

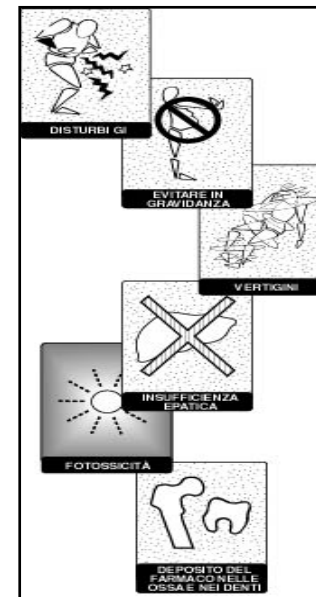
Tetracicline



Effetti del pH gastrico



Effetti indesiderati delle tetracicline



Aminoglicosidi

Gli aminoglicosidi (streptomina, gentamicina, etc.) consistono di due o più amminozuccheri uniti da un legame glicosidico a un nucleo esoso che generalmente è in posizione centrale.

Sono antibiotici attivi nei confronti di batteri sia Gram-positivi che Gram-negativi.

Mentre la maggior parte degli inibitori della sintesi proteica microbica è batteriostatica, gli aminoglicosidi sono battericidi.

Questa classe di antibiotici è oggi poco utilizzata, sia perché causa di numerosi effetti collaterali che per la frequente comparsa di resistenza batterica.

Gli aminoglicosidi agiscono legandosi irreversibilmente alla subunità ribosomiale 30 S e bloccando, di conseguenza, la sintesi proteica.

Questi antibiotici determinano anche un'alterata lettura dell'mRNA portando all'incorporazione di amminozuccheri errati e causando, quindi, la produzione di proteine anomale o non funzionali.

Per questa sua azione la streptomina è in grado di sopprimere alcune mutazioni che di per sé sarebbero letali per il batterio, il quale può, pertanto, replicarsi solo in presenza di streptomina (streptomina-dipendenza).

Sembra esservi una stretta correlazione tra attività battericida e capacità di indurre un'errata lettura dell'mRNA.

Cloramfenicolo

Il cloramfenicolo inibisce la sintesi proteica legandosi alla subunità 50S in corrispondenza del sito peptidiltransferasico inibendo la formazione del legame peptidico.

Tuttavia sono sensibili all'azione del cloramfenicolo anche i ribosomi mitocondriali; ciò determina l'inibizione da parte dell'antibiotico di cellule eucariotiche in rapida crescita e con elevata attività mitocondriale, quali le cellule staminali del midollo osseo.

Macrolidi e Lincosamidi

I **macrolidi** (eritromicina, roxitromicina, claritromicina, spiramicina, etc.) inibiscono la sintesi proteica legandosi reversibilmente alla subunità ribosomale 50S.

Il loro spettro d'azione è poco più ampio di quello delle penicilline (includendo anche alcuni Gram-negativi) ed hanno azione batteriostatica.

L'eritromicina è generalmente usata in clinica nei pazienti allergici ai β -lattamici.

I **lincosamidi** sono antibiotici batteriostatici con un meccanismo e spettro d'azione simile a quello dei macrolidi, pur avendo una struttura chimica molto diversa.

Acido fusidico

L'acido fusidico è un antibiotico steroideo che esplica la sua azione di tipo batteriostatico interagendo con il fattore extraribosomiale G (EF-G) necessario per il processo di allungamento della catena polipeptidica.

In presenza di acido fusidico si ha la stabilizzazione del complesso EF-G/GTP/ribosoma, con conseguente impedimento della traslocazione in quanto il fattore di allungamento non è utilizzabile perché legato all'antibiotico e il ribosoma è incapace di muoversi lungo l'mRNA.

Aminoglicosidi

INFEZIONI DOVUTE A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

- *Pseudomonas aeruginosa* colpisce raramente soggetti sani, ma può causare infezioni in speciali circostanze:
 1. Quando è introdotta nei polmoni di soggetti debilitati attraverso dispositivi respiratori contaminati
 2. Quando l'infezione si presenta in soggetti immunocompromessi, *Pseudomonas* può causare un'artrite settica
 3. Quando soggetti ustionati sono sottoposti a trattamento antibiotico, *Pseudomonas* può causare infezioni per la sua resistenza a molti antibiotici
- Il trattamento comprende tobramicina, gentamicina o amikacina da sole o in combinazione con una penicillina antipseudomonas, come la piperacillina o la ticarcillina

INFEZIONI CRONICHE DELLE VIE URINARIE

- *Escherichia coli* è la causa più comune di infezioni delle vie urinarie
- *Morganella* o *Enterobacter* sono patogeni meno usuali delle vie urinarie
- Gli aminoglicosidi NON sono indicati per il trattamento delle infezioni non complicate delle infezioni del tratto urinario; queste infezioni rispondono a farmaci antimicrobici meno tossici, come il trimetoprim-sulfametossazolo (cotrimoxazolo)

Entero-
bacteriacee

Altri
bacilli
gram (-)

Pseudomonas aeruginosa
Vibrio cholerae
Yersinia pestis
Francisella tularensis

Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus (indole positivo)
Serratia marcescens

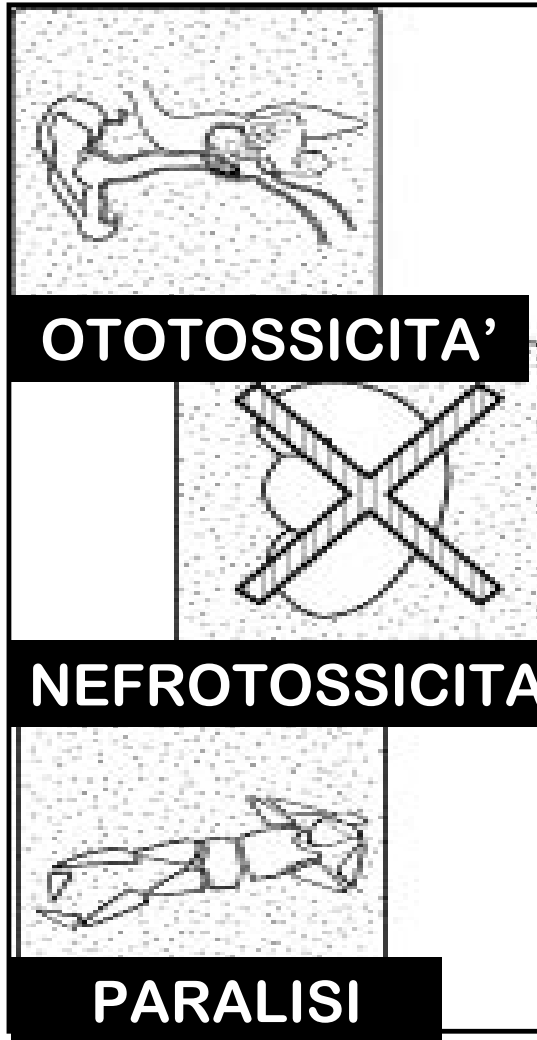
TULAREMIA

- La streptomicina è efficace nel trattamento di questa rara malattia linfode
- Comunemente la tularemia si contrae durante la stagione della caccia al coniglio da parte dei cacciatori che scuoiano animali infetti
- La tularemia polmonare si contrae per infezione attraverso la via respiratoria o per disseminazione batteriemica del polmone

POLMONITE

- Un aminoglicoside più ampicillina è il trattamento preferito nella polmonite causata da ceppi sensibili di *Escherichia coli*
- Un aminoglicoside più una cefalosporina, la mezlocillina o la piperacillina, è efficace contro i ceppi sensibili di *Klebsiella*

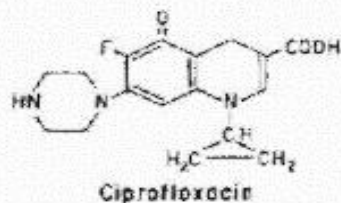
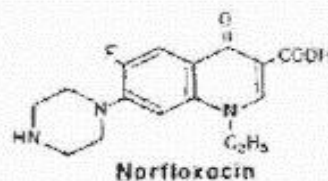
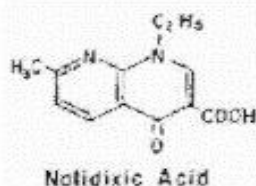
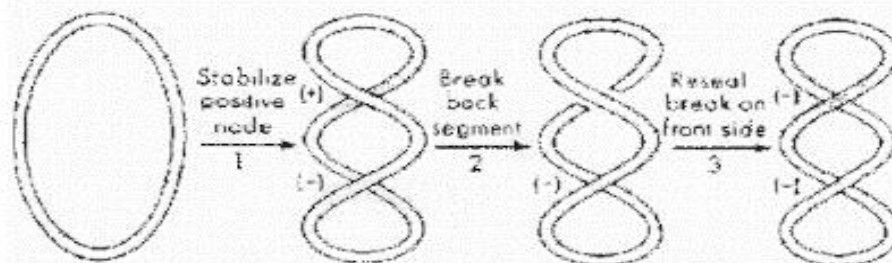
Effetti indesiderati degli aminoglicosidi



Antibiotici attivi sulla replicazione del DNA

Il gruppo più importante di antibiotici che agiscono bloccando la sintesi del DNA è quello dei chinoloni. I chinoloni agiscono bloccando la subunità A della DNA-girasi.

La DNA girasi è l'enzima responsabile della despiralizzazione del DNA necessaria per la sua replicazione e trascrizione.



Prima generazione:
Acido nalidixico

Nuovi chinoloni:
Ofloxacina
Norfloxacina
Pefloxacina
Ciprofloxacina

I chinoloni e la novobiocina

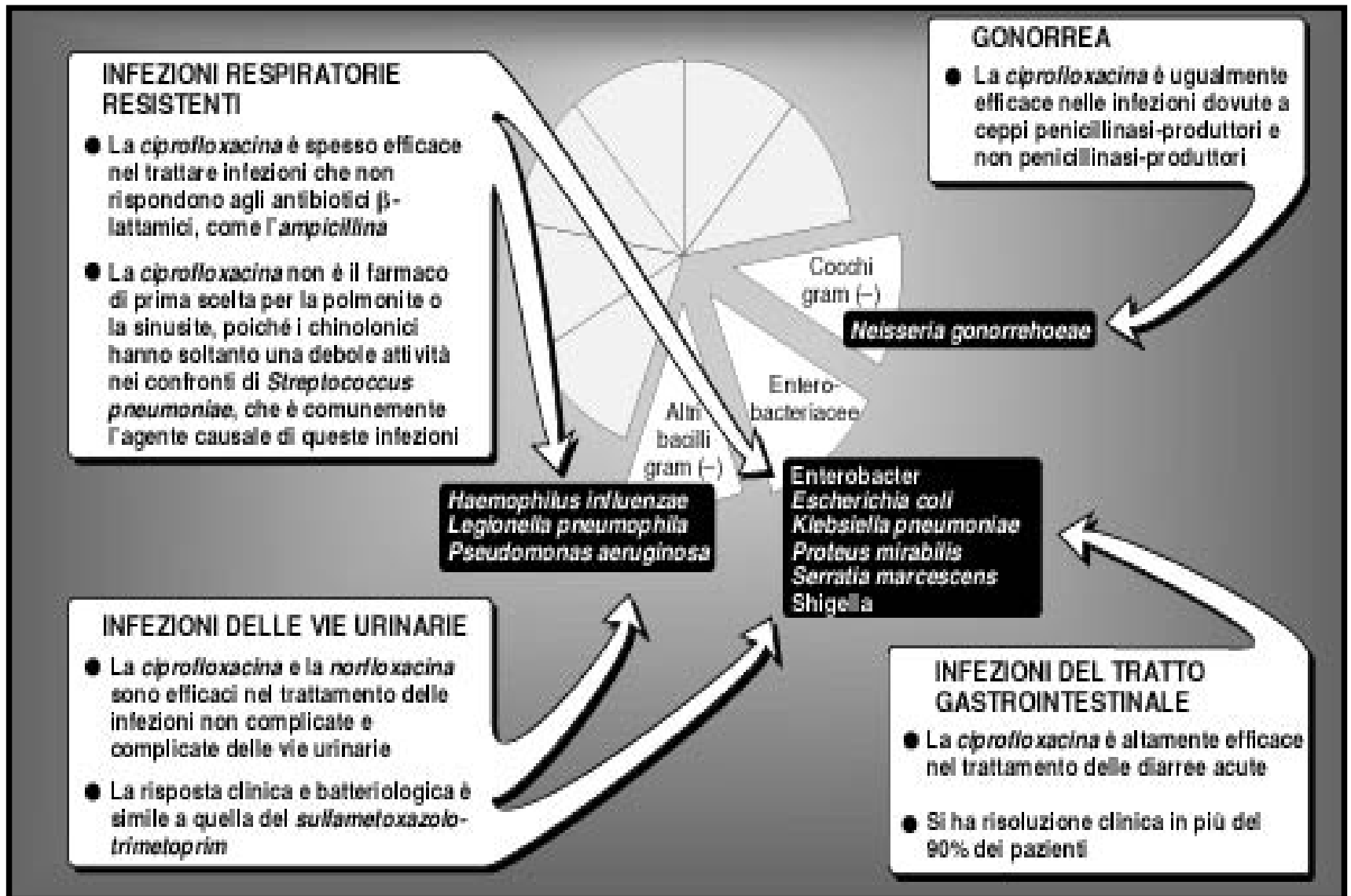
La girasi batterica è formata da due coppie di identici polipeptidi, denominati, rispettivamente, subunità A e B. Le subunità A tagliano la catena di DNA in siti specifici e ne consentono lo srotolamento, mentre le subunità B sono responsabili della spiralizzazione negativa del DNA. Ambedue le funzioni sono necessarie per ottenere le modificazioni topologiche indispensabili alla produzione della “forca replicativa” e, quindi, alla replicazione del DNA.

I **chinoloni** sono una classe di composti antibatterici sintetici che inattivano la girasi interferendo con la subunità A.

L'antibiotico **novobiocina** ottiene lo stesso risultato interferendo con la subunità B.

L'azione antibatterica dei chinoloni è sinergica con quella della novobiocina (l'inattivazione della girasi è potenziata se sono contemporaneamente colpite le due subunità costitutive) e non presenta resistenza crociata.

Indicazioni per gli inibitori della sintesi degli acidi nucleici



Ciprofloxacin
Ofloxacin
Enoxacin
Lomefloxacin
Norfloxacin

Ciprofloxacin
Ofloxacin



I metaboliti
si ritrovano
nella bile

I metaboliti
si ritrovano
nelle urine

Fluorochinolonici

Inibizione della sintesi di RNA: le rifamicine

Le rifamicine sono un gruppo di antibiotici isolati in Italia, dalle colture di *Nocardia mediterranea*, che agiscono legandosi direttamente alla subunità β dell'RNA polimerasi batterica che rendono non funzionale.

Le rifamicine sono attive nei confronti dei batteri Gram-positivi e Gram-negativi, e in particolare nei confronti del micobatterio tubercolare per le cui infezioni rappresentano uno dei farmaci di elezione.

Macrolidi

INFEZIONI DA CLAMIDIE

- L'*eritromicina* costituisce un'alternativa alle tetracicline nel trattamento delle infezioni non complicate uretrali, endocervicali, rettali o dell'epididimo dovute a *Chlamydia*
- L'*eritromicina* è il farmaco di scelta per le infezioni urogenitali dovute a *Chlamydia* che si presentano in gravidanza

POLMONITE DA MICOPLASMA

- Detta polmonite «atipica» perché il micoplasma che la provoca sfugge all'isolamento mediante le tecniche batteriologiche standard
- Anche il trattamento con tetracicline è efficace

Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

Treponema pallidum (sifilide)

SIFILIDE

- L'*eritromicina* è usata per trattare la sifilide in pazienti che sono allergici alla *penicillina G*

UREAPLASMA

- Causa uretrite nei maschi e infezioni del tratto genitale nelle femmine
- La causa principale di morte fetale, aborto e basso peso alla nascita

Cocchi gram (+)

Corynebacterium diphtheriae

Bacilli gram (+)

CORYNEBACTERIUM DIPHThERIAE

- L'*eritromicina* o la *penicillina* sono usate per eliminare lo stato di portatore

Clamidio

Micoplasmi

Spirochete

Altri bacilli gram (-)

Legionella pneumophila

MALATTIA DEI LEGIONARI (LEGIONELLOSI)

- La legionellosi rappresenta lo 0,5-2,0% di tutte le polmoniti negli Stati Uniti
- Sono comuni le infezioni non diagnosticate o asintomatiche

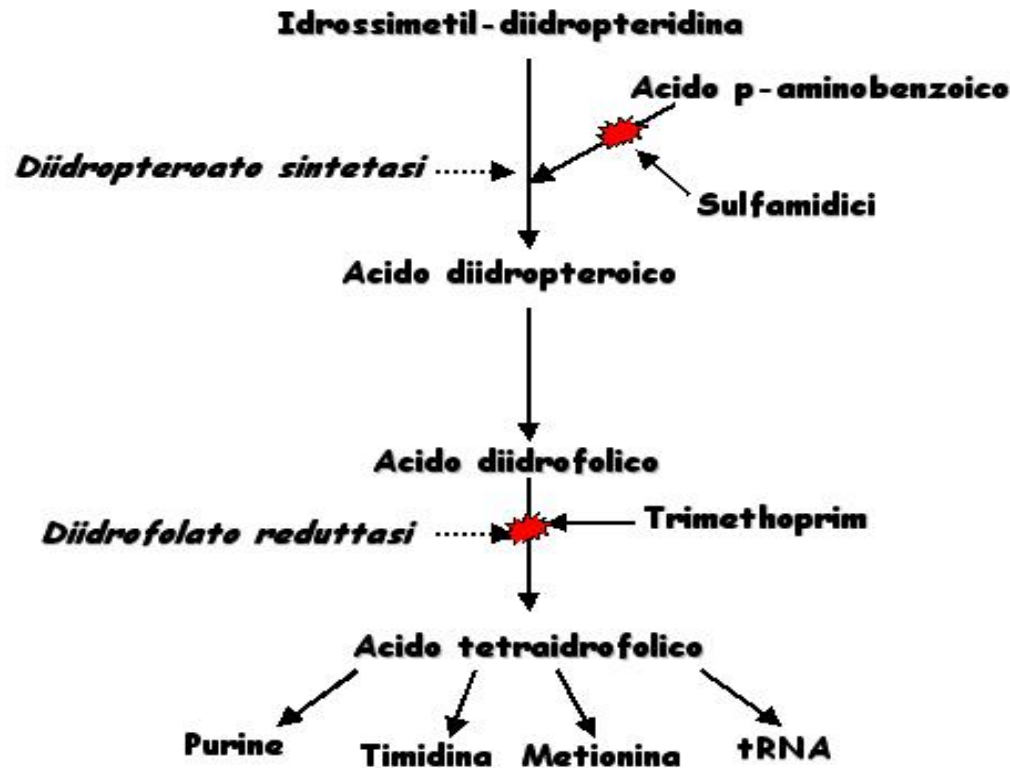
Eliminazione dei macrolidi



Antibiotici antagonisti competitivi

Sulfamidici e Trimethoprim

Inibitori della sintesi dell'acido folico:



Sulfamidici e trimetoprim

I **sulfamidici** sono stati i primi chemioterapici usati per inibire la crescita dei batteri. Il sulfamidico più semplice è la sulfanilamide, che agisce come analogo dell'acido p-aminobenzoico, che, a sua volta, è parte della vitamina acido folico. La sulfanilamide compete con l'acido p-aminobenzoico legandosi al sito attivo dell'enzima diidropteroato sintetasi (DHPS) bloccando la sintesi dell'acido folico, precursore degli acidi nucleici. È attiva contro i batteri che sono in grado di sintetizzare acido folico, ma non contro gli organismi superiori, che devono procurarselo con la dieta.

Il **trimetoprim** è analogo dell'acido diidrofolico. Esso esercita la sua azione inibente legandosi all'enzima diidrofolato riduttasi (DHFR), catalizzante la reazione che trasforma il diidrofolato in tetraidrofolato, cofattore richiesto per la sintesi delle purine, della timina, e di alcuni aminoacidi.

Indicazioni per gli inibitori della sintesi del folato

USO TOPICO

- La *sulfacetamide*, la *sulfadiazina argentica* e la *mefenide* sono usate nella prevenzione della colonizzazione di ustioni e ferite

NOCARDIOSI

- *Nocardia* è un atinomicete che causa polmonite e ascesso cerebrale, particolarmente nei pazienti immunodepressi o debilitati
- Trattamento: *sulfisoxazolo* o *sulfadiazina* o una tetraciclina.
- I casi in stadio avanzato possono richiedere la concomitante somministrazione di *ampicillina* o *eritromicina*

Nocardia asteroides

Atinomiceti

Clamidia del tracoma
Clamidia del info-
granuloma venereo

Clamide

TRACOMA

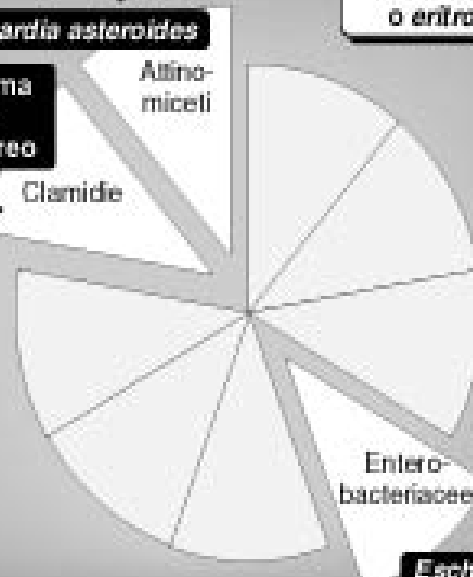
- L'agente causale, *Chlamydia trachomatis*, cresce nelle cellule congiuntivali provocando infiammazione cronica, cicatrizzazione e, da ultimo, cecità
- Il tracoma è la più comune causa al mondo di cecità prevenibile
- Trattamento: applicazione topica e sistemica di *sulfacetamide* o di una tetraciclina

INFEZIONI URINARIE

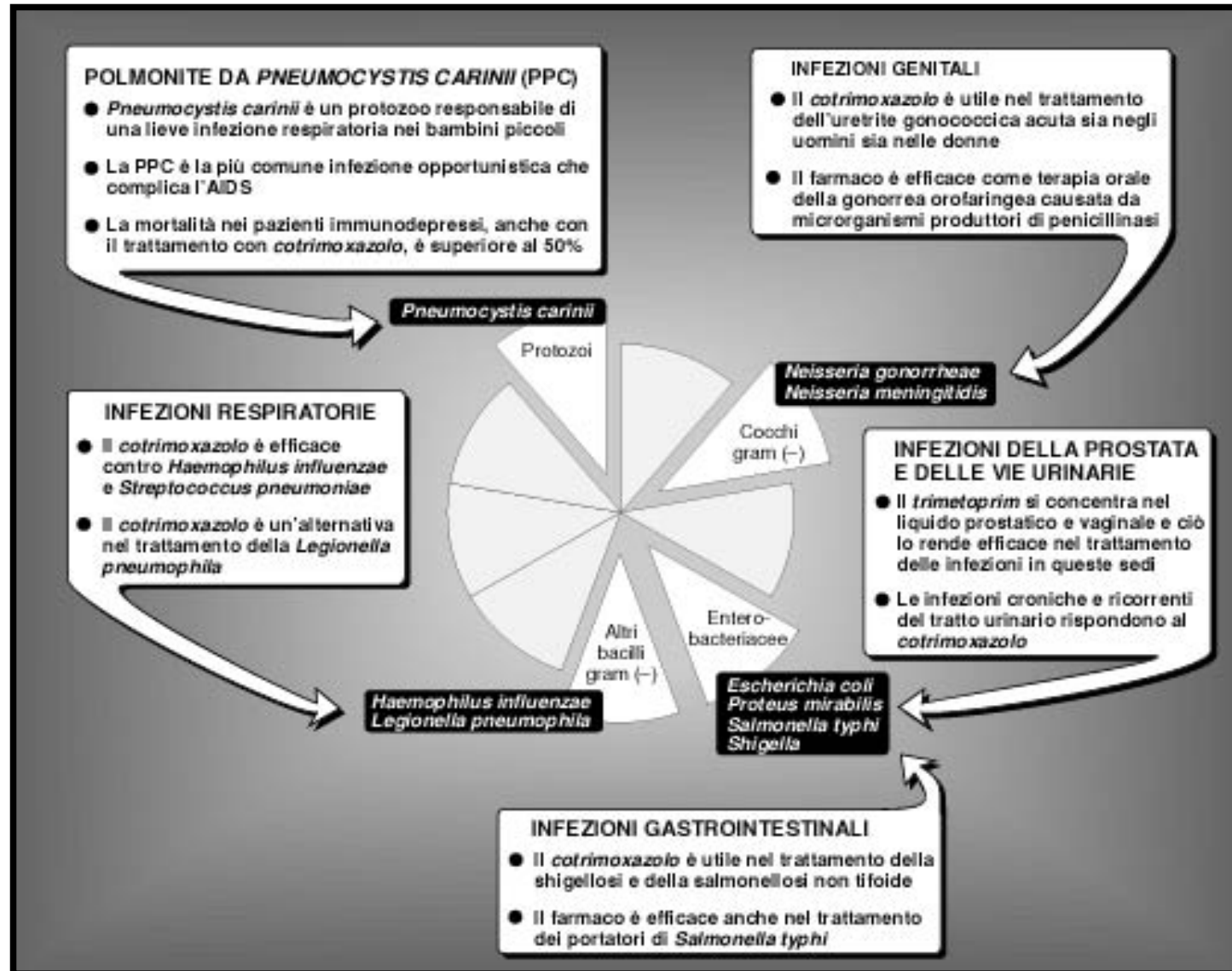
- Le infezioni non trattate in precedenza rispondono ai sulfamidici, come il *sulfisoxazolo*
- *Escherichia coli* è la causa più comune di cistite
- Vedi figura 29.7 per il trattamento delle infezioni urinarie croniche con *cotrimoxazolo*

Entero-
batteriacee

Escherichia coli
Proteus mirabilis

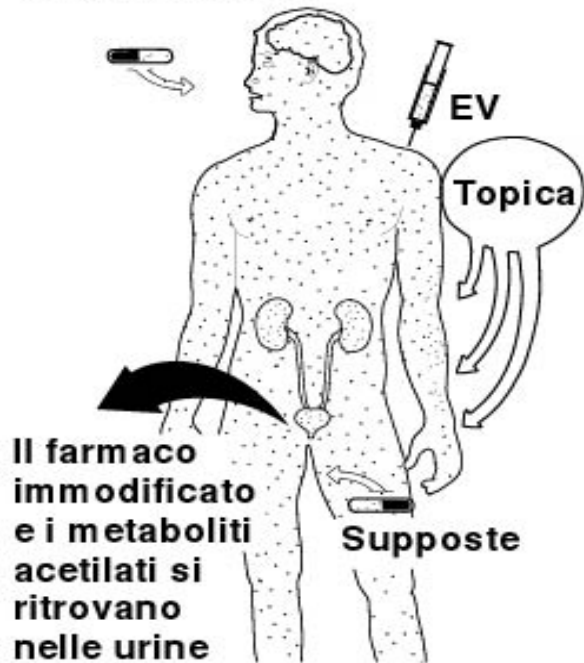


Indicazioni per inibitori della sintesi e riduzione del folato



Eliminazione degli antagonisti del folato

Il farmaco attraversa la barriera ematoencefalica



Sulfamidici

Il farmaco attraversa la barriera ematoencefalica



Cotrimoxazolo

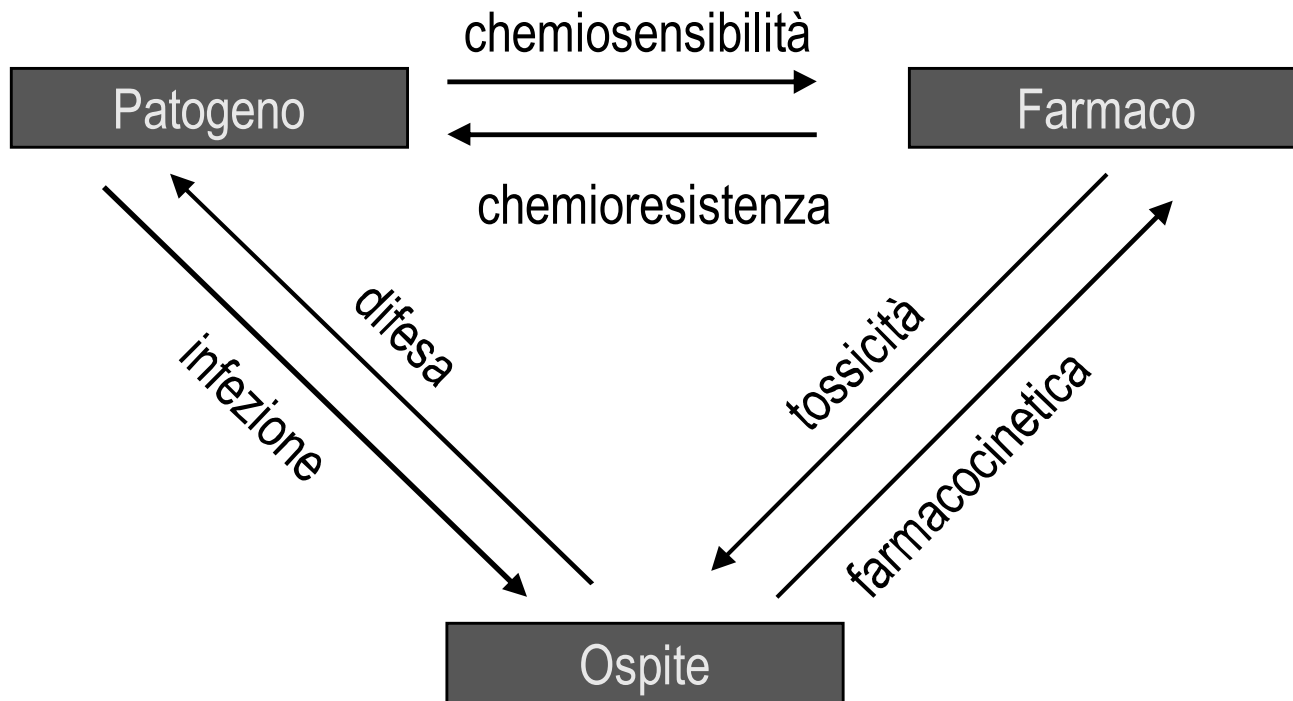


Effetti collaterali degli antibiotici

- Possono causare quasi tutti enterite da *Clostridium difficile*
- Gli aminoglicosidi possono provocare nefrotossicità e ototossicità
- Il cloramfenicolo può causare anemia aplastica irreversibile e sindrome del bambino grigio
- Le sulfonamidi possono provocare esantema cutaneo, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica
- La tetraciclina può far scolorire i denti se data a bambini al di sotto degli otto anni di età

Le tetraciclinae hanno forte attività sullo sviluppo di osso e dente, cui conferiscono un colore giallo-marrone. Non somministrare in gravidanza e nel bambino

Sindrome del bambino grigio: caratterizzata da distensione dell'addome, vomito, cianosi e collasso circolatorio



ANTIBIOTICO RESISTENZA

Uno stivite batterico è resistente ad un farmaco quando è in grado di moltiplicarsi in presenza di concentrazioni del farmaco che risultano inibitorie per la massima parte degli stiviti della stessa specie o, operativamente, quando è in grado di moltiplicarsi in presenza di concentrazioni del farmaco pari a quelle massime raggiungibili nel corso dell'impiego terapeutico.

L'antibiotico resistenza è una proprietà geneticamente trasmissibile del microrganismo. Essa può essere naturale oppure acquisita.

Resistenza naturale o intrinseca

E' una condizione di generale insensibilità ad un farmaco che si estende a tutti gli stipti di una data specie

- Al microrganismo può mancare la struttura su cui agisce l'antibiotico, come avviene con i micoplasmi che sono privi della parete cellulare e quindi insensibili alla penicillina
- La struttura della parete cellulare o la membrana citoplasmatica di un microrganismo possono essere impermeabili a un antibiotico

Acquisizione di resistenza agli antibiotici

Non appena un nuovo antibiotico si dimostra efficace e viene introdotto in terapia i suoi giorni sono già contati.

Germi resistenti inizieranno a comparire nel giro di pochi anni o mesi.

Per la penicillina, ceppi resistenti iniziarono ad essere segnalati dopo due anni dalla sua introduzione, alla metà degli anni '40.

La resistenza acquisita è il risultato di una selezione clonale sotto la pressione selettiva esercitata dal farmaco.

L'intervallo di tempo che intercorre fra l'introduzione in terapia e lo sviluppo di resistenze è inversamente proporzionale alla frequenza d'uso ed al perdurare nell'ambiente dell'antibiotico.

Meccanismi:

- a) **Cromosomiali: a trasmissione verticale**
 - mutazioni spontanee
- b) **Extracromosomiali: trasmissione orizzontale**
 - Batteriofagi: trasduzione
 - Plasmidi (fattori R): coniugazione
 - Trasposoni

RESISTENZA CROMOSOMICA

∅ Costituisce solo il 10-15% di tutte le resistenze acquisite (bassa frequenza di insorgenza)

∅ Si realizza tramite un'alterazione mutazionale spontanea dell'informazione genetica cromosomica

∅ L'antibiotico esercita un'azione selettiva (seleziona i mutanti resistenti, inibendo le cellule sensibili)

∅ Gli stessi mutanti possono essere resistenti anche ad altri antibiotici con caratteristiche simili (resistenza crociata o crossresistenza)

∅ Si trasmette verticalmente tramite la discendenza (da cellula madre a cellula figlia)

Può essere:

∅ one-step: è sufficiente una sola mutazione per conferire un elevato grado di resistenza (es. rifamicine, chinoloni)

∅ multi-step: sono necessarie più mutazioni perché possa instaurarsi (es. β -lattamine, macrolidi, cloramfenicolo)

RESISTENZA EXTRACROMOSOMICA

- Ø Costituisce il 90% di tutte le resistenze (alta frequenza di insorgenza)
- Ø Si origina per acquisizione di nuova informazione genetica che deriva da altri microrganismi e che penetra nella cellula mediante i meccanismi di coniugazione, trasformazione e trasduzione
- Ø Riguarda più antibiotici contemporaneamente (resistenza multipla)
- Ø E' a trasmissione orizzontale (tramite lo scambio genetico)
- Ø Può essere trasferita anche a microrganismi appartenente a specie differenti (resistenza contagiosa)
- Ø E' dovuta a geni presenti su plasmidi o trasposoni (elementi genici mobili)

Meccanismi di resistenza

• Modificazione della permeabilità cellulare

- riduzione dei canali di entrata
 - Tetracicline
- pompe di efflusso
 - Eritromicina - Tetracicline

• Produzione di enzimi inattivanti

- β -lattamasi
 - Penicilline - Cefalosporine
- acetiltransferasi
 - cloramfenicolo - aminoglicosidi
- fosfotransferasi
 - aminoglicosidi
- adeniltransferasi
 - aminoglicosidi

• Modificazione del sito di attacco

- PBP
 - penicilline
- RNA-polimerasi
 - rifampicina

• Attivazione via metabolica alternativa

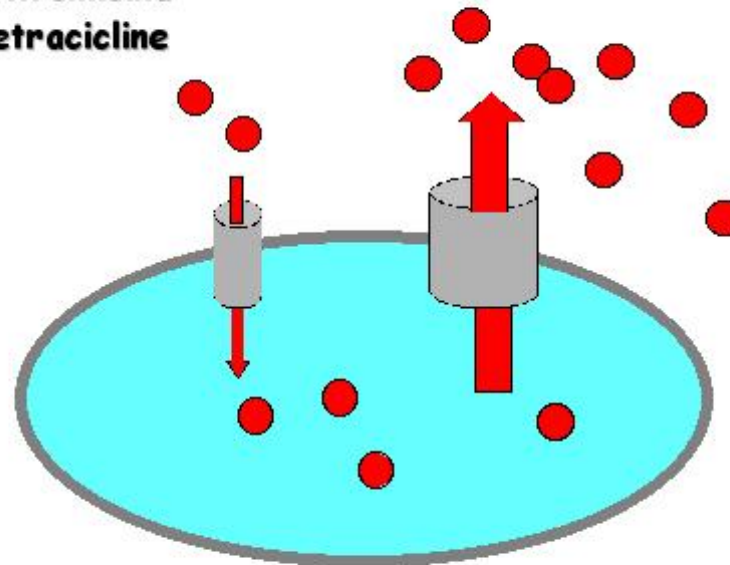
- enzimi modificati
 - sulfamidici

Meccanismi di resistenza

Pompe di efflusso

Antibiotici verso i quali è stato evidenziato questo meccanismo di resistenza:

- Eritromicina
- Tetracicline



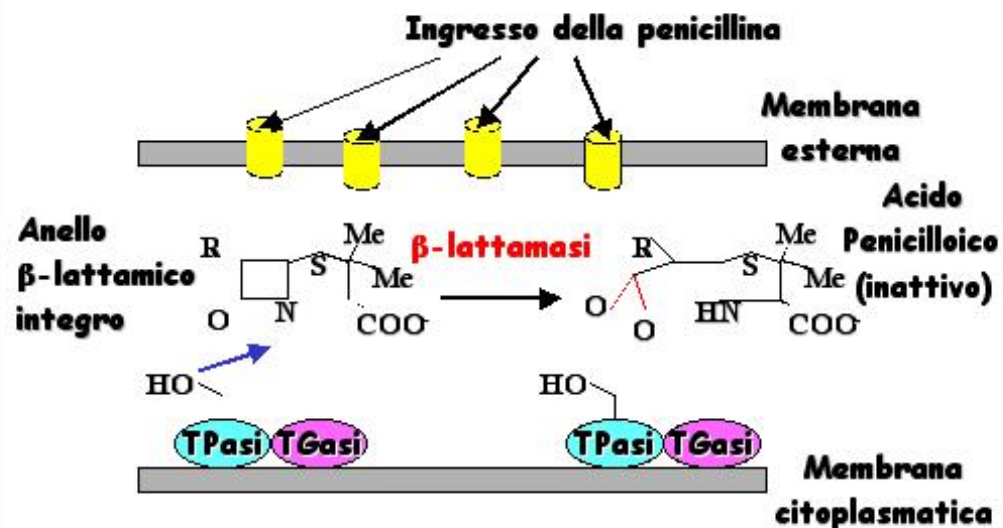
Gli antibiotici vengono pompati fuori dalla cellula da specifiche proteine di membrana più velocemente di quanto non riescano ad entrare e le concentrazioni intracitoplasmatiche non raggiungono livelli tali da inibire le sintesi proteiche.

Meccanismi di resistenza

Inattivazione enzimatica dell'antibiotico

Antibiotici verso i quali è stato evidenziato questo meccanismo di resistenza:

- β -lattamici
- aminoglicosidi

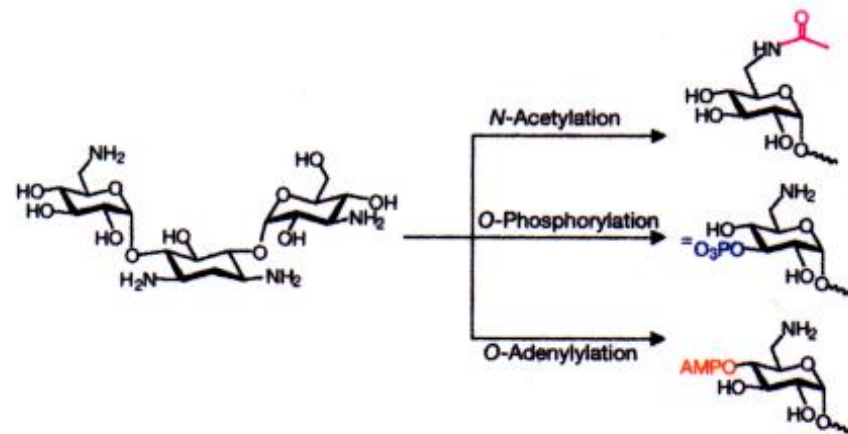


Le β -lattamasi secrete nello spazio periplasmico idrolizzano le penicilline prima che queste possano raggiungere le PBP della membrana citoplasmatica. Una sola molecola di β -lattamasi può inattivare 1000 molecole di penicillina al secondo.

Meccanismi di resistenza

Inattivazione enzimatica dell'antibiotico

Anche gli aminoglicosidi vengono neutralizzati da enzimi inattivanti.



Tre tipi di sostituenti chimici possono essere introdotti nella molecola:

- 1) l'adenil-trasferasi aggiunge un residuo di AMP
- 2) la fosforil-trasferasi aggiunge un gruppo PO₃
- 3) l'acetil-trasferasi acetila il gruppo aminico

Gli aminoglicosidi così modificati hanno una affinità molto inferiore per il bersaglio costituito dalla subunità ribosomica 30S.

Meccanismi di resistenza

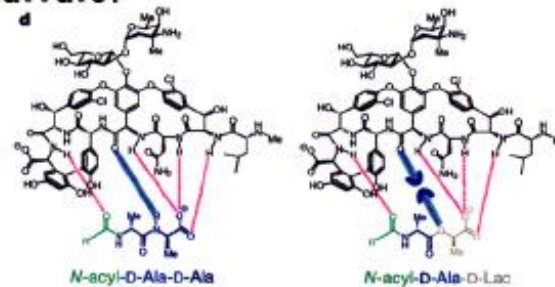
Modificazione del bersaglio

Antibiotici verso i quali è stato evidenziato questo meccanismo di resistenza:

- Eritromicina
- Vancomicina
- Penicilline

Nella resistenza all'**eritromicina** la metilazione di un residuo di adenina nella peptidil-transferasi dell'rRNA 23S ne diminuisce l'affinità per l'antibiotico senza danneggiare la sintesi proteica.

Nella resistenza alla **vancomicina** una serie di mutazioni genetiche determinano la sostituzione del dipeptide terminale D-alanina-D-alanina con D-alanina-D-lattato.



La mutazione non impedisce il riconoscimento da parte delle transpeptidasi (PBP) ma diminuisce di 1000 volte l'affinità di legame con la vancomicina.

Meccanismi di resistenza

Modificazione del bersaglio

Negli enterococchi resistenti alla **vancomicina** (VRE) una serie di geni sono coinvolti nello sviluppo del fenotipo resistente. I più importanti sono:

- **vanH** il cui prodotto enzimatico riduce il piruvato in D-lattato
- **vanA** il cui prodotto enzimatico lega la D-alanina e il D-lattato nel dipeptide D-Ala-D-Lac
- **vanX** il cui prodotto enzimatico idrolizza il dipeptide D-Ala-D-Ala senza intaccare, invece, D-Ala-D-Lac

Nella resistenza alla **penicillina** le penicillin-binding proteins vengono mutate in forme a più bassa affinità per il farmaco.

L'acquisizione da parte dello *Staphylococcus aureus* del gene *mecA* che codifica per la PBP2' a bassa affinità per i β -lattamici costituisce la base genetica del fenotipo MRSA (Meticillin Resistant *Staphylococcus aureus*) oggi largamente diffuso.

Nei confronti degli enterococchi VRE la resistenza è codificata da un trasposone che contiene un complesso di 9 geni che trasformano l'ultima alanina della catena peptidica in lattato impedendo il legame dell'antibiotico.