

## Farmaci antibatterici

**I farmaci antibatterici sono agenti chimici capaci di uccidere o inibire la crescita di microrganismi.**

Si dividono in due classi:

1. **Antibiotici** ⇒ prodotti da microrganismi
2. **Chemioterapici** ⇒ prodotti di sintesi

Possono avere due tipi di azione:

- a) Battericida ⇒ uccidono il batterio (es.: legame irreversibile a ribosomi, lisi)
- b) Batteriostatica ⇒ bloccano la crescita del batterio (es.: legame reversibile a ribosomi)

Comunque agiscano, gli antibatterici devono essere selettivi: devono essere attivi sui microrganismi, ma non sull'ospite. Ciò avviene in due modi:

- Assenza nell'ospite del bersaglio del farmaco (es.: parete batterica, via dell'acido folico)
- Presenza nell'ospite di un bersaglio simile, ma non riconosciuto (es.: ribosoma, RNA polimerasi, DNA girasi)

La maggior parte degli antibiotici deriva da batteri del suolo (*Bacillus*, *Streptomyces*) o da funghi (*Penicillium chrysogenum*). Gli organismi produttori hanno meccanismi che li rendono resistenti all'antibiotico che producono e sono essi a trasmettere ad altri batteri - tramite meccanismi di scambio genico - i geni per la resistenza.

Probabilmente, in natura, i produttori di antibiotici utilizzano questi agenti per competere con altri microrganismi nella colonizzazione di nuovi ambienti.

Ciascun antibiotico ha una **MIC** (Minimal Inhibitor Concentration), che misura la minima concentrazione alla quale un antibiotico inibisce la crescita di un batterio. Conoscere le MIC di vari antibiotici è di fondamentale importanza nella scelta del farmaco da usare nella terapia. Ogni specie batterica presenta molti ceppi diversi: bisogna valutare caso per caso la resistenza all'antibiotico, per poi scegliere quello più adatto. Per valutare le varie MIC, si fa un antibiogramma.

L'antibiogramma può essere di due tipi:

- Su terreno solido ⇒ si mettono dei batteri su una piastra di coltura di agar. Si pongono dei dischetti imbevuti di vari antibiotici. Dopo un giorno di incubazione si vedranno tutti gli antibiotici a cui il batterio è resistente (⇒ cresce anche vicino a quei dischetti) e a cui è sensibile (⇒ muore in corrispondenza di quei dischetti).
- Su terreno liquido

Nel 1929 Fleming scoprì la penicillina. Il primo impiego terapeutico della penicillina risale al 1941. Da quell'anno si incominciò ad impiegare massicciamente gli antibiotici nella pratica medica e ne vennero scoperti rapidamente molti altri. A partire dagli anni '60, però, il numero di scoperte è sempre di più diminuito ed è nato invece il grave problema delle resistenze agli antibiotici, proprio a causa del massiccio impiego di questi farmaci.

### Classificazione degli agenti antimicrobici

- ◆ Alterazione della membrana cellulare
  - Polimixina

- ◆ Inibizione della sintesi di peptidoglicano
  - Beta lattamici
  - Vancomicina
  - Cicloserina
  - Bacitracina
  - Fosfomicina
  
- ◆ Inibizione della sintesi proteica
  - Legame alla subunità 30S del ribosoma
    - Aminoglicosidi
    - Tetracicline
    - Spectinomicina
  - Legame alla subunità 50S del ribosoma
    - Macrolidi
    - Cloramfenicolo
    - Lincosamidi
  - Legame al fattore di allungamento G
    - Acido fusidico
  
- ◆ Inibizione della sintesi degli acidi nucleici
  - Inibizione della sintesi del DNA
    - Chinoloni
  - Inibizione della sintesi dell'RNA
    - Rifampicina
  - Analoghi delle basi
    - Metronidazolo
  
- ◆ Inibizione della sintesi degli acidi micolici (solo per *Mycobacterium* spp.)
  - Isoniazide
  - Etionamide
  
- ◆ Inibizione della sintesi degli arabinogalattani (solo per *Mycobacterium* spp.)
  - Etambutolo
  
- ◆ Antimetaboliti
  - Sulfamidici
  - Trimethoprim

### **Beta lattamici**

Si dividono in:

- Penicilline
- Cefalosporine
- Carbapenem
- Monobactam

Meccanismo d'azione ⇒ sono analoghi del D-Ala-D-Ala: competono con esso per il legame alle PBP e inibiscono la transpeptidazione ⇒ induzione delle autolisine endogene ⇒ lisi batterio.

Azione ⇒ battericida (sono però attivi solo su cellule in fase di replicazione, visto che solo in questo momento funzionale avviene la sintesi di peptidoglicano)

La penicillina originaria (penicillina G) è attiva solo su batteri gram +, dato che non riesce a penetrare nello spazio periplasmico dei gram -.

Sono state in seguito create penicilline semi-sintetiche (basate sulla penicillina naturale, ma con alcune sostituzioni artificiali), attive anche sui gram -.

Meticillina e oxacillina sono usate sugli stafilococchi.

In alcuni batteri gram + (es.: *Streptococcus pneumoniae*) la penicillina induce la lisi; altrimenti essa provoca la morte cellulare, senza lisi (dando origine a cellule "ghost").

Cefalosporine ⇒ spettro d'azione più ampio delle penicilline per i gram -.

### **Vancomicina**

Appartiene alla famiglia dei glicopeptidi.

Meccanismo d'azione ⇒ lega il D-Ala-D-Ala, inibendo la sintesi di peptidoglicano.

Uso in terapia ⇒ tra i farmaci più utilizzati. È utilizzata nelle infezioni da stafilococchi meticillina-resistenti, *C. difficile* e altri gram + resistenti ai beta lattamici.

I gram - sono intrinsecamente resistenti, perché la vancomicina non riesce a diffondere nello spazio periplasmico.

Alcuni gram + sono intrinsecamente resistenti, perché il pentapeptide non termina in D-Ala-D-Ala (enterococchi ⇒ D-Ala-Lattato).

Essendo scoperta da poco, le resistenze sono ancora rare (solo due ceppi di stafilococchi).

### **Aminoglicosidi**

Esempi ⇒ streptomina, gentamicina.

Meccanismo d'azione ⇒ legano irreversibilmente la subunità 30S del ribosoma ⇒ impedimento dell'inizio della traduzione. Il legame risulta nel cambiamento conformazionale del sito di legame dell'amminoacil-tRNA, interferendo sia col suo legame, che con la fedeltà di traduzione. Inoltre, passando per le membrane dei batteri, le danneggiano.

Azione ⇒ battericida (ad ampio spettro)

Uso in terapia ⇒ la streptomina è stata ampiamente utilizzata come antitubercolare. La gentamicina è molto usata contro un ampio spettro di gram - e contro *S. aureus*.

Gli streptococchi e gli anaerobi sono resistenti agli aminoglicosidi.

Sono farmaci abbastanza tossici.

### **Tetracicline**

Meccanismo d'azione ⇒ legano reversibilmente la subunità 30S del ribosoma ⇒ inibizione del legame dell'amminoacil-tRNA al complesso 30S-mRNA. Sfrutta una pompa di membrana per entrare nelle cellule.

Azione ⇒ batteriostatica

Uso in terapia ⇒ infezioni da parassiti intracellulari (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Borrelia*).

### **Cloramfenicolo**

Meccanismo d'azione ⇒ lega reversibilmente la subunità 50S del ribosoma, bloccando l'allungamento.

Azione ⇒ batteriostatica

Uso in terapia ⇒ farmaco ad ampio spettro, usato principalmente contro la febbre tifoide (⇒ *Salmonella typhi*).

È molto tossico.

**Macrolidi**

Esempi: eritromicina, claritromicina, azitromicina.

Meccanismo d'azione ⇒ legano la subunità 50S del ribosoma, inibendo l'allungamento.

Azione ⇒ batteriostatica, ma talvolta battericida

Uso in terapia ⇒ infezioni da *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*.

**Chinoloni**

Esempi: acido nalidixico, ciprofloxacim.

Meccanismo d'azione ⇒ legano la subunità  $\alpha$  della DNA girasi.

Azione ⇒ battericida

Uso in terapia ⇒ praticamente solo i fluorochinoloni sono usati: sono attivi sia contro i gram +, che contro i gram - che infettano le vie urinarie, le vie respiratorie e il tratto intestinale. Non hanno buona attività contro gli streptococchi e i batteri anaerobi delle mucose.

Sono farmaci di sintesi.

L'acido nalidixico non riesce bene a penetrare nelle cellule. Il ciprofloxacim (fluorochinolone) è molto più potente, in quanto riesce a penetrare nelle cellule.

**Sulfamidici**

Meccanismo d'azione ⇒ sono analoghi dell'acido p-aminobenzoico (PABA): inibiscono la diidropteroato sintasi, che usa il PABA come substrato ⇒ blocco della sintesi dell'acido folico.

Azione ⇒ batteriostatica

Uso in terapia ⇒ farmaci ad ampio spettro. Non si possono usare in infezioni dei tessuti necrotici (perché essi sono fonti di basi nucleotidiche e i batteri preferiscono importarle che sintetizzarle).

**Trimethoprim**

Meccanismo d'azione ⇒ è un analogo dell'acido folico: inibisce la diidrofolato reduttasi ⇒ blocco della sintesi dell'acido folico.

Azione ⇒ batteriostatica

Uso in terapia ⇒ farmaco ad ampio spettro (sia gram +, che gram -), utilizzato soprattutto in infezioni acute e croniche delle vie urinarie.

I sulfamidici e il trimethoprim sono antimetaboliti ⇒ competono con substrati della via dell'acido folico. Di solito sono usati congiuntamente, perché possono non essere del tutto efficienti singolarmente.

I mammiferi non producono acido folico, ma lo introducono con la dieta (così il loro metabolismo non è danneggiato dalla terapia).

**Meccanismi di resistenza agli antibiotici**

- Assenza del bersaglio ⇒ es.: *Mycoplasma* spp. non contiene peptidoglicano ed è perciò resistente ai beta lattamici.

- Mutazione del bersaglio ⇒ es.: resistenza alla rifampicina (lega la subunità  $\beta$  della RNA polimerasi): l'RNA polimerasi mutata continua a funzionare, ma non è riconosciuta dalla rifampicina.
- Mancata permeabilità al farmaco
- Modificazione del bersaglio ⇒ es.: resistenza a eritromicina (lega la subunità 50S del ribosoma): alcuni batteri si metilano nel sito di legame dell'eritromicina, per opera di un enzima specifico, sintetizzato solo quando la cellula percepisce la presenza di eritromicina.
- Inattivazione del farmaco ⇒ es.: la beta lattamasi rompe l'anello beta lattamico dei beta lattamici ⇒ stafilococchi.
- Sintesi di un bersaglio alternativo resistente al farmaco ⇒ si sintetizza un altro enzima con funzioni uguali a quello sensibile, ma che non è riconosciuto dall'antibiotico.
- Trasporto del farmaco all'esterno della cellula ⇒ ci sono pompe che riconoscono sostanze tossiche (antibiotici) e le espellono. Alcune sono specifiche (più efficienti), altre generiche.

Le resistenze possono essere codificate da:

- ◆ **Cromosoma** ⇒ non sono specifiche; sono mutazioni casuali di un gene che codifica:
  - il bersaglio dell'antibiotico
  - un meccanismo di regolazione che controlla sistemi generici di efflusso
  - un meccanismo di controllo della permeabilità che controlla la diffusione del farmaco
- ◆ **Plasmidi** (o altri elementi genetici mobili) ⇒ sono specifiche; provocano l'introduzione di un gene che codifica:
  - un enzima in grado di inattivare il farmaco
  - una pompa che espelle il farmaco all'esterno della cellula batterica
  - un sistema che alteri il bersaglio, rendendolo insensibile al farmaco
  - un enzima analogo a quello sensibile al farmaco, ma resistente ad esso

### **Resistenza ai beta lattamici**

- ◆ Cromosoma
  - Mutazione del bersaglio ⇒ varianti delle PBP, che diventano incapaci di legare i beta lattamici (soprattutto gram +); presenti in *Streptococcus pneumoniae*, streptococchi viridanti ed enterococchi.
  - Biosintesi di un bersaglio alternativo ⇒ resistenza alla meticillina negli stafilococchi (MRS): producono una PBP2a che ha bassa affinità per la meticillina.
- ◆ Plasmide
  - Inattivazione del farmaco ⇒ produzione di beta lattamasi; sia nei gram +, che nei gram -; frequenti negli stafilococchi. Siccome le beta lattamasi si sono molto diffuse (da quando si sono usati smodatamente i beta lattamici), le cellule eucariotiche hanno incominciato a produrre inibitori delle beta lattamasi (ma i batteri si stanno attrezzando con resistenze a questi inibitori).

### **Resistenza alla vancomicina**

- ◆ Plasmide/trasposone
  - Biosintesi di un bersaglio alternativo ⇒ in presenza di vancomicina, sintesi di un precursore del peptidoglicano che - al posto del D-Ala-D-Ala - ha D-Ala-Lattato; diffusa negli enterococchi (VRE)

### **Resistenza agli aminoglicosidi**

- ◆ Cromosoma
  - Mutazione del bersaglio ⇒ mutazione puntiforme nel gene della proteina ribosomiale S12.
- ◆ Plasmide/trasposone
  - Inattivazione del farmaco ⇒ enzimi fosforilanti, adenilanti e acetilanti il farmaco; sia nei gram +, che nei gram -.

### **Resistenza ai macrolidi**

- ◆ Plasmide/cromosoma
  - Modificazione del bersaglio ⇒ metilazione dell'rRNA 23S (provoca resistenza anche alle lincosamidi)
  - Sistema di efflusso ⇒ produzione di una pompa che espelle il farmaco all'esterno della cellula batterica; presente in molti gram +.