

Farmaci antibatterici

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

Si dividono in due classi:

1. **Antibiotici** \Rightarrow prodotti da microrganismi
2. **Chemioterapici** \Rightarrow prodotti di sintesi

Possono avere due tipi di azione:

- a) Battericida \Rightarrow uccidono il batterio (es.: legame irreversibile a ribosomi, lisi)
- b) Batteriostatica \Rightarrow 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 \Rightarrow 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 (\Rightarrow cresce anche vicino a quei dischetti) e a cui è sensibile (\Rightarrow 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 α 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 β 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 +.