



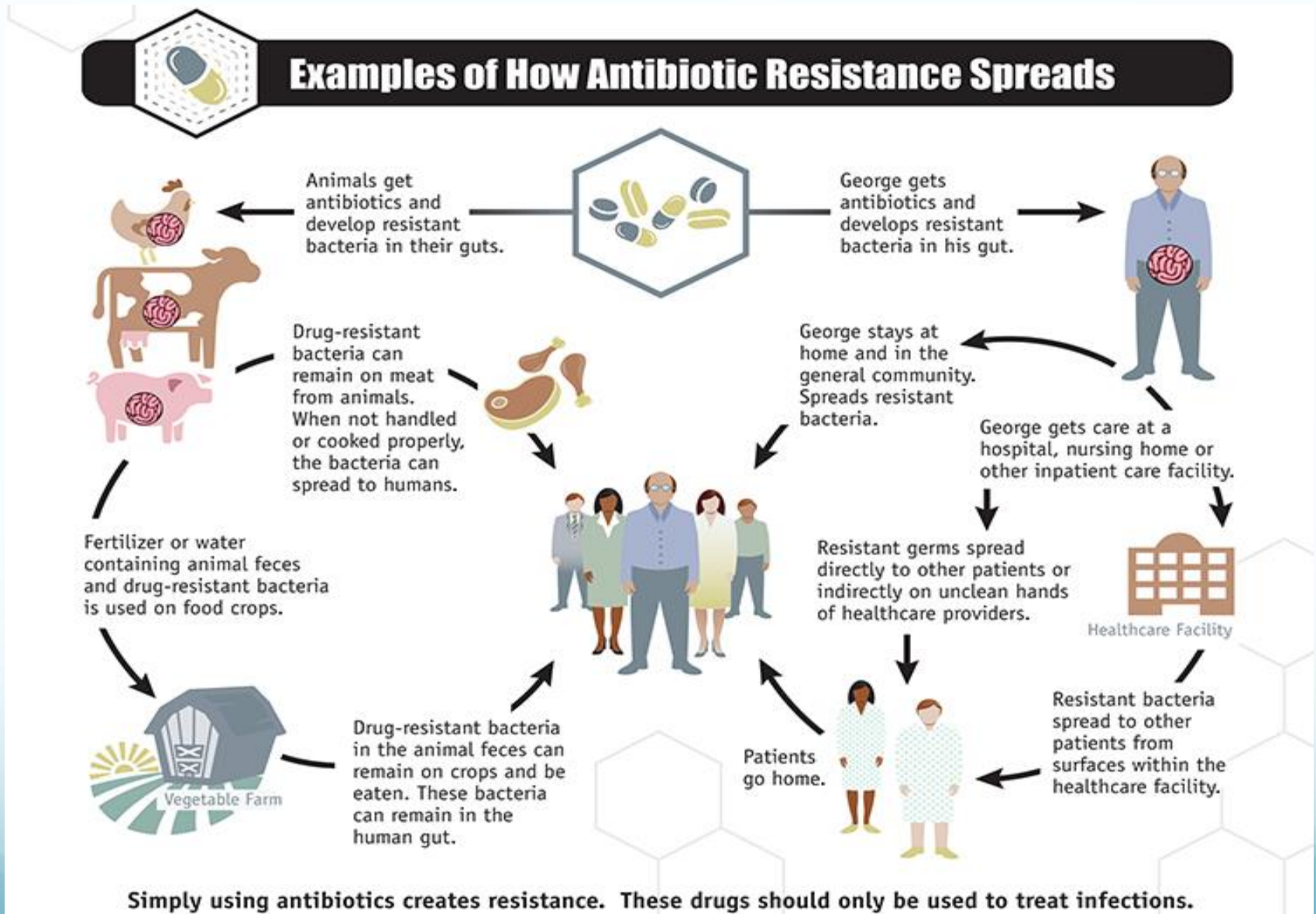
Meccanismi d'azione farmaci antibiotici e antibiotico resistenza

Alessandra Riccio

Prp 2014-2019: Antibiotico Resistenza e Sicurezza
Alimentare. Gestione e Controllo del Farmaco Veterinario

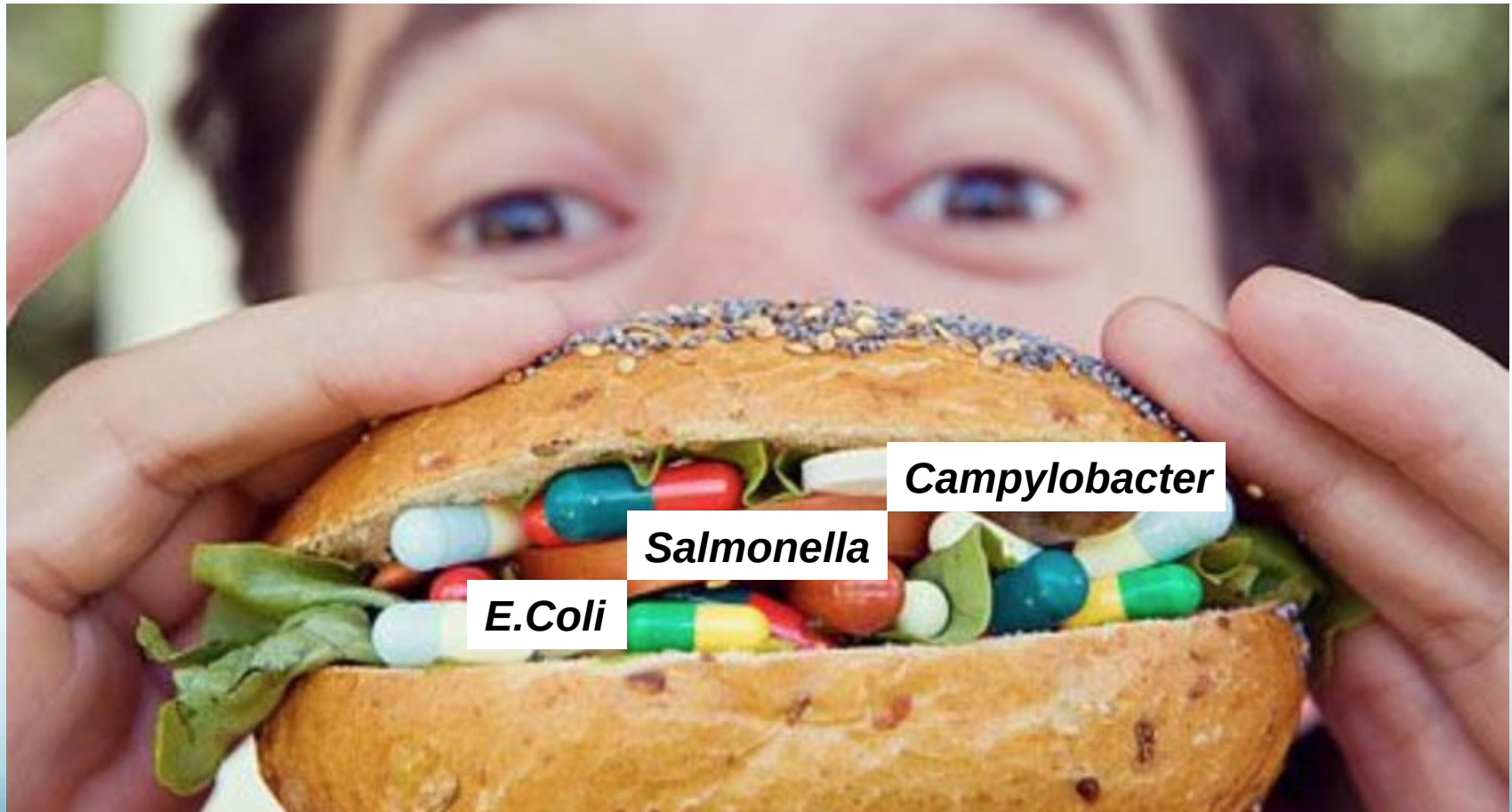
18 Ottobre 2018, Frosinone

Antibiotico resistenza e sicurezza alimentare



Antibiotico resistenza e sicurezza alimentare

La resistenza batterica che si sviluppa nelle produzioni zootecniche può essere trasmessa all'uomo mediante il consumo di alimenti contaminati



Antibiotico resistenza e sicurezza alimentare

La diffusione di popolazioni batteriche antibiotico resistenti può essere trasmessa all'uomo mediante l'ambiente o per trasferimento genico da batteri commensali con fenotipi di AR che potrebbero dar luogo a batteri con profili MDR potenzialmente patogeni sia per l'uomo che per l'animale **(EFSA,2008)**



Antibiotico resistenza e sicurezza alimentare

Alla luce dell'importanza che il fenomeno dell'AR rappresenta per la salute pubblica, l'UE ha adottato una serie di provvedimenti volti a contenere il diffondere del fenomeno:

Rafforzare la sorveglianza del consumo di antimicrobici nell'uomo e nell'animale

Migliorare delle malattie la necessità Farmacologia

Favorire la formazione, l'informazione e la ricerca



Chemioterapici

agenti utilizzati per il trattamento **causale** delle infezioni provocate da: **batteri, protozoi, funghi, elminti, virus, tumori**



Paoul Ehrlich

“corpora non agunt nisi fixata”

- **1908** Premio Nobel per la medicina
- **1930** introdusse in terapia il SALVARSAN®
- **TEORIA CHEMIORECETTORIALE**

recettore “un raggruppamento chimicamente definito presente nella cellula, normalmente coinvolto nella nutrizione, ma che può anche assorbire antigeni o farmaci”

- **CHEMIOTERAPICO** → pallottola magica
- **CHEMIOTERAPIA** → l'uso di farmaci per distruggere l'agente infettante senza danneggiare l'organismo ospite

Chemioterapici

Obiettivo della
chemioterapia

Selettiva tossicità
vs parassita
(parassitotropismo)

Sfruttare le
differenze
biochimiche,
citologiche e di
accumulo tra
parassita e ospite

Penicilline

- 1885 Vincenzo Tiberio individua muffe con potere antimicrobico
- 1928 Fleming individua muffe in grado di inibire la crescita di *S.Aureus*
- 1941 Chain e Florey isolano ed estraggono la Penicillina ('45 Nobel per la Medicina)

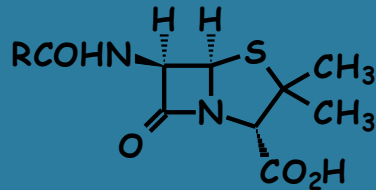


Vincenzo Tiberio, "Sugli estratti di alcune muffe" Annali di Igiene Sperimentale, 1885.

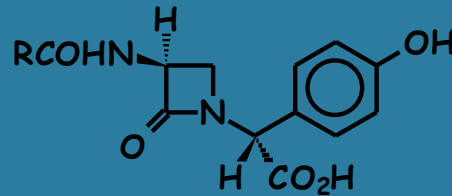


Penicillium notatum (chrysogenum)

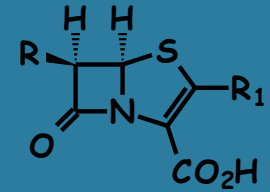
Antibiotici β -lattamici



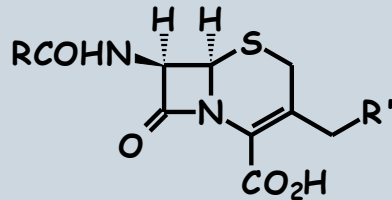
PENICILLINE (1929-1940)



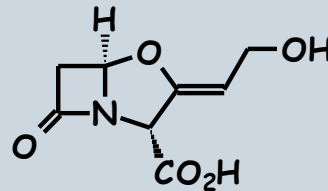
NOCARDICINE (1975)



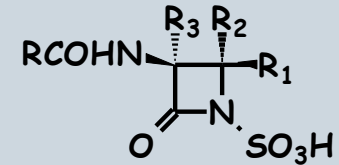
PENEMI (1977)



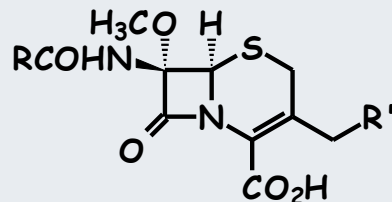
CEFALOSPORINE (1948)



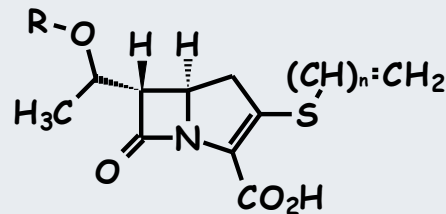
Ac. CLAVULANICO (1976)



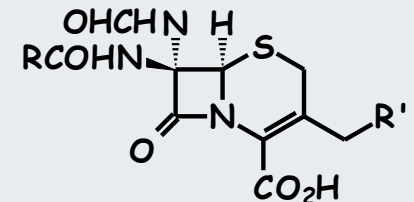
MONOBATTAMI (1981)



CEFAMICINE (1971)



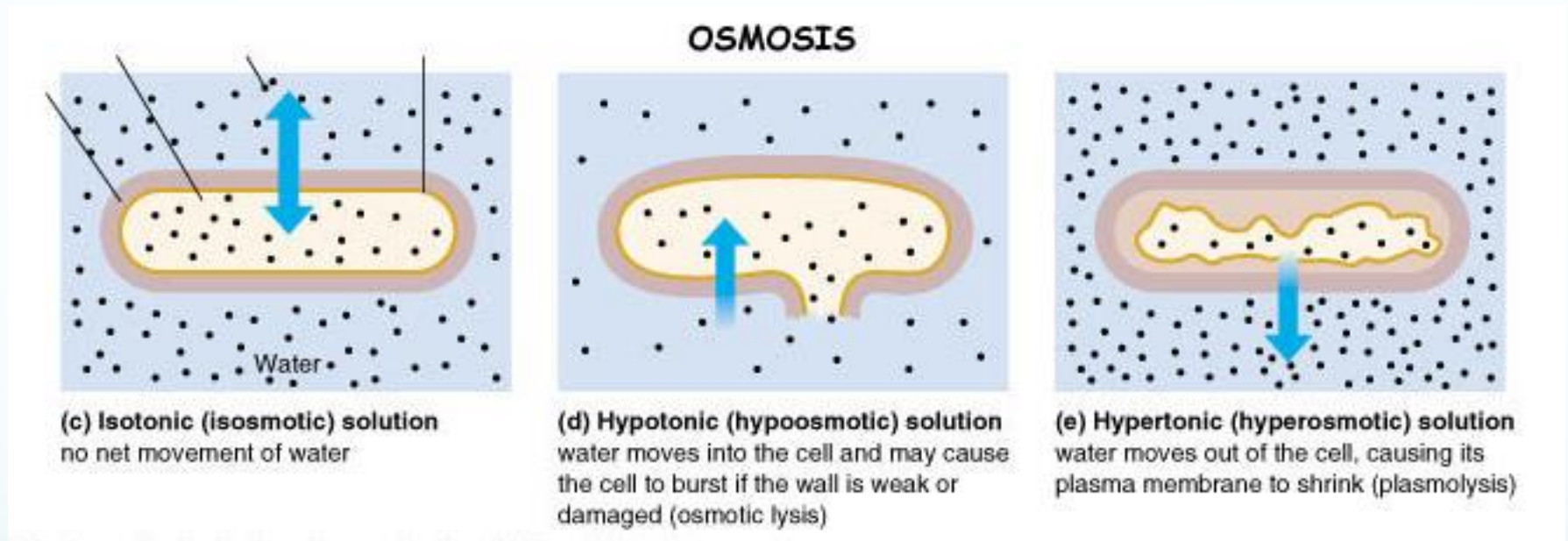
TIENAMICINE (1976)



CHITINOVIRINE (1984)

Antibiotici β -lattamici

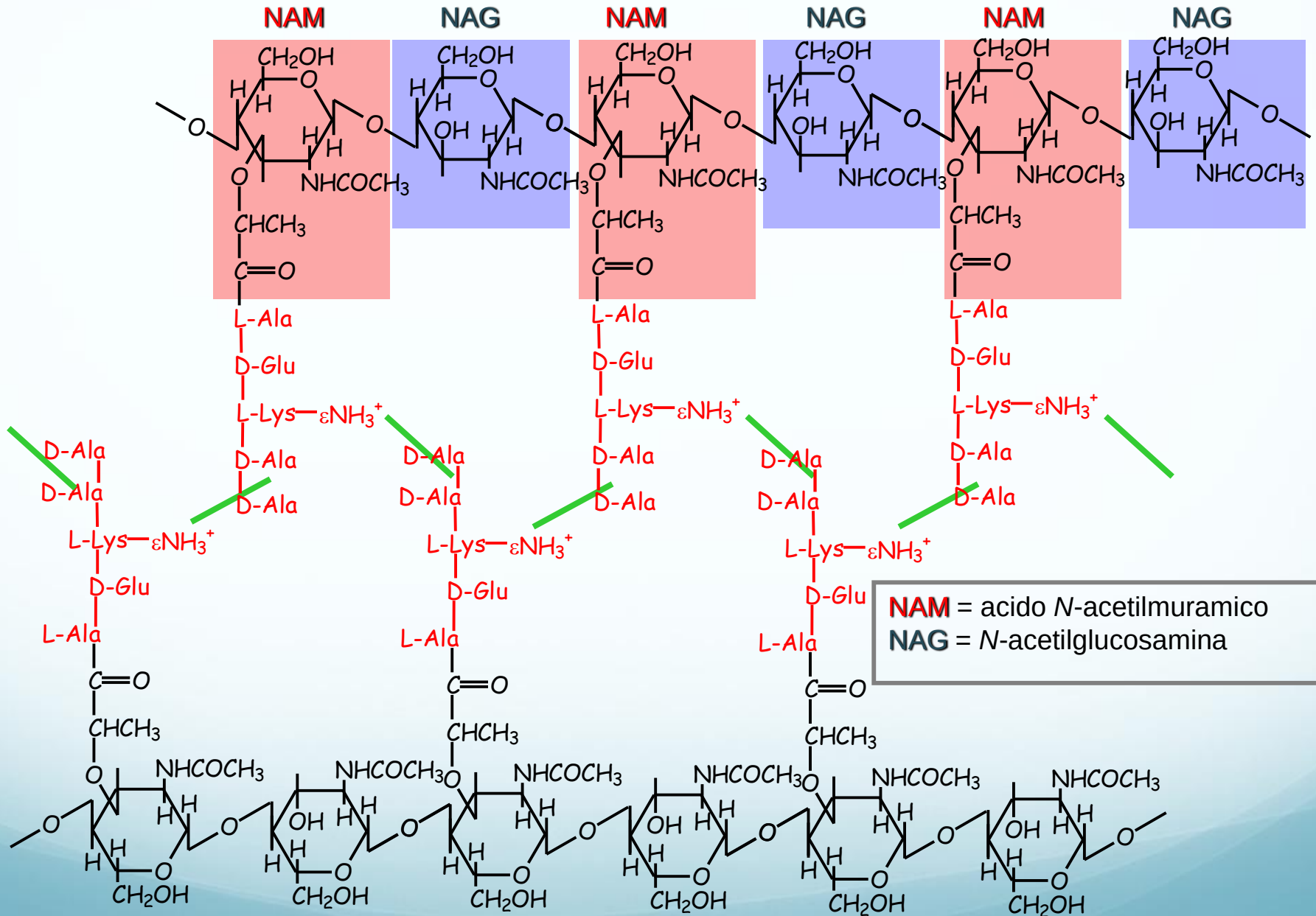
La funzione della parete cellulare batterica è quella di *supporto esterno protettivo* che preserva l'integrità della cellula nell'ambiente ipotonico nel quale la cellula funziona



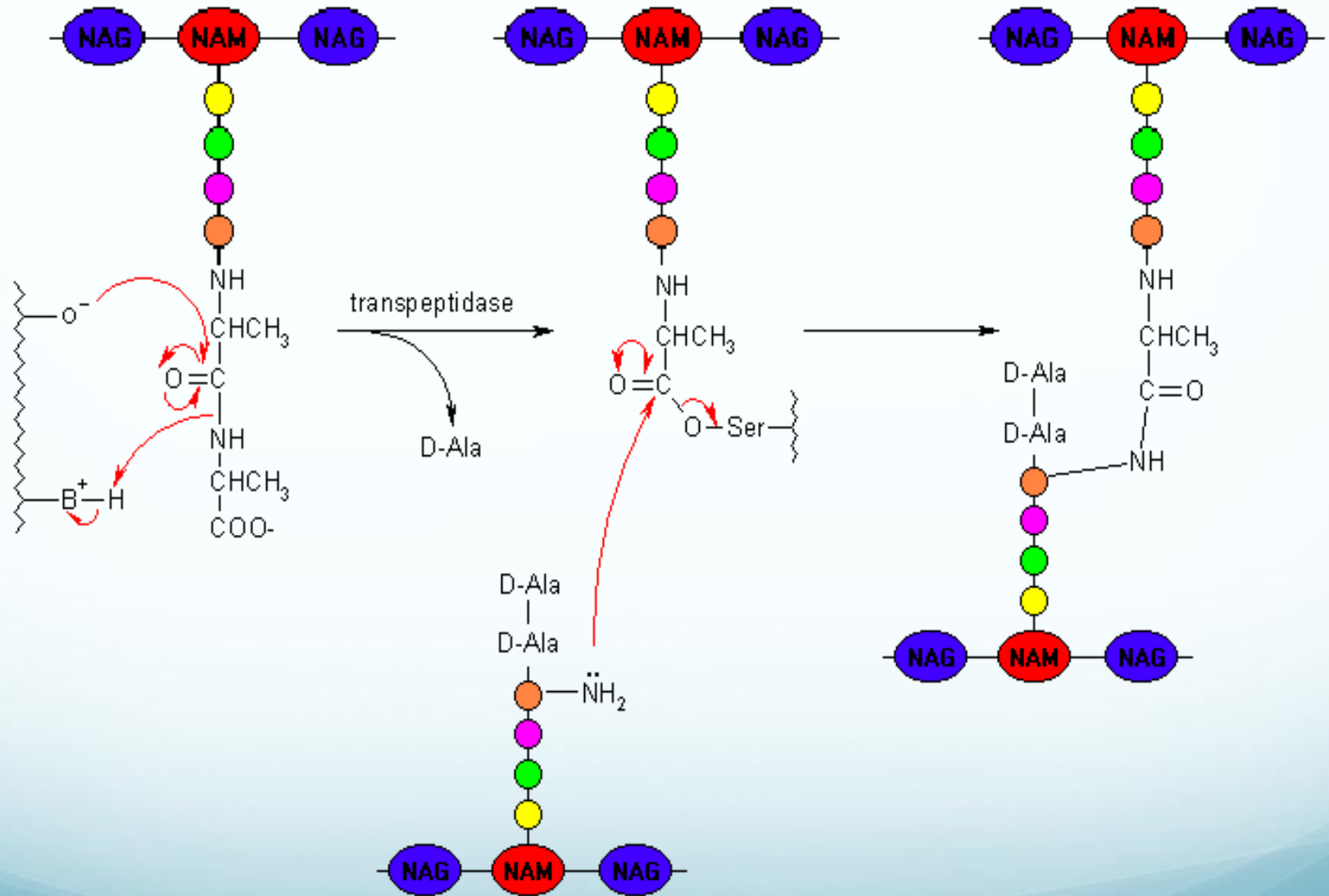
La parete cellulare conferisce *forma* e *rigidità* al batterio ed agisce come *barriera protettiva*.

Farmaci che inibiscono questa sintesi in cellule in attiva crescita invariabilmente determinano lisi della cellula e quindi morte → **battericidi**

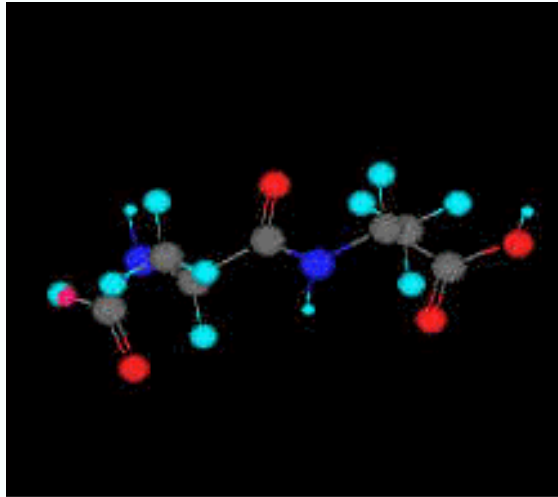
Struttura Peptidoglicano



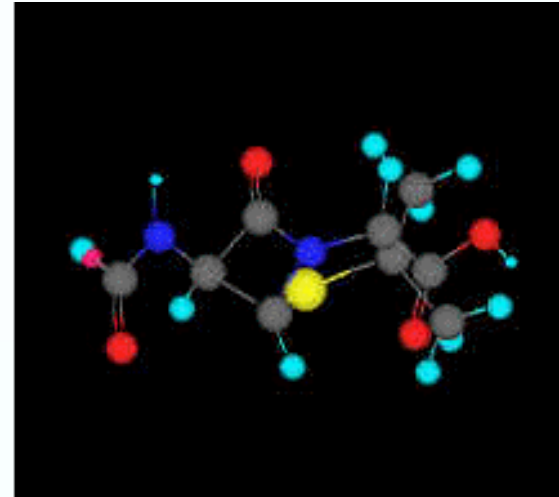
Formazione dei cross-link



Antibiotici β -lattamici $\rightarrow$ m.d.a.



D-Ala-D-Ala

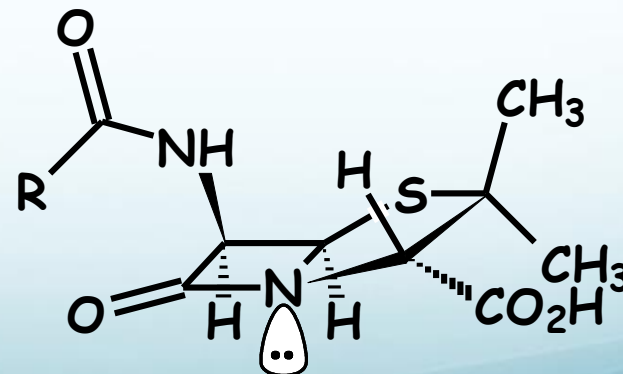


Penicillina



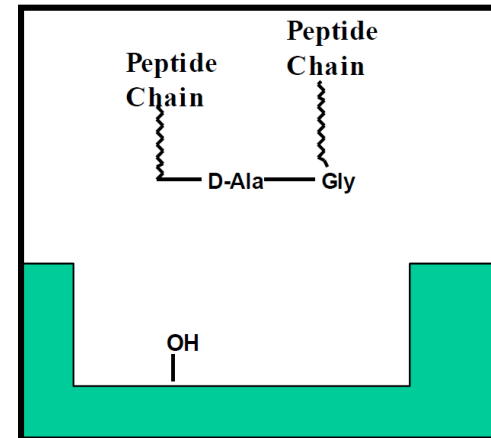
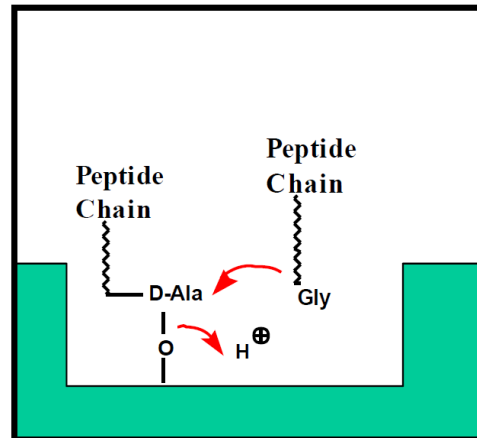
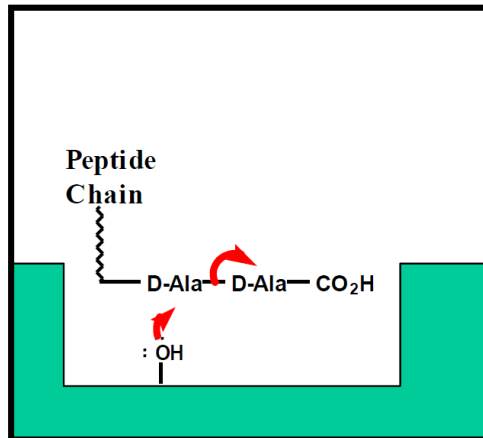
- Antimetaboliti del dimero D-Ala-D-Ala $\rightarrow$ inattivazione irreversibile traspeptidasi

- Alta reattività e forte tensione d'anello ne aumentano la potenza

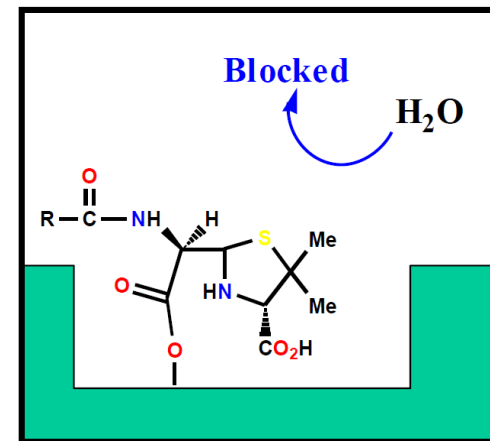
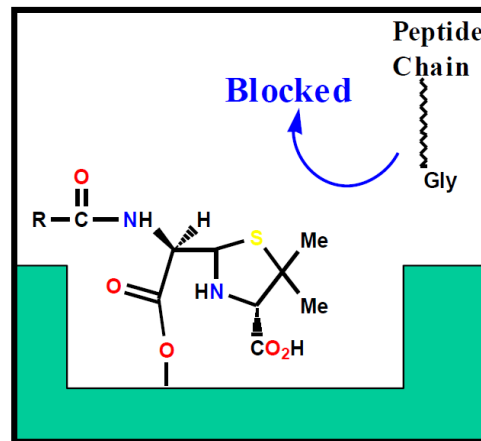
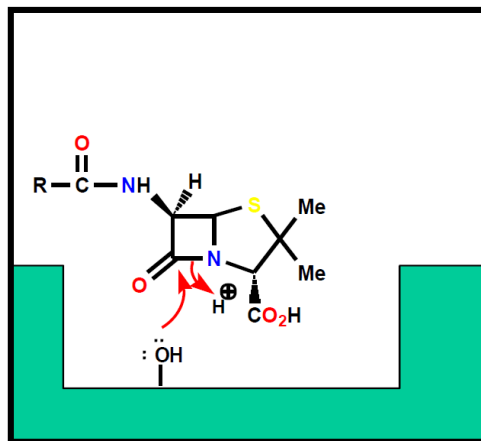


Antibiotici β -lattamici $\rightarrow$ m.d.a.

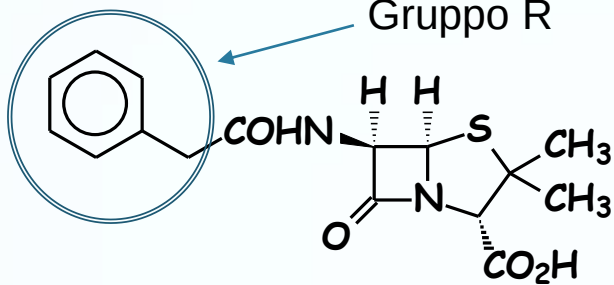
Meccanismo Normale



Meccanismo inibito da penicillina



Penicilli (farmaci rappresentativi)



BENZILPENICILLINA
(Penicillina G)

Penicillium notatum e chrysogenum

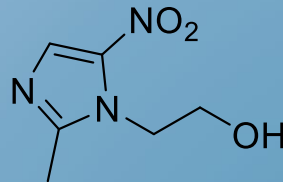
proprietà della benzilpenicillina

- 😊 attiva vs i Gram-positivi
- 😞 inattiva po
- 😞 azione breve
- 😞 inattivata da tutte le β -lattamasi
- 😞 reazioni allergiche

	R	acido stabile	β -lattamasi resistente	ampio spettro
FENETICILLINA		✓	-	-
METICILLINA		-	✓	-
CLOXACILLINA		-	✓	-
AMPICILLINA		✓	-	✓
AMOXICILLINA		✓	-	✓
PIPERACILLINA		-	-	✓ inclusa <i>Pseudomonas</i>

Classificazione degli antibiotici in base al meccanismo d'azione

→ Antibatterici che interferiscono con i processi metabolici



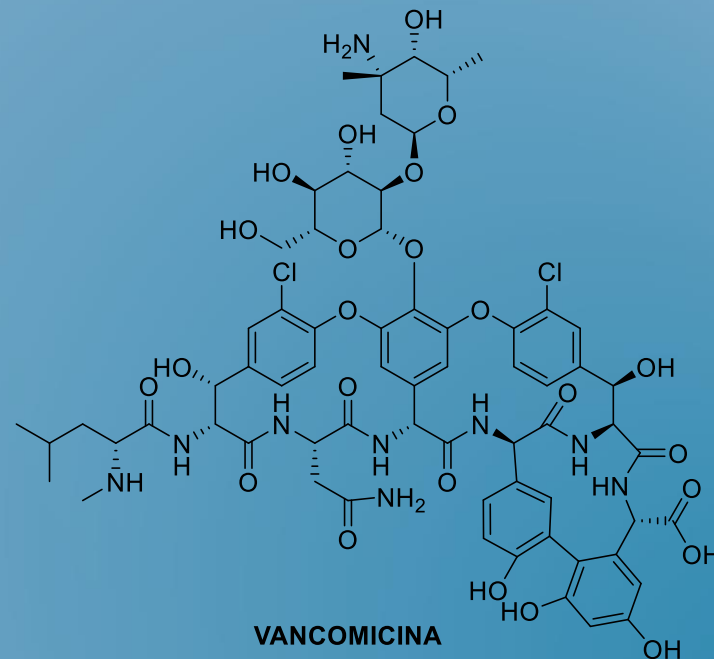
METRONIDAZOLO

- I nitro derivati mostrano un m.d.a che inizialmente implica una Serie di reazioni riduttive a carico del nitro gruppo.
- Inibizione di vari sistemi enzimatici metabolici
- danni al DNA provocati da radicali altamente reattivi che si Formano durante le reazioni riduttive
- battericida

Classificazione degli antibiotici in base al meccanismo d'azione

➔ **Antibatterici che interferiscono con la sintesi della parete batterica**

- È un recettore peptidico specifico ad elevata affinità per il dimero D-Ala-D-Ala del peptidoglicano in formazione.
- Schermando il substrato alla transpeptidasi, previene la formazione dei cross-link e porta a pareti cellulari difettose → ***battericida***
- ***Riservata ai Gram+ resistenti in uso ospedaliero***



Sintesi Proteica

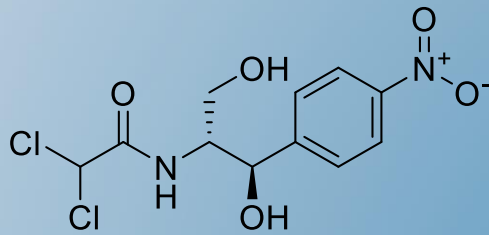
→ Antibatterici che interferiscono con la sintesi proteica



5' cap AUGAGAUACCAAGAACCUACCAAGGUAGAGCUUUAGCCCG AAAAAAAAAAAAAA 3'

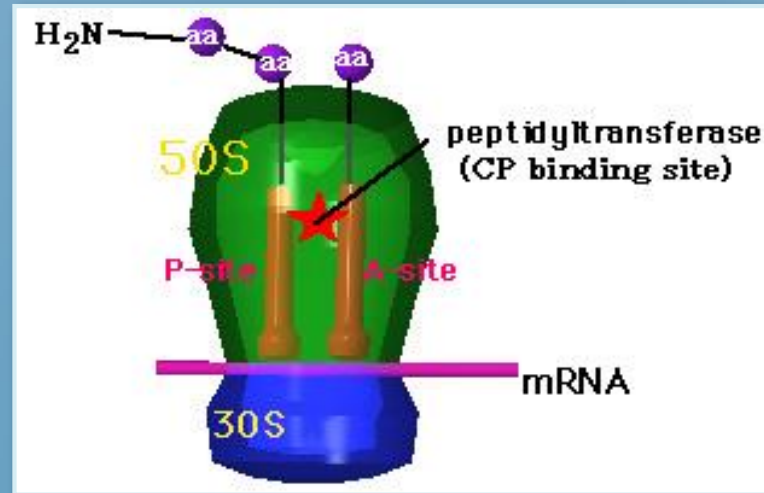
Classificazione degli antibiotici in base al meccanismo d'azione

→ Antibatterici che interferiscono con la sintesi proteica



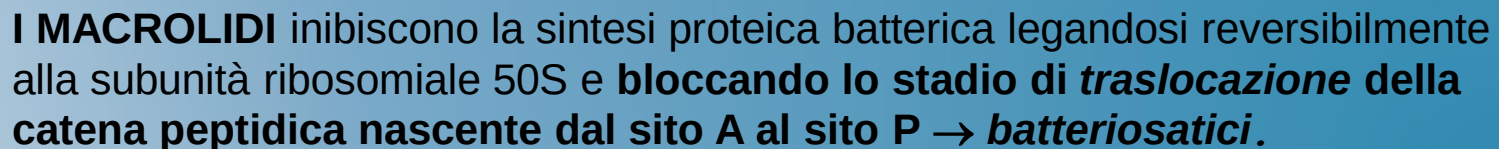
CLORAMFENICOLO

- Inibisce la sintesi proteica batterica legandosi reversibilmente alla subunità ribosomiale 50S inibendo così la formazione del legame peptidico
- **effetto batteriostatico**



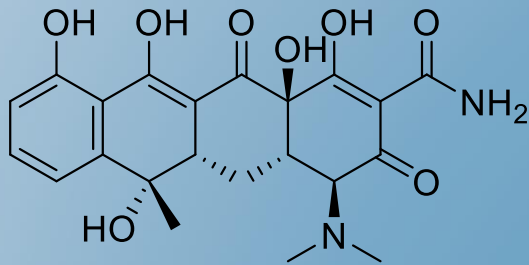
- Sembra si leghi al sito **Accettore** **inibendo in modo competitivo la *pepetidiltransfersi***.
- Il legame amidico = legame peptidico.

➡ **Antibatterici che interferiscono con la sintesi proteica**



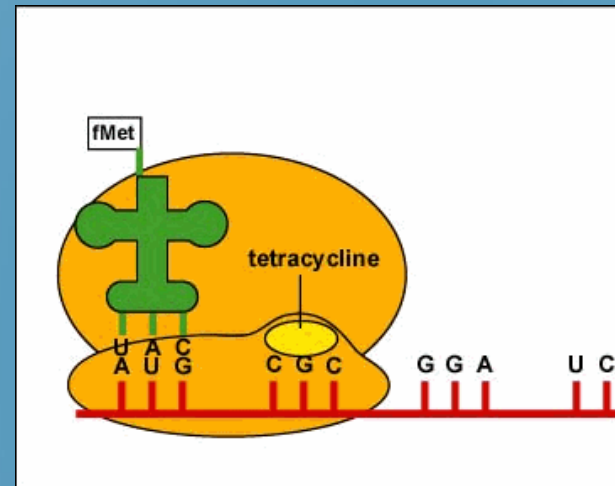
Classificazione degli antibiotici in base al meccanismo d'azione

→ Antibatterici che interferiscono con la sintesi proteica

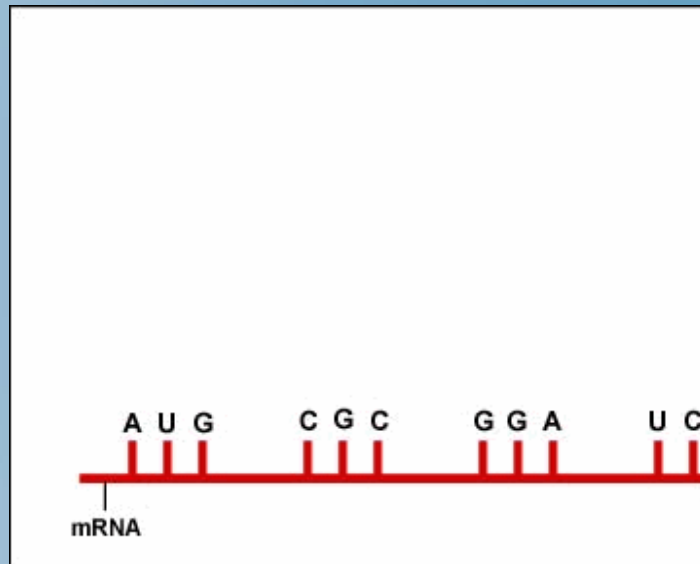


TETRACICLINA

- Le tetracicline (T) inibiscono la sintesi proteica batterica legandosi alla subunità ribosomiale 30S e **bloccando il legame del tRNA al sito A**
- ***effetto batteriostatico***

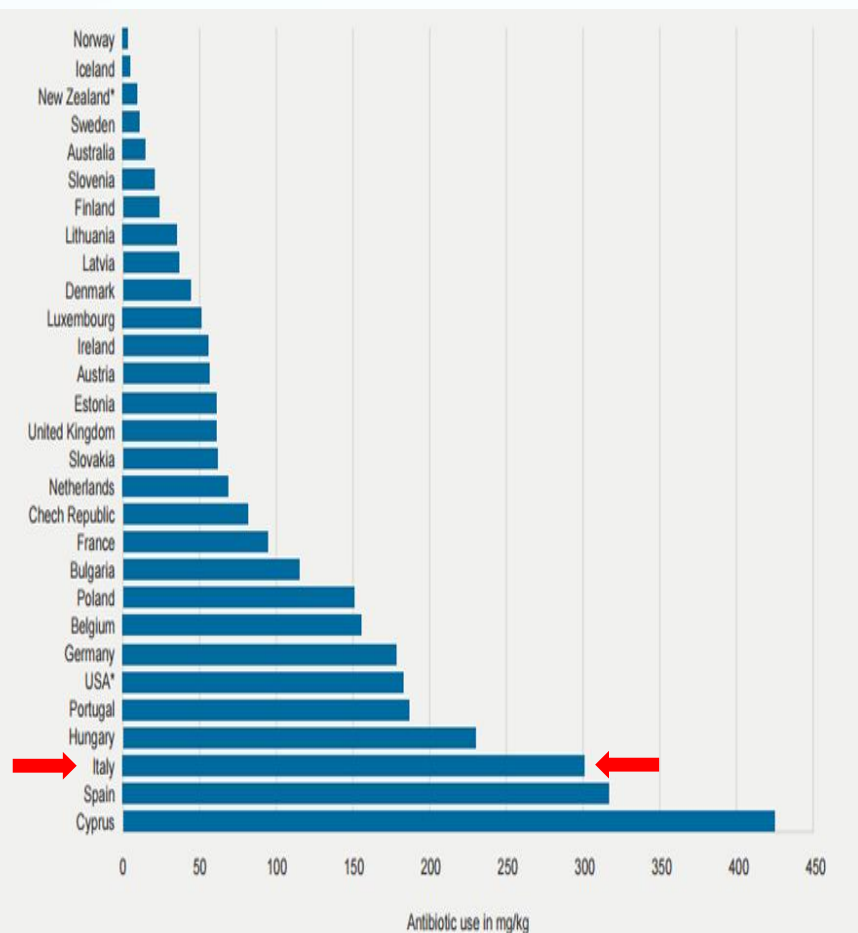


➡ **Antibatterici che interferiscono con la sintesi proteica**



(AG) inibiscono la sintesi proteica batterica legandosi irreversibilmente alla subunità ribosomiale 30S **inibendo la formazione del complesso di inizio** e anche determinando degli **errori** di lettura del codice genetico (produzione di proteine non-senso)→ **effetto battericida**

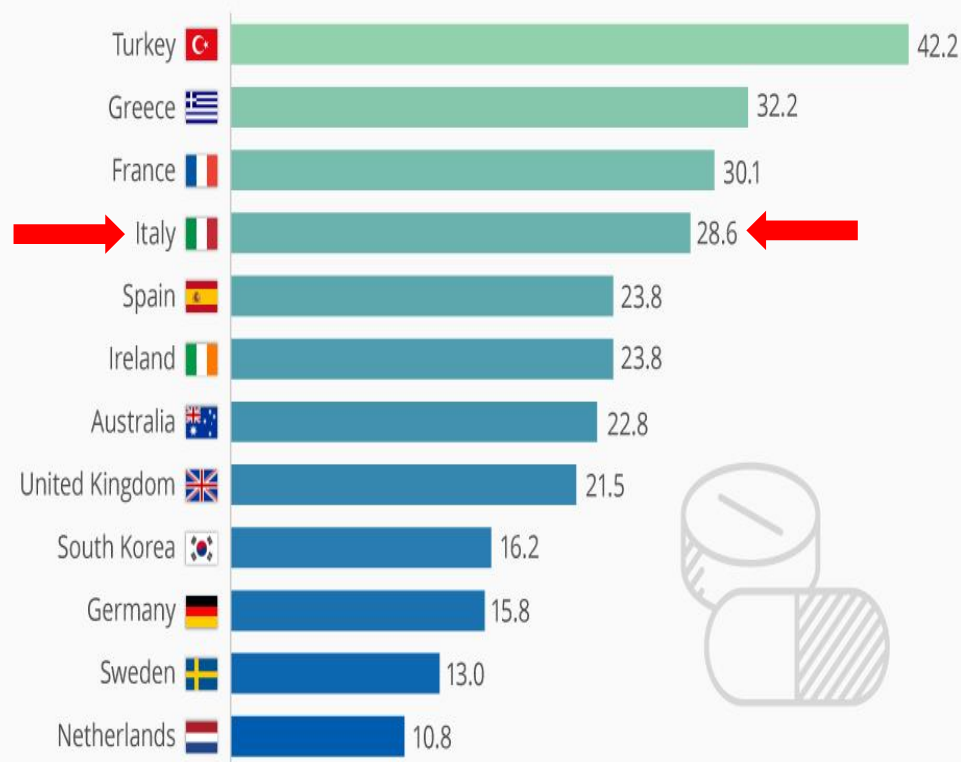
Casistiche sul consumo medio di antibiotici



Source: UK Review on Antimicrobial Resistance, 2016

The World's Biggest Consumers Of Antibiotics

Defined daily dose of antibiotics per 1,000 people in selected countries (2013)



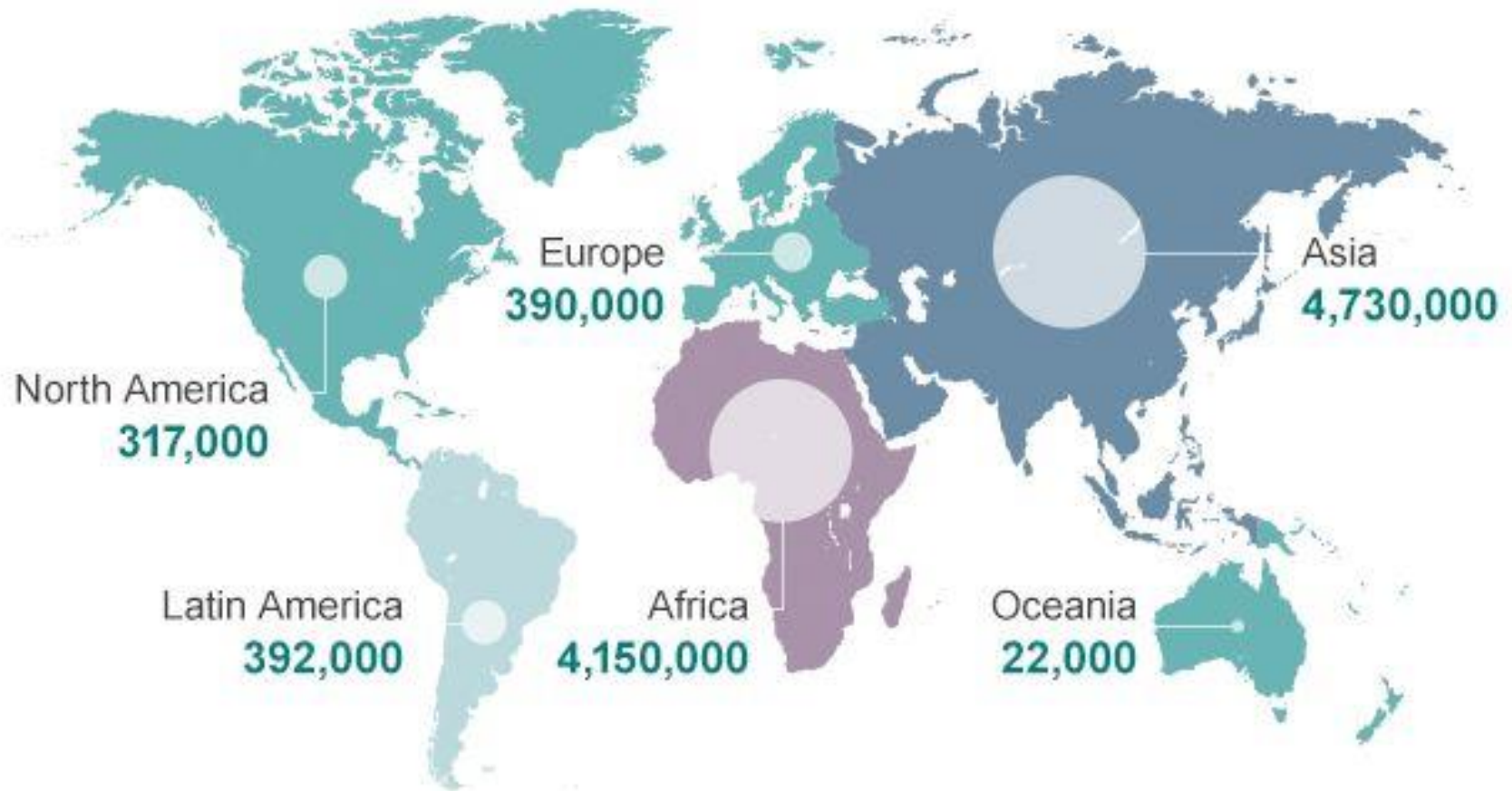
Source: OECD



Forbes statista

Previsione OMS numero morti totali per AR

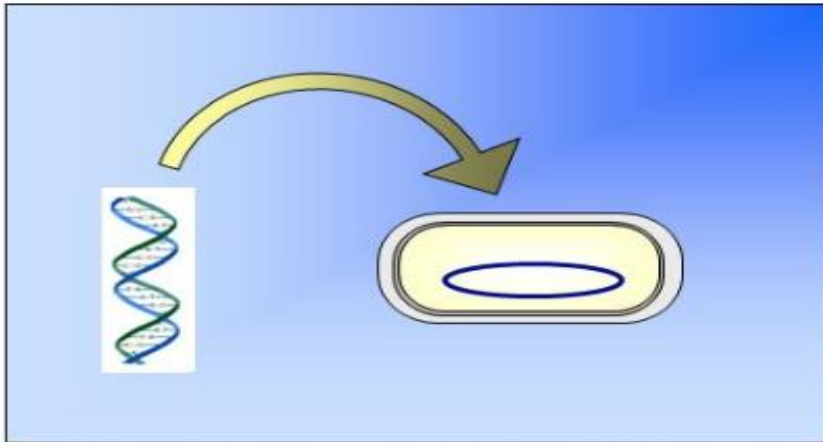
Deaths attributable to antimicrobial resistance every year by 2050



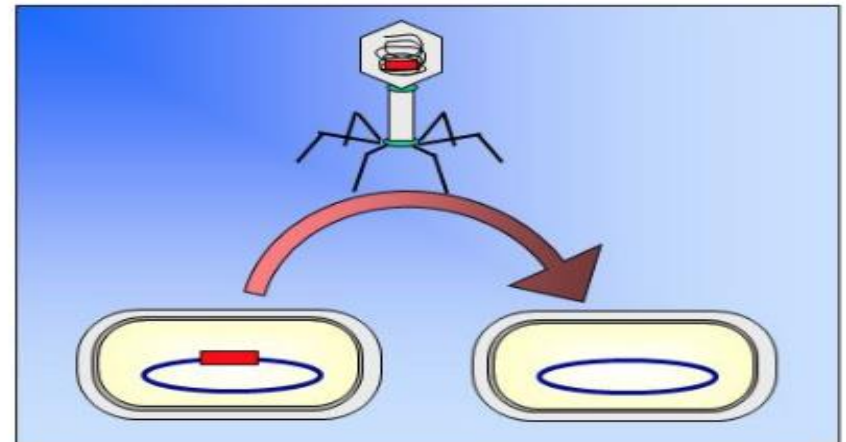
Source: Review on Antimicrobial Resistance 2014

Farmacoresistenza

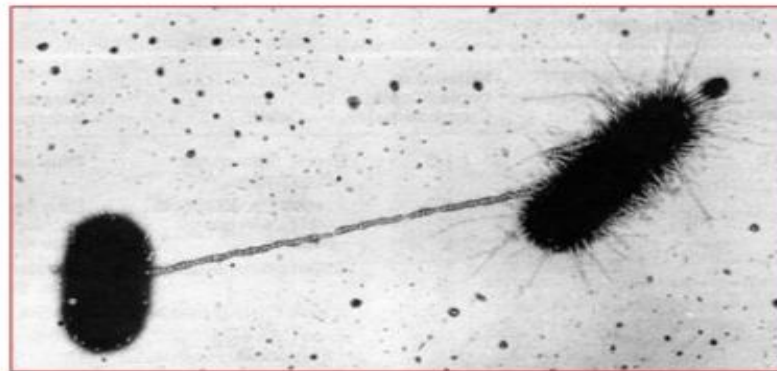
Trasformazione



Trasduzione



Coniugazione



2. **scambio genetico** di materiale cromosomiale o, più frequentemente, extracromosomiale (plasmidi), per *trasformazione, trasduzione, coniugazione*;

Meccanismi biochimici della farmacoresistenza

- ▶ diminuito uptake o aumentato efflusso del farmaco

- ▶ modificazione del target

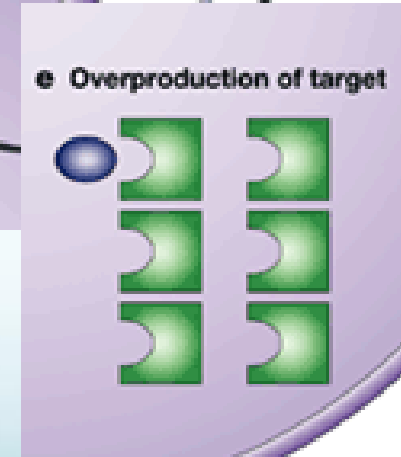
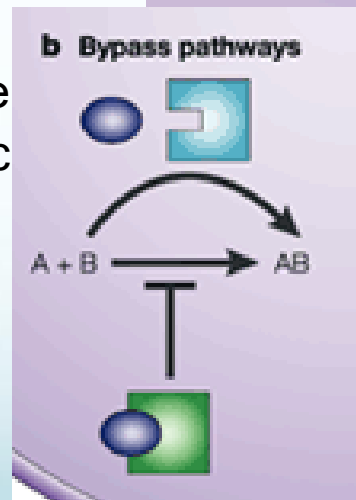
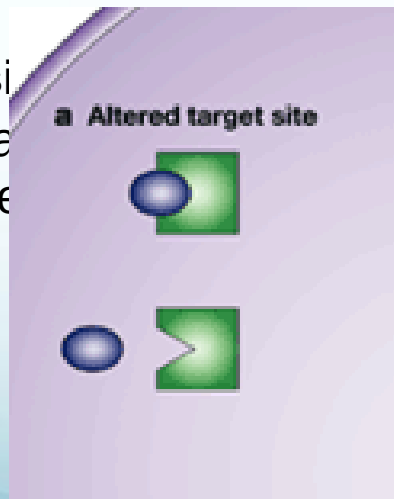
alterazione del sito/ d'interazione del farmaco sul target che così diventa insensibile al farmaco

- riduzione dell'importanza fisiologica del target
- sovraespressione dell'enzima target

For example,
 β -lactamase inhibitors

Increased
pump-out

▶ si...
di in...
prese...



Farmacoresistenza



BATTERI CON PROFILI MDR!!!



• Il fenomeno
che i batteri
antimicrobici

• Può
in condizioni

Tale fenomeno
molecole
ma...

..LA CREAZIONE DI
MOLECOLE...

VO

ere

nuove

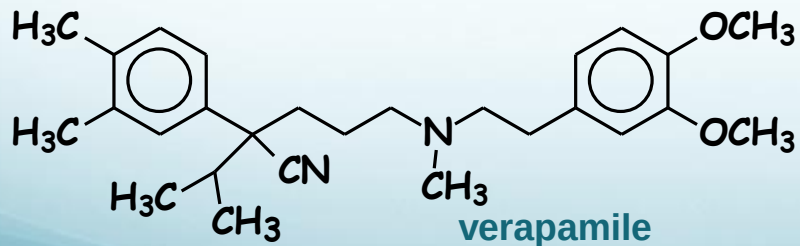
Resistenza multipla- MDR

- Resistenza verso diverse classi di antibiotici aventi differente struttura e m.d.a.
- Nella MDR un ruolo importante è svolto da proteine che funzionano da pompe estrudenti il chemioterapico riducendone la concentrazione intracellulare (no MIC).
- Le pompe estrudenti sono proteine transmembrana e possono essere classificate in base al meccanismo con cui espletano la loro funzione, in due grandi famiglie:

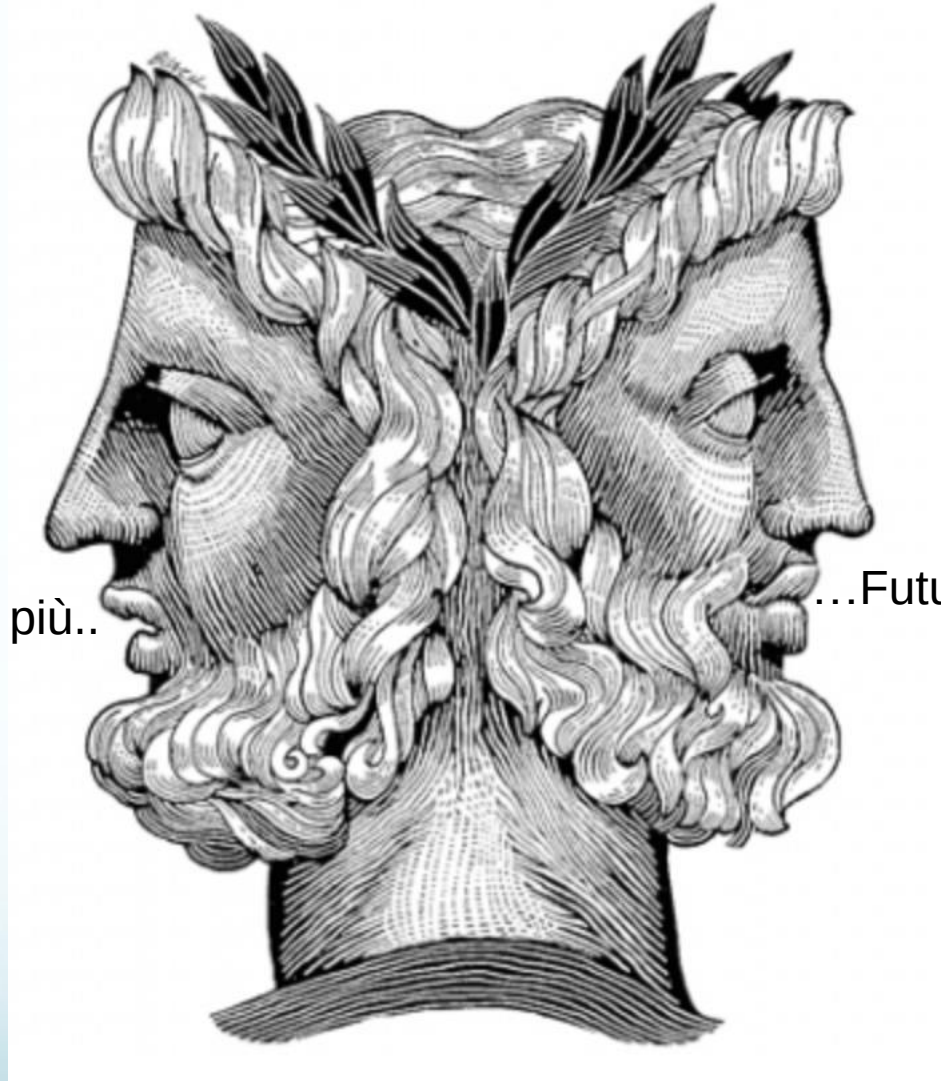
-**ATP BINDING CASSETTE o TRASPORTATORI PRIMARI** (funzionano usando ATP come fonte energetica)

-**PROTON MOTIVE FORCE** dependent protein(PMF) **o TRASPORTATORI SECONDARI** (utilizzano come forza motrice un gradiente protonico che si genera a ridosso della membrana)

- Il chemioterapico viene catturato dalla proteina e viene espulso dalla cellula in seguito a una variazione conformazionale della proteina che usa ATP come fonte di energia
- Sono note sostanze, come il **verapamile**, che inibiscono questo processo o...:
 - impedendo la variazione conformazionale utile
 - sostituendosi come substrato al chemioterapico



Conclusioni: Giano Bifronte



Passato che non è più..

....Futuro che non è ancora.

A microscopic image showing numerous blue, rod-shaped bacteria with long, thin flagella. The bacteria are scattered across the frame, with some in sharp focus and others blurred in the background. The overall color is a deep blue.

Grazie per l'attenzione