

# ANTIINFETTIVI

- Antibiotici e chemioterapici (antibatterici)
  - Antifungini
  - Antivirali
- 
- An abstract 3D visualization of a molecular structure, possibly a protein or a complex molecule, rendered in a blue wireframe style. The structure is composed of interconnected points and lines, forming a complex, multi-layered shape. A prominent feature is a large, flat, circular ring-like structure at the bottom, with a smaller, more intricate structure above it. A bright red, glowing point or cluster is visible in the center, surrounded by a soft red glow. The overall aesthetic is futuristic and scientific.

# ANTIBIOTICI

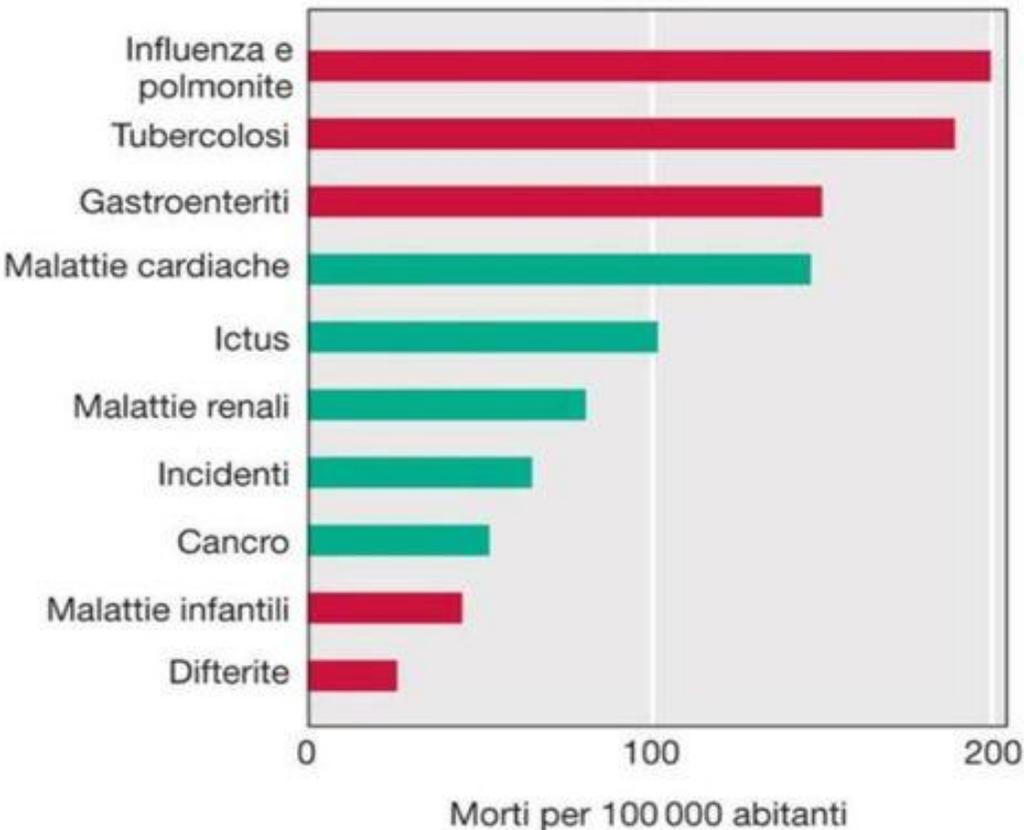
una storia di successi nella lotta alle infezioni

Aspettativa di vita (media)

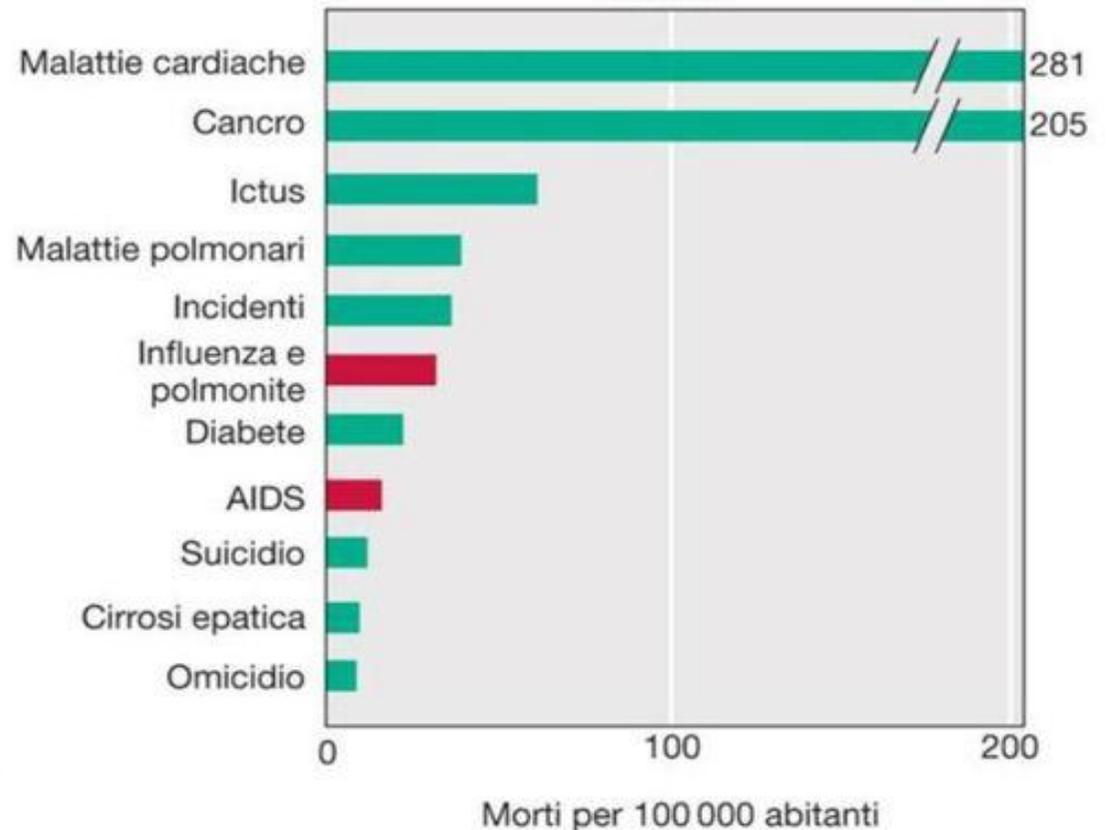
1900 = 47 anni

2000 = 80 anni

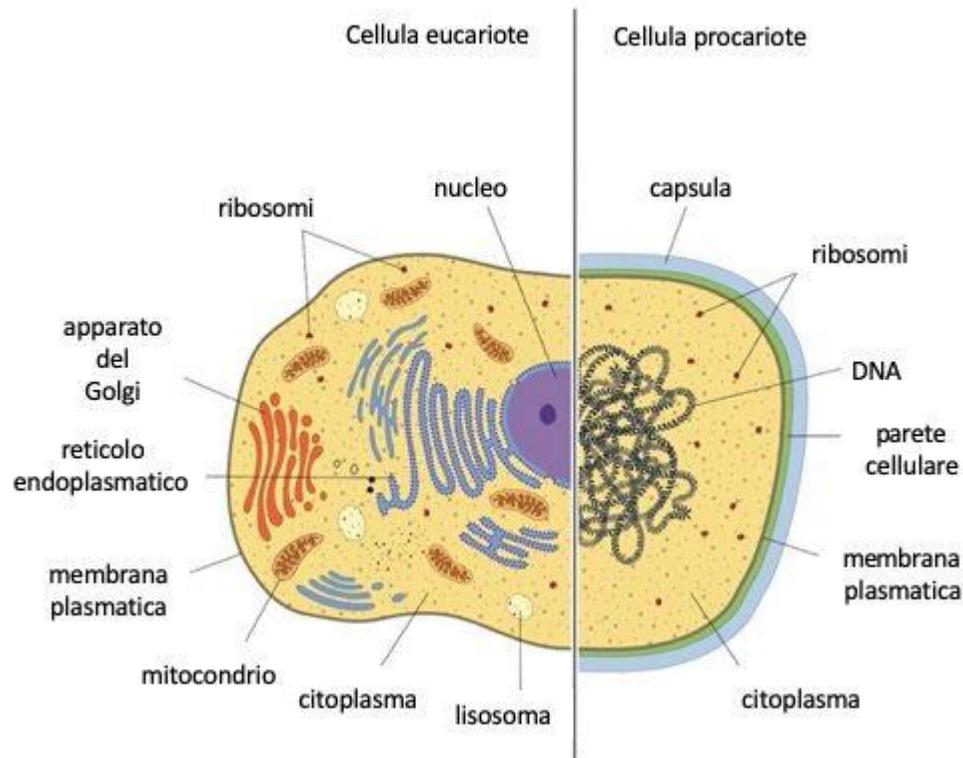
1900



2000



# CELLULE EUCARIOTICHE E PROCARIOTICHE



*Principali differenze tra cellula eucariote e procariote e caratteristiche comuni*

Gli **eucarioti** possiedono un nucleo delimitato da una doppia membrana nucleare interrotta da pori che permettono sia il passaggio di ioni e macromolecole, sia l'interazione fra il nucleo e il citoplasma. La parte più attiva del nucleo, nella quale si trovano grandi quantità di proteine enzimatiche e acidi nucleici, necessari a "leggere" il codice genetico, è chiamata nucleolo.

Le cellule **procariote**, invece, non hanno un nucleo ma una regione chiamata nucleotide.

Negli eucarioti, il materiale genetico del DNA è suddiviso in coppie di cromosomi, mentre il DNA che forma il nucleotide nei procarioti è, la maggior parte delle volte, presente in singola copia e circolare. Inoltre, molti procarioti contengono oltre al cromosoma, altri pezzi di DNA circolari, chiamati plasmidi.

**Membrana citoplasmatica (o cellulare):** tutte le cellule possiedono una barriera di permeabilità che separa l'interno della cellula, costituito dal citoplasma, dall'ambiente esterno

**Citoplasma:** miscela acquosa di macromolecole come proteine, lipidi, acidi nucleici e polisaccaridi

**Ribosomi:** organelli coinvolti nella sintesi delle proteine. Sebbene i ribosomi delle cellule eucariote siano più grandi, più complessi e legati da una membrana, in entrambi i tipi di cellule sono composti da due subunità: una più grande e una più piccola (chiamate 60S e 40S negli eucarioti e 50S e 30S nei procarioti);

**Parete cellulare:** posizionata all'esterno della membrana cellulare, costituisce uno strato molto più forte di quest'ultima conferendo resistenza strutturale alla cellula. La parete si trova in tutte le cellule delle piante e in molti microrganismi, mentre è raro trovarla nelle cellule animali.

# MECCANISMI D'AZIONE DEGLI ANTIINFETTIVI

Disinfettanti?

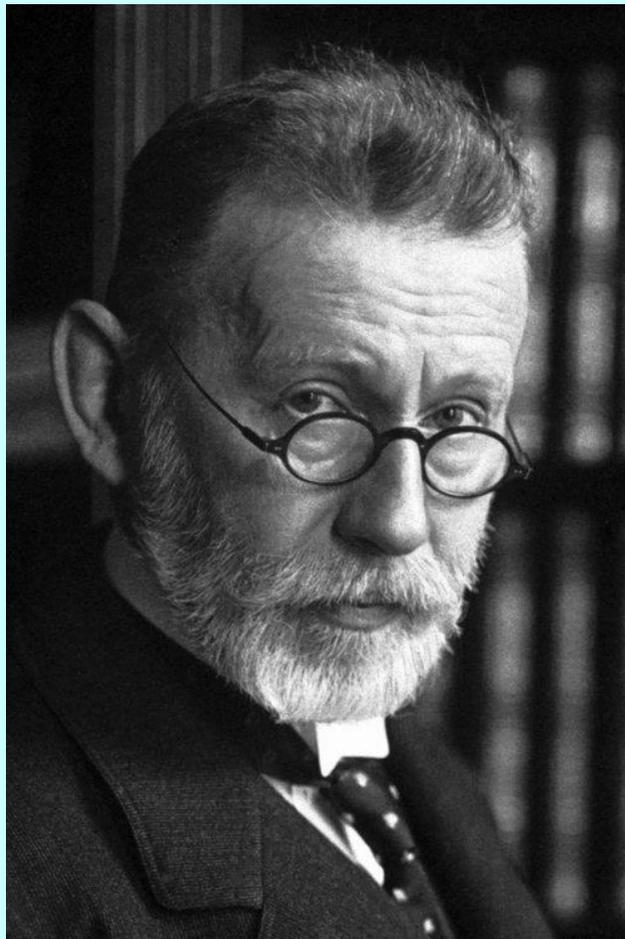
- Inibizione di processi metabolici specifici degli agenti infettivi
- Inibizione della sintesi o attivazione di enzimi che distruggono la parete cellulare batterica (antibiotici  $\beta$ -lattamici, cicloserina, vancomicina)
- Azione diretta sulla membrana cellulare batterica con cambiamento della permeabilità (detergenti, nistatina, anfotericina)
- Inibizione della sintesi proteica mediante azione sui ribosomi (cloramfenicolo, tetraciclina, eritromicina)
- Alterazione della sintesi proteica (amminoglicosidi)
- Azione sul metabolismo nucleosidico, inibizione di RNA polimerasi (rifamicine, quinoloni)
- Analoghi di acidi nucleici antivirali (zidovudina, aciclovir)

# ANTIBIOTICI

## DEFINIZIONE DI ANTIBIOTICI:

*Sostanze, prodotte da microorganismi, capaci di inibire a basse dosi la crescita ed eventualmente distruggere altri microorganismi.*

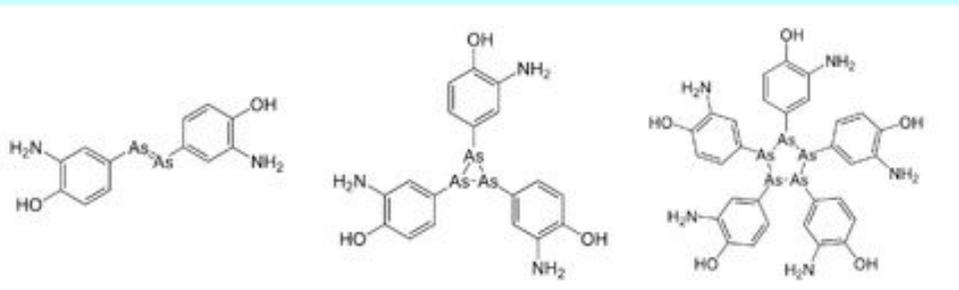
*Selman Waksman (1941)*



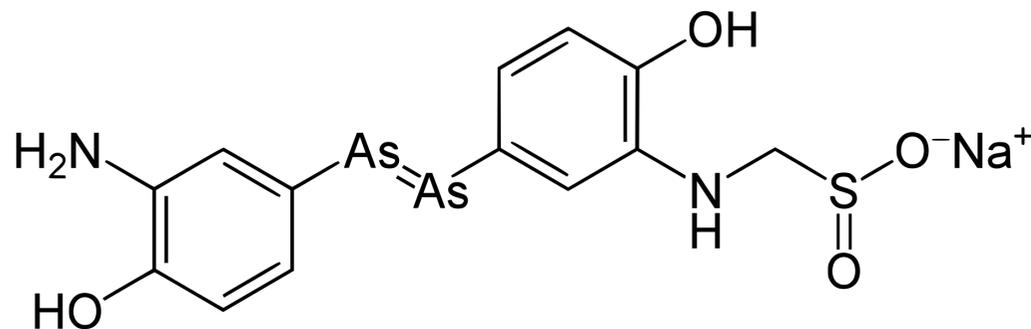
## Paul Ehrlich (1854-1915) - “Magic Bullet”

Microbiologo e immunologo tedesco, è il fondatore della **Chemioterapia**, terapia in grado di attaccare specifici bersagli, microrganismi patogeni capaci di provocare malattie infettive.

Dal 1906 cercò di individuare sostanze chimiche in grado di avere un’alta specificità verso le infezioni. Le fondamenta della Chemioterapia nascono dallo studio dell’agire delle sostanze coloranti. A tal proposito si interessò del trattamento di malattie protozoarie, produsse il *rosso trypan*, efficace contro i tripanosomi. Nel corso dei suoi esperimenti di colorazione selettiva delle cellule del sistema immunitario, Ehrlich aveva testato gli effetti della tintura all’anilina *blu di metilene* sul plasmodio della malaria, sfruttando l’esame della colorazione dei batteri messa punto dal patologo danese **Hans Joachim Christian Gram** nel 1884. Il premio Nobel tedesco concentrò poi la sua attenzione sul *Treponema pallidum*, il batterio della sifilide individuato nel 1905 da Fritz Schaudinn e Paul Erich Hoffmann. Dopo prolungate e pazienti ricerche di laboratorio, con la preparazione 606, che riprendeva quella dei coloranti azoici, ma con l’arsenico al posto dell’azoto, nacque il **Salvarsan** (un gioco di parole per contrazione di “l’arsenico che salva”), il primo chemioterapico con una tossicità accettabile attivo contro la sifilide, seguito dopo pochi anni dal Neosalvarsan.



Salvarsan



Neosalvarsan

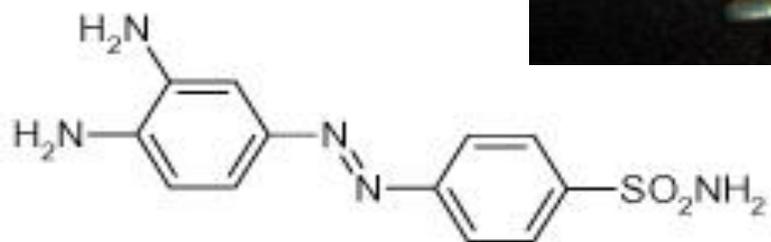
# SULFAMMIDICI



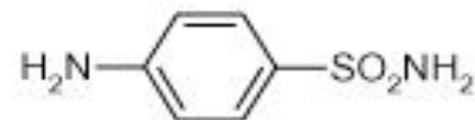
**Gerhard Dogmak**  
IG Farbenindustries  
(1932)



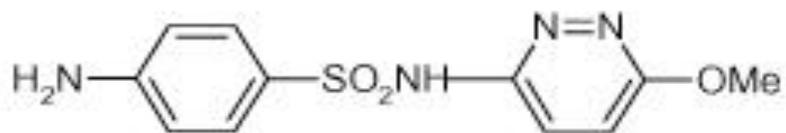
**Federico Nitti**  
Istituto Pasteur  
(1935)



PRONTOSIL RUBRUM

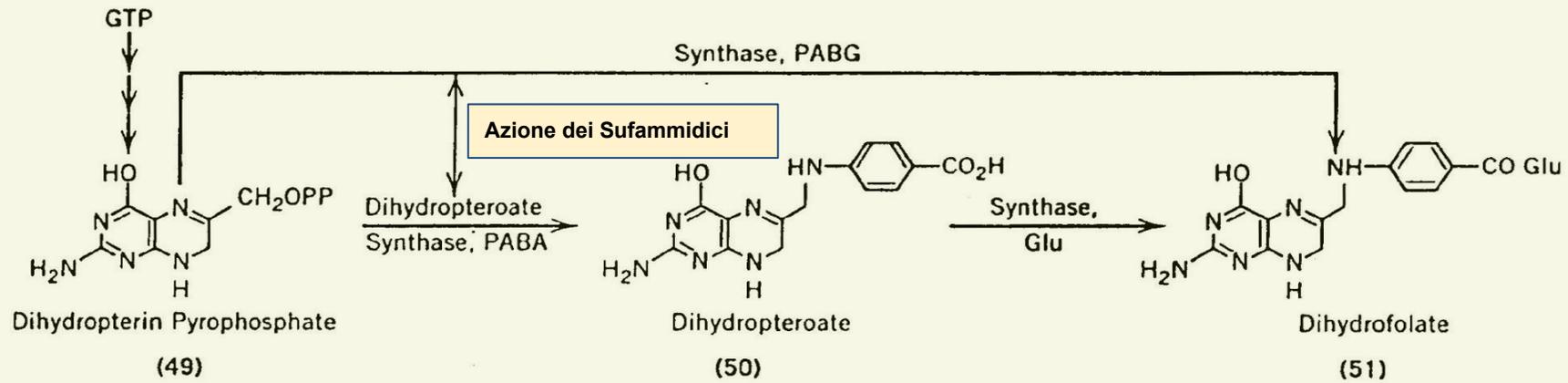


SULFANILAMMIDE

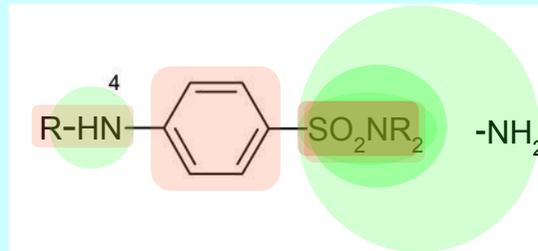


3-SULFANILAMMIDO-6-METOSSIPIRIDAZINA  
3-(p-AMMINOBENZENSULFONAMMIDO)-6-METOSSIPIRIDAZINA  
N-1-(6-METOSSI-3-PIRIDAZINIL)SULFANILAMMIDE

# SULFAMMIDICI



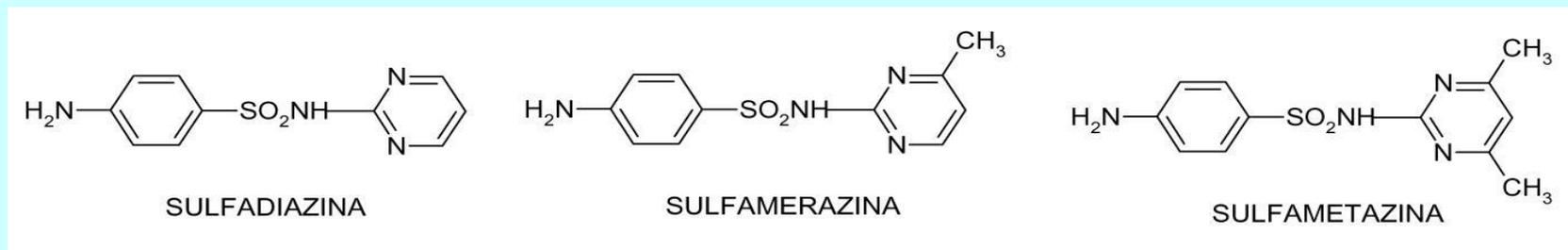
# RELAZIONI STRUTTURA-ATTIVITÀ DEI SULFAMMIDICI



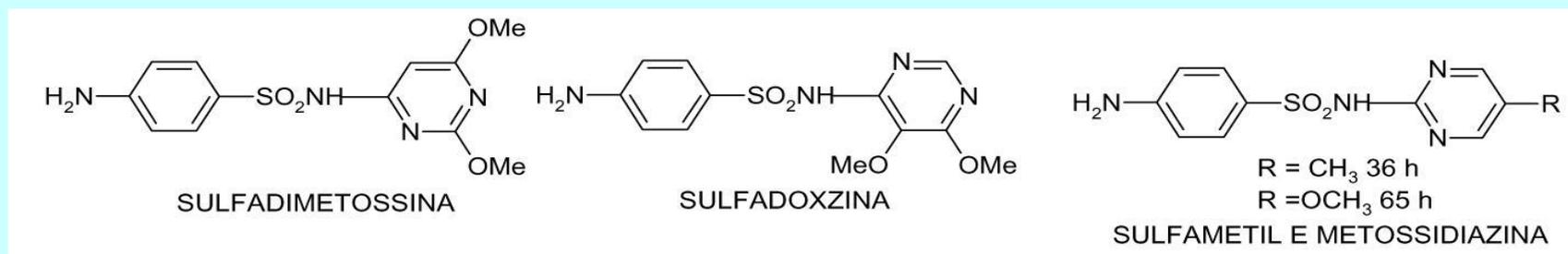
- Il gruppo ammino ed il gruppo sulfonile devono essere in posizione *para* sull'anello benzenico.
- Il gruppo ammino deve essere non sostituito oppure deve liberarsi *in vivo*.
- La sostituzione dell'anello benzenico con altri sistemi ciclici o l'aggiunta di gruppi sostituenti sull'anello diminuisce o annulla l'attività.
- La sostituzione del gruppo  $SO_2NH_2$  con il gruppo  $SO_2C_6H_4-p-NH_2$  mantiene l'attività mentre lo scambio con  $CONH_2$ ,  $COC_6H_4-p-NH_2$  riduce molto l'attività.
- $N^1$ -Monosostituzioni portano a derivati più attivi con caratteristiche farmacocinetiche molto variabili.  $N^1$ -Disostituzione porta a derivati inattivi.

# FARMACOCINETICA SULFAMMIDICI

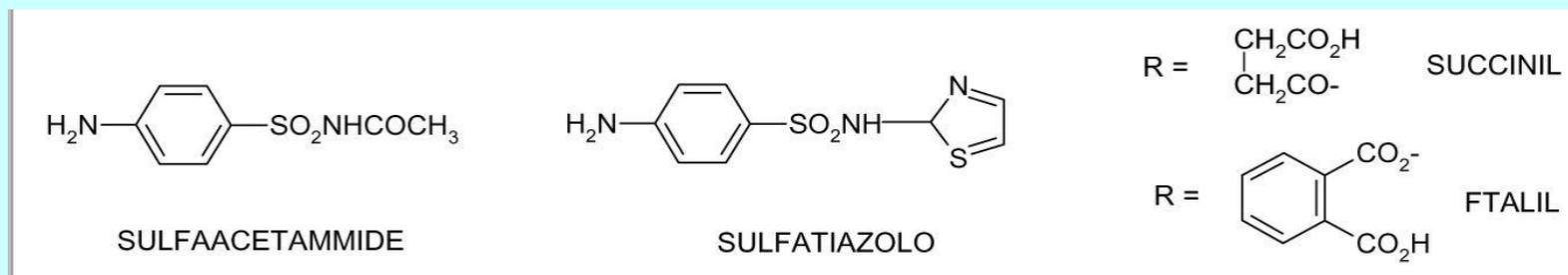
- Sulfamidici classici ad assorbimento veloce con **breve emivita**



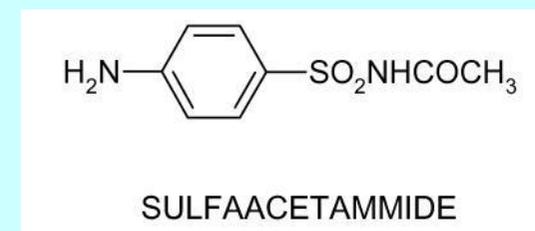
- Sulfamidici ritardo assorbiti velocemente con **lunga emivita**



- Sulfamidici intestinali non (o poco) assorbiti



- Sulfamidici per usi particolari



# RESISTENZA AGLI ANTIMICROBICI

- Impedimento al raggiungimento del sito d'azione
  - Enzimi di membrana inattivanti
  - Cambiamenti della permeabilità della membrana
  - Disattivazione di sistemi di trasporto
- Variazioni del bersaglio degli antibiotici
  - Mutazioni (eventi casuali)
  - Trasduzioni (batteriofagi)
  - Trasformazioni (incorporazione di DNA libero nel genoma)
  - Coniugazioni (passaggio di geni da una cellula batterica all'altra per contatto diretto)

# I MECCANISMI DELLA RESISTENZA

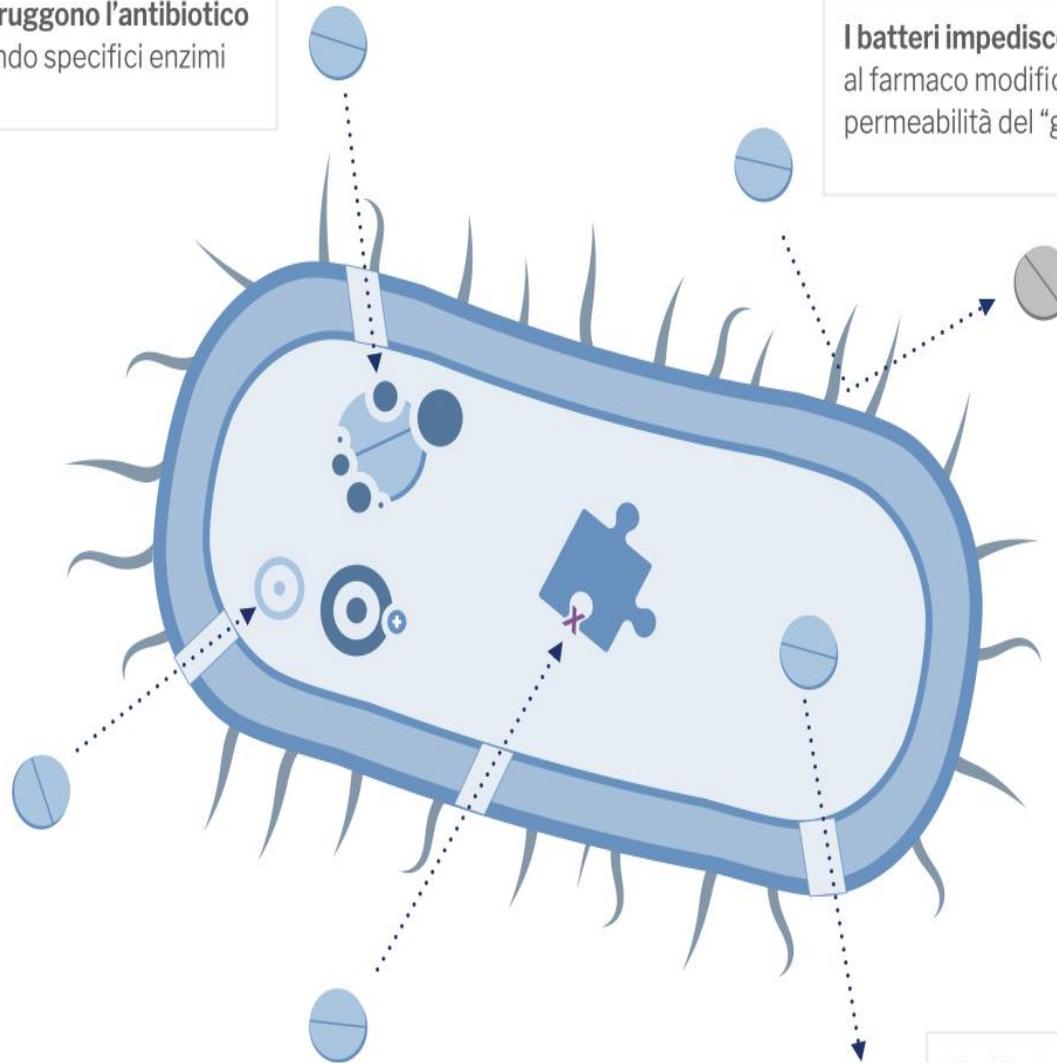
I batteri alterano o distruggono l'antibiotico usando specifici enzimi

I batteri impediscono l'accesso al farmaco modificando la permeabilità del "guscio"

I batteri sviluppano un meccanismo alternativo a quello colpito dall'antibiotico

I batteri modificano la struttura del bersaglio impedendo al farmaco di agire

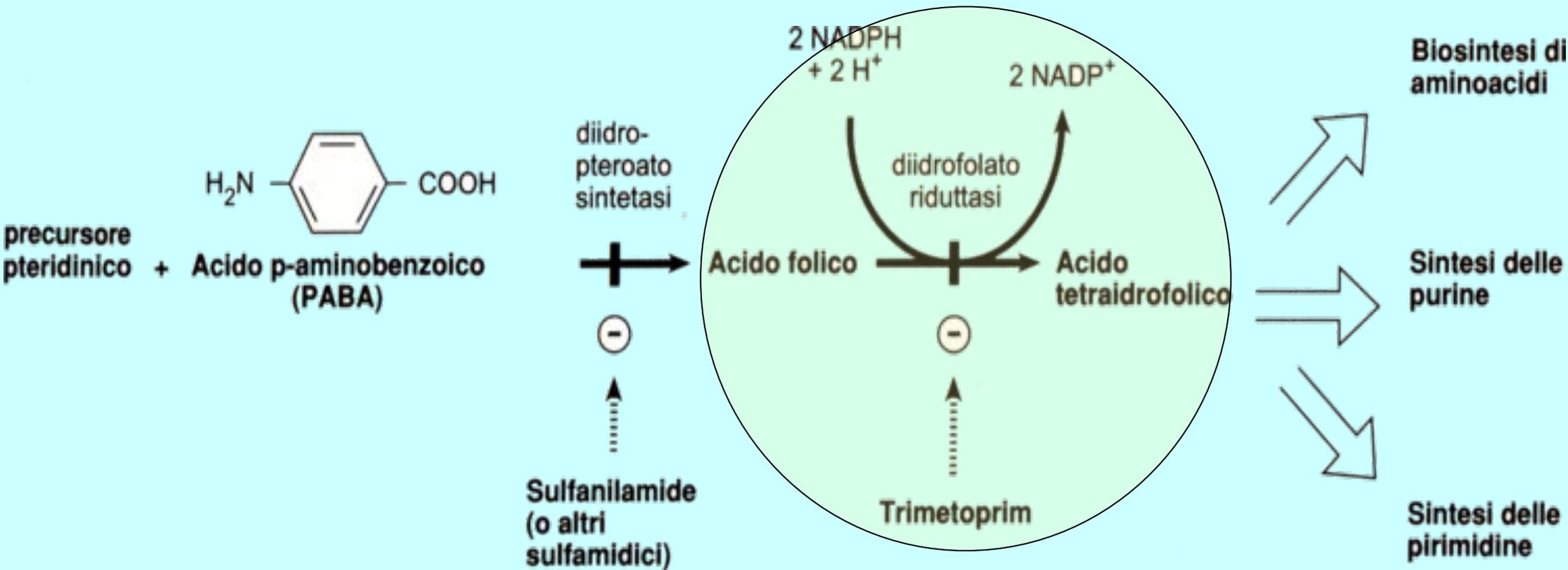
I batteri attivano sistemi di espulsione del farmaco



# RESISTENZA AI SULFAMMIDICI

- Aumentata produzione di PABA da parte del patogeno
- Alterata specificità dell'enzima bersaglio
- Acquisizione di acido folico (solo protozoi)
- Riduzione della permeabilità della cellula batterica al sulfamidico

# INIBITORI REDUTTASI



## INIBITORE REDUTTASI BATTERICA



TRIMETROPRIM

## INIBITORE REDUTTASI EUCARIOTICA



METOSSITREXATO

# SULFAMMIDICI DIURETICI

## ANIDRASE CARBONICA

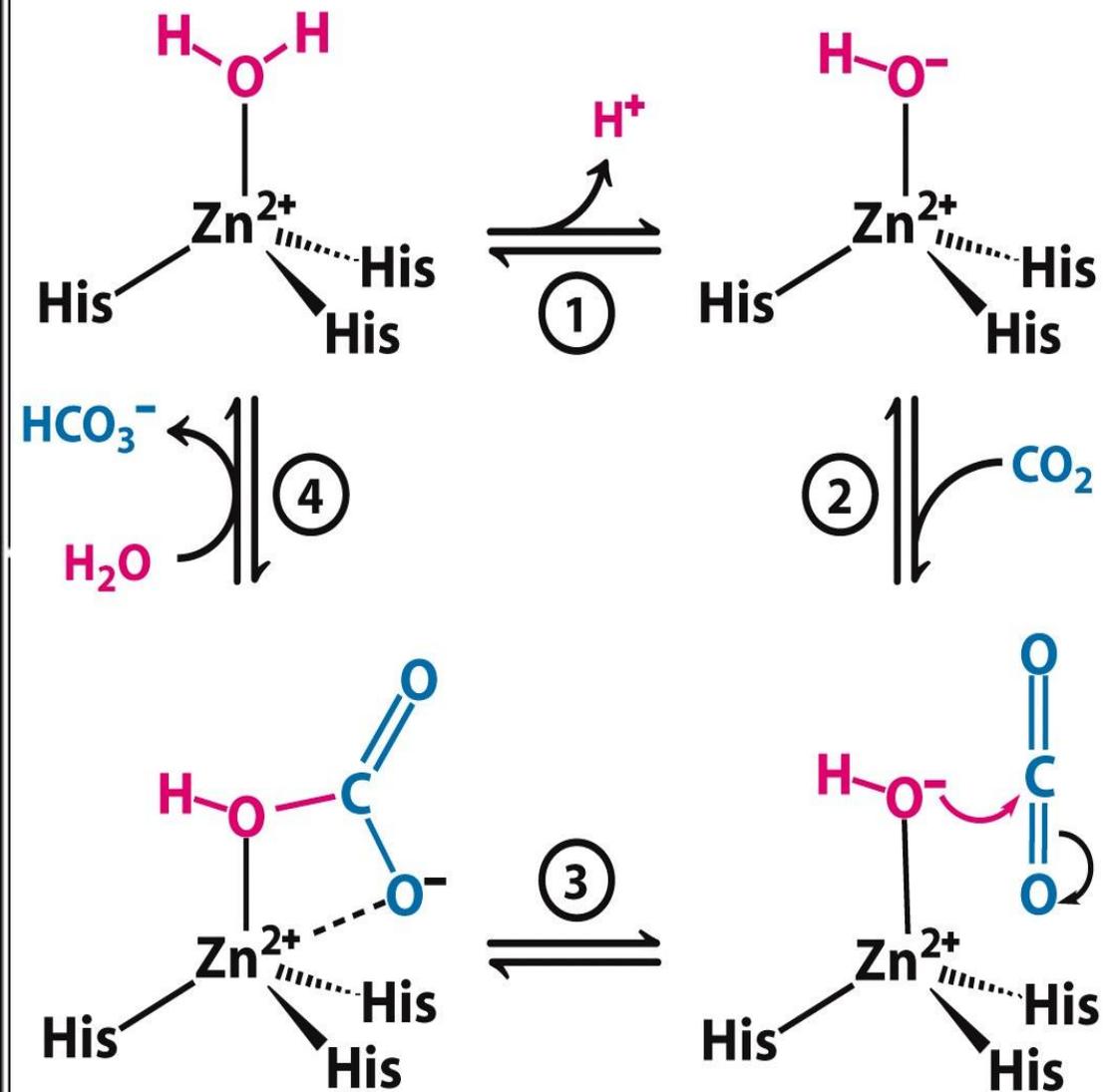
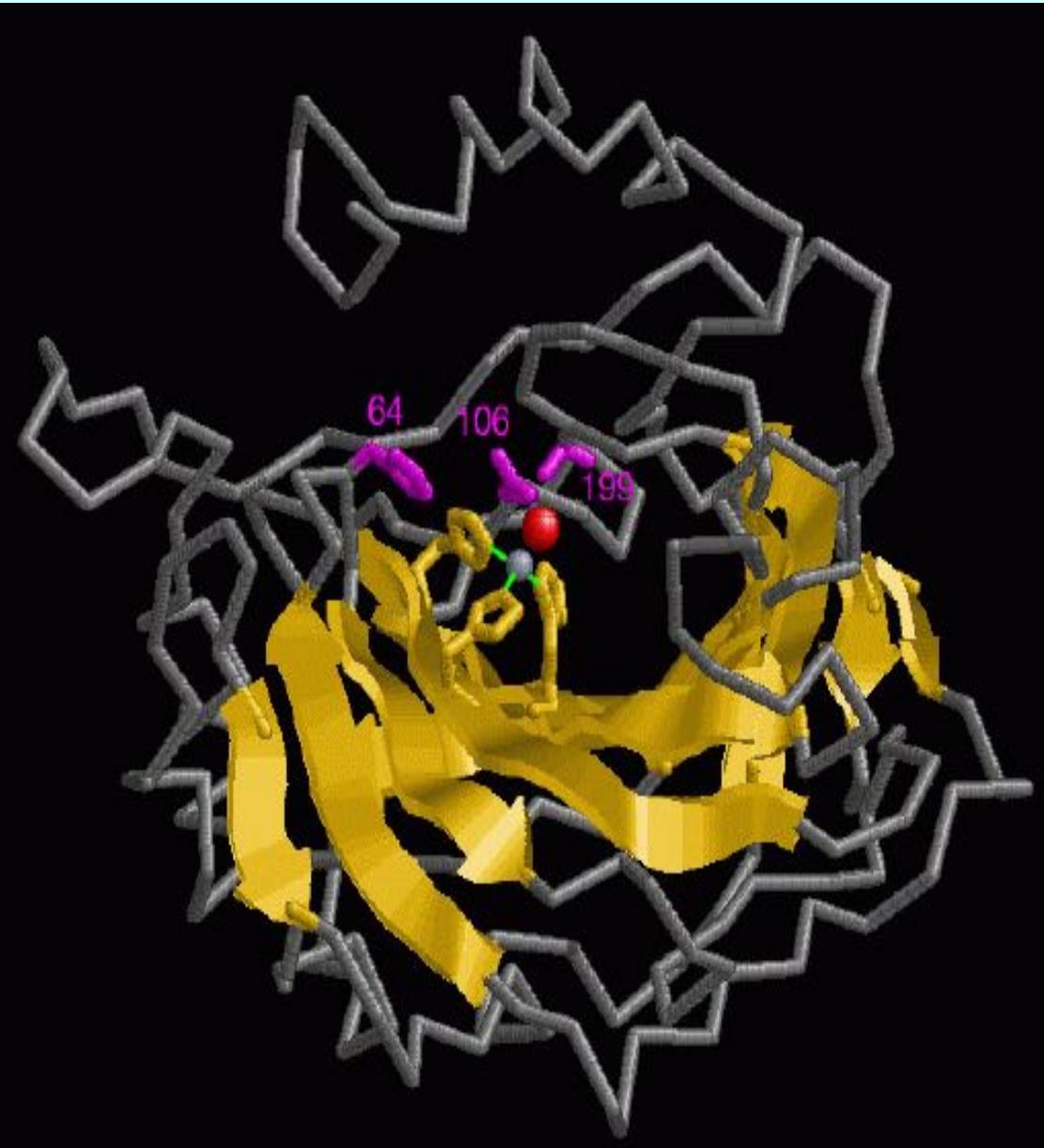
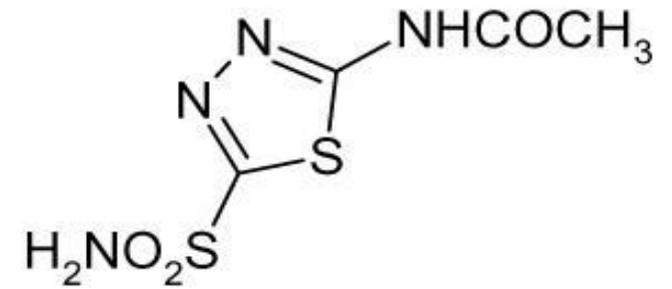
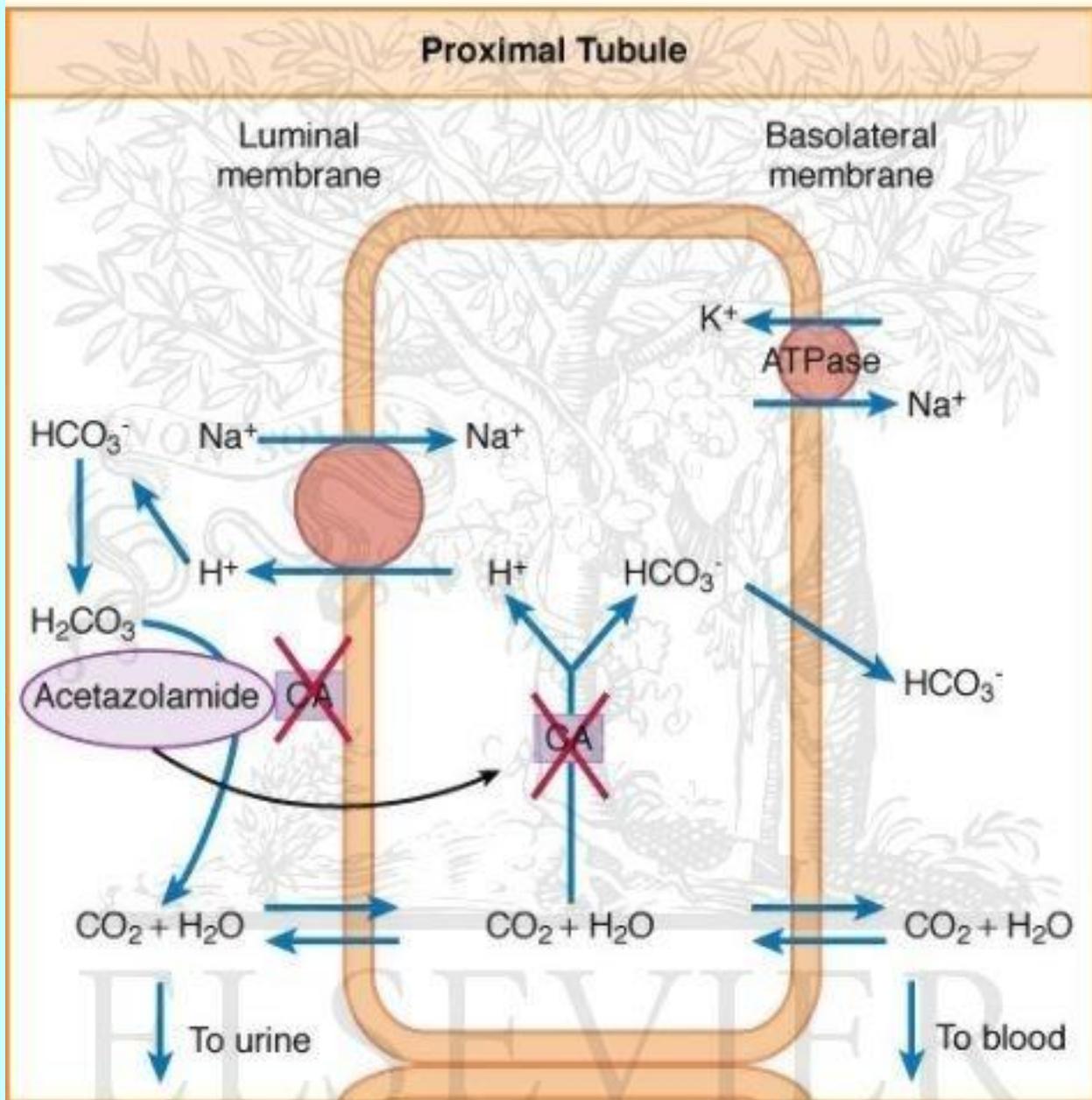


Figure 9.25  
*Biochemistry, Seventh Edition*  
© 2012 W. H. Freeman and Company

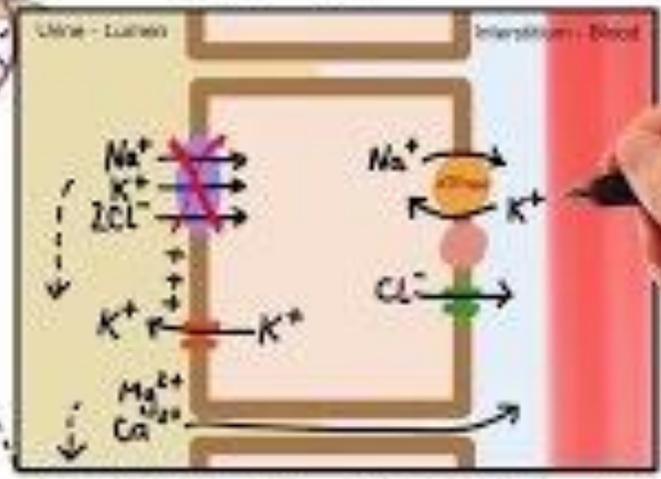
# SULFAMMIDICI DIURETICI



ACETAZOLAMMIDE



# Loop diuretics

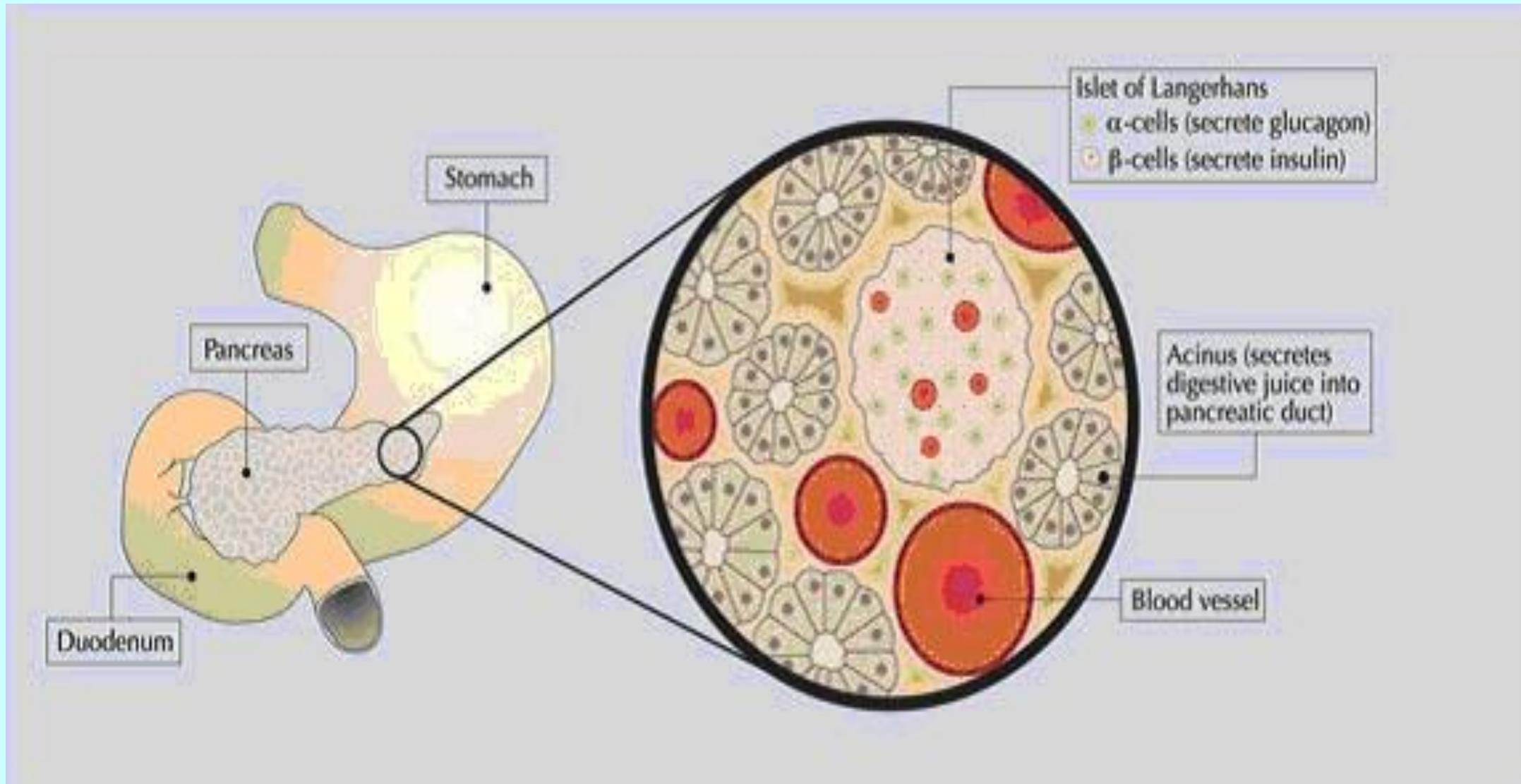


Bumetanide    Ethacrynic acid    Furosemide    Torsemide



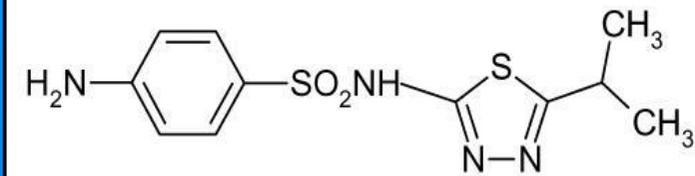
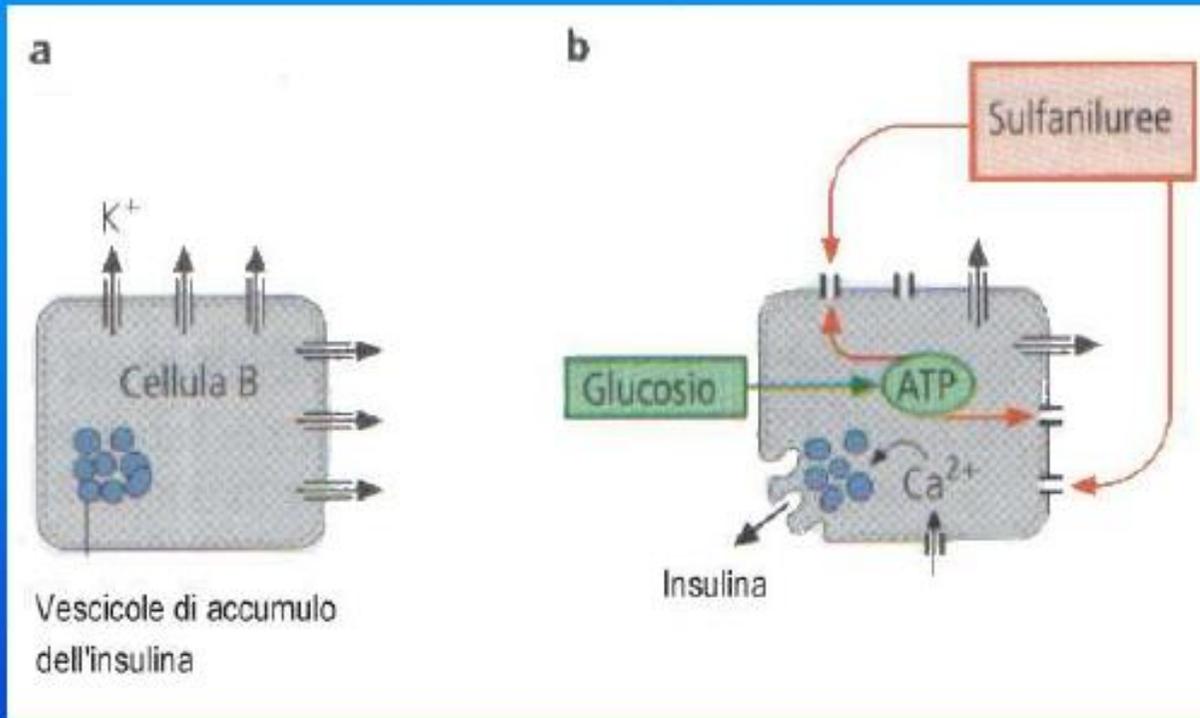
# SULFAMMIDICI IPOGLICEMIZZANTI

## PANCREAS

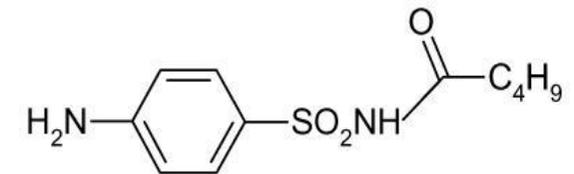


# SULFAMMIDICI IPOGLICEMIZZANTI

Stimolazione della secrezione di insulina ad opera del glucosio e dei derivati delle sulfaniluree



SULFAISOPROPILTIAZOLO  
GLIPROTIAZOLO

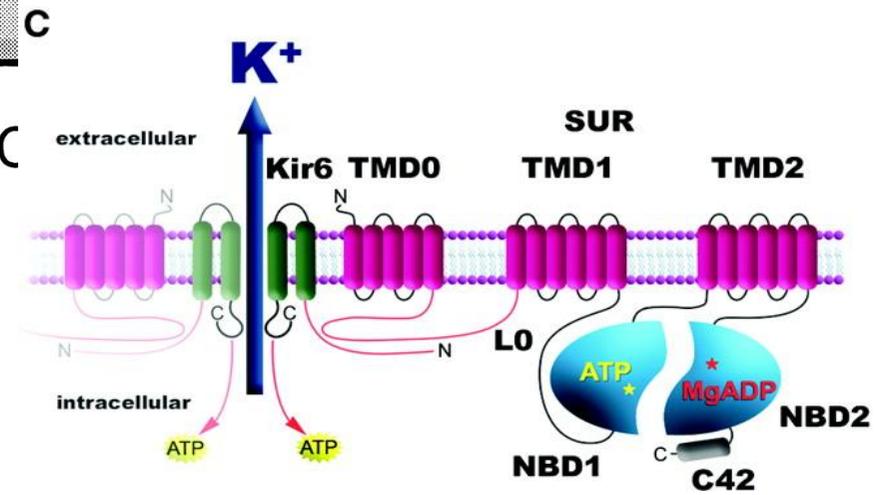
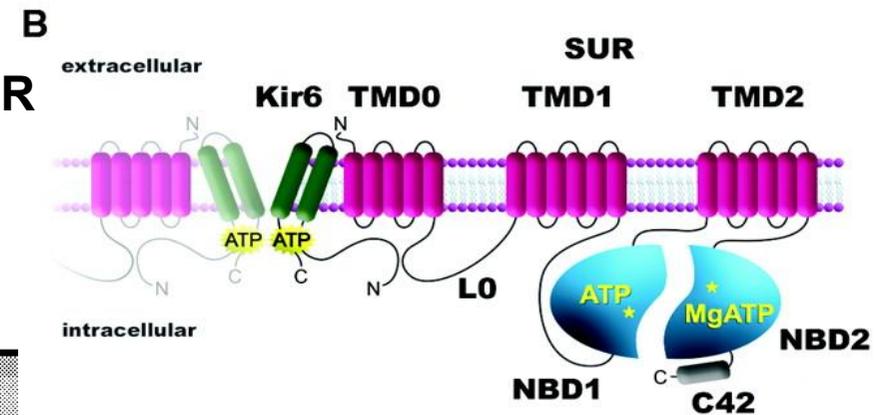
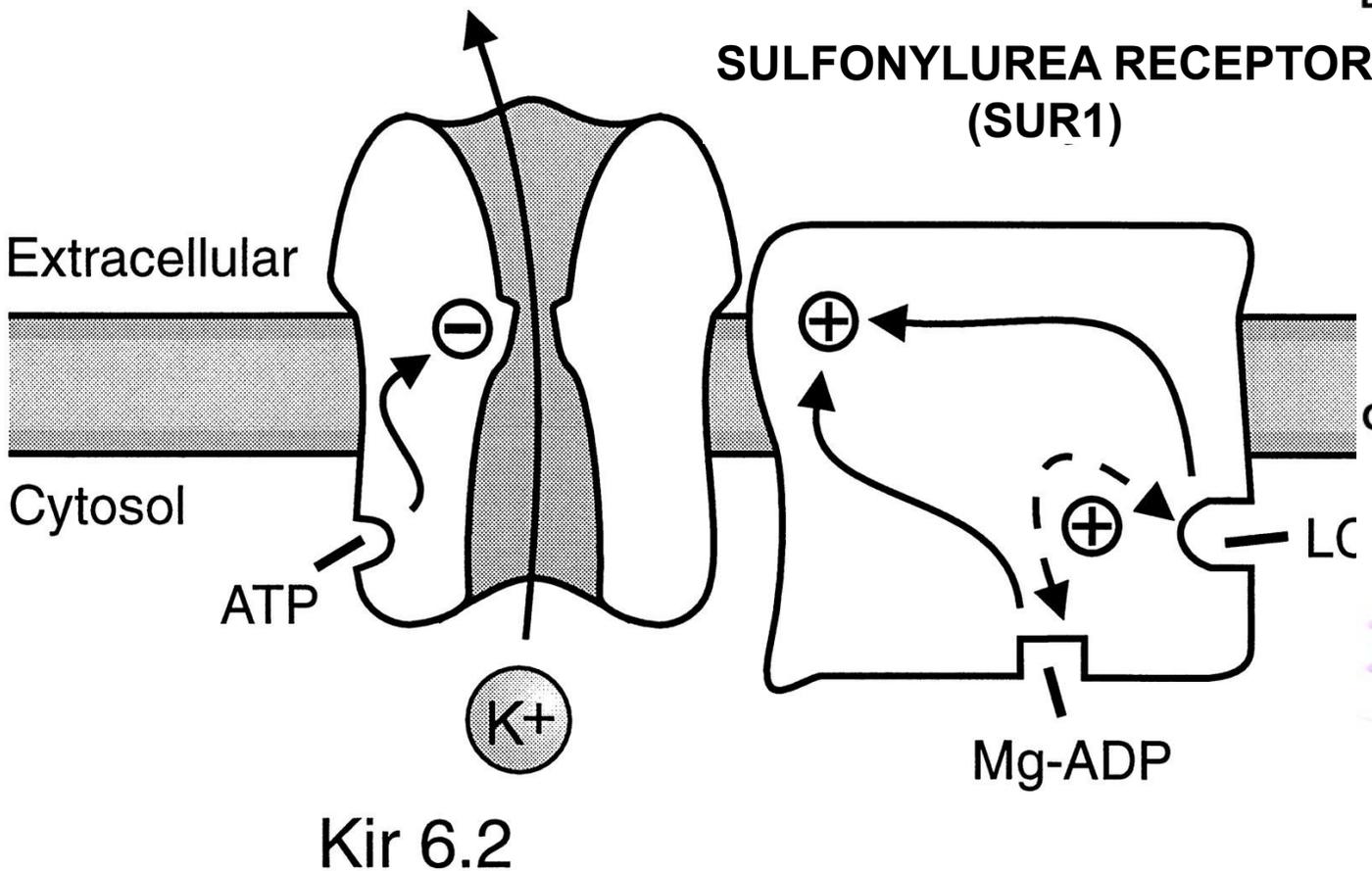
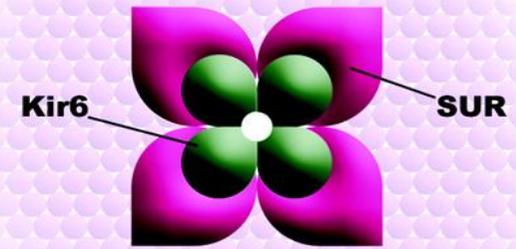


CARBUTAMMIDE

- In stato di riposo, i canali  $K^+$  regolati dall'ATP sono aperti e quindi è elevato il potenziale di membrana. Non vi è secrezione di insulina.
- Quando la concentrazione ematica di glucosio è molto alta, nelle cellule aumenta il tasso di ATP. Ciò ha come conseguenza una diminuzione della permeabilità al potassio e quindi una depolarizzazione della membrana cellulare. Gli ioni  $Ca^{++}$  affluiscono attraverso i canali del calcio e si verifica una esocitosi delle vescicole di accumulo dell'insulina.

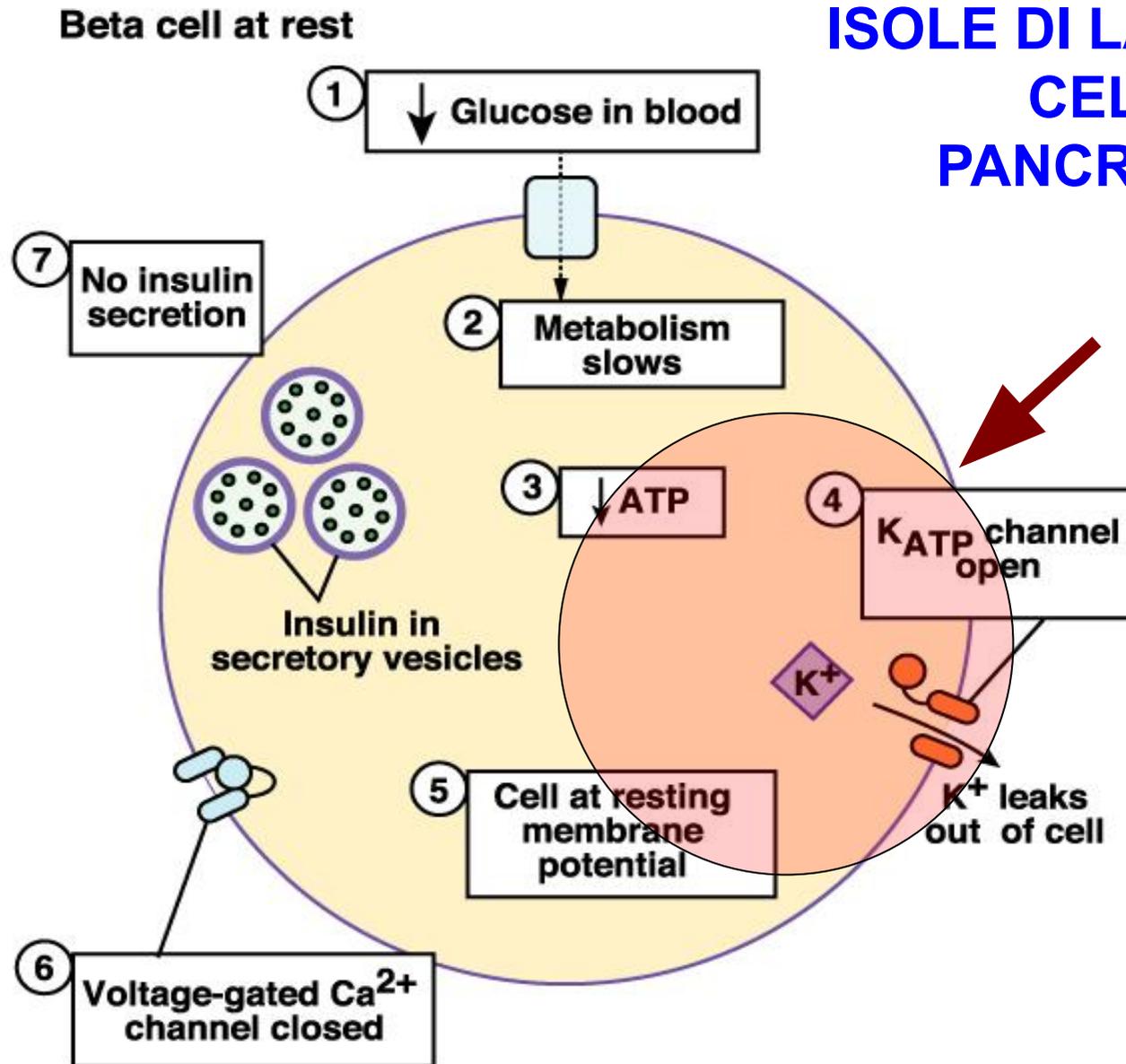
# SULFAMMIDICI IPOGLICEMIZZANTI<sup>A</sup>

IL CANALE KATP (KIR6.2) DELLE CELLULE BETA PANCREATICHE E IL RECETTORE SULFONILUREA



# SULFAMMIDICI IPOGLICEMIZZANTI

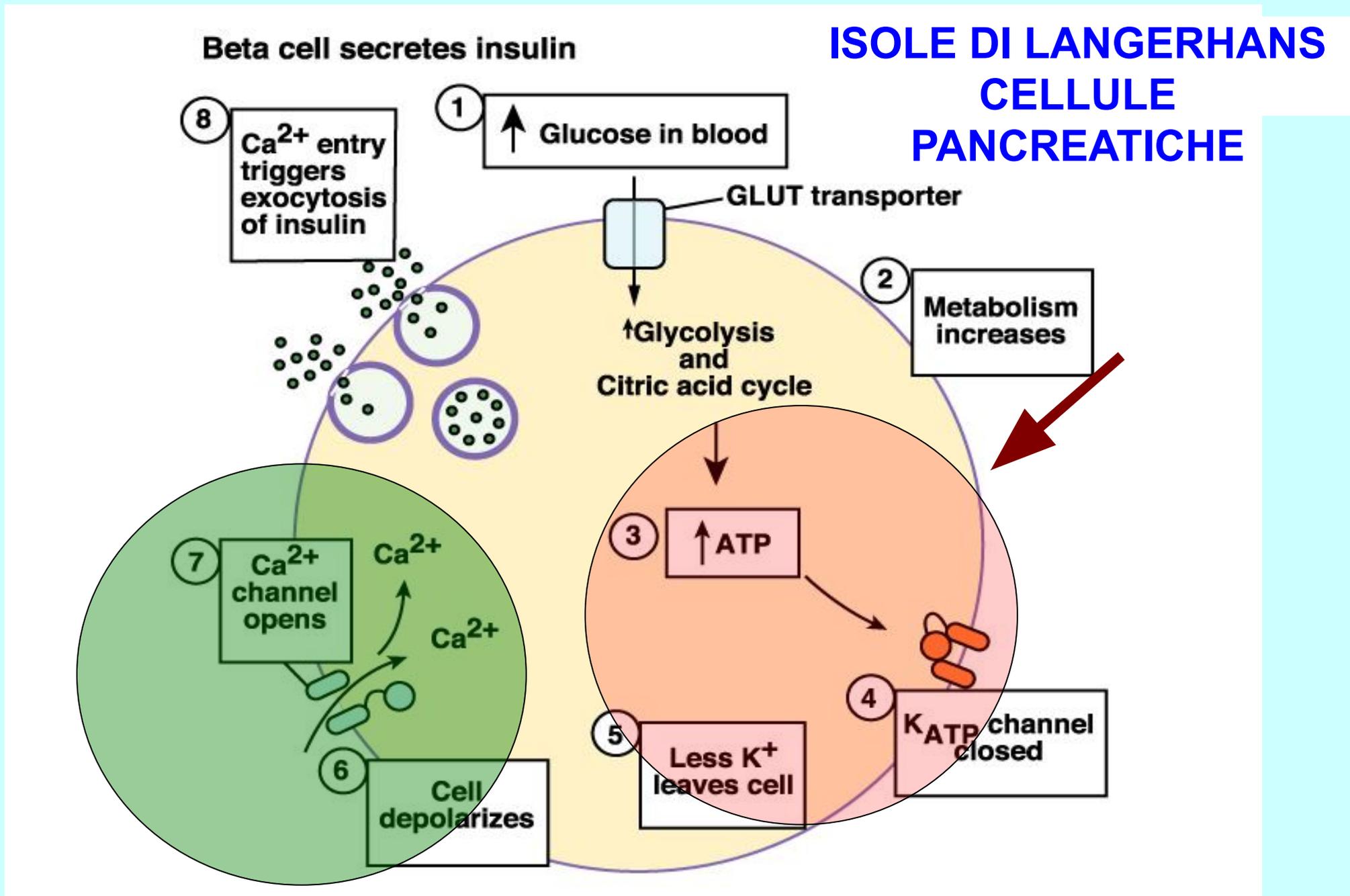
- Il potenziale di membrana regola la secrezione di insulina
- Quando il glucosio ematico è basso non c'è produzione di insulina



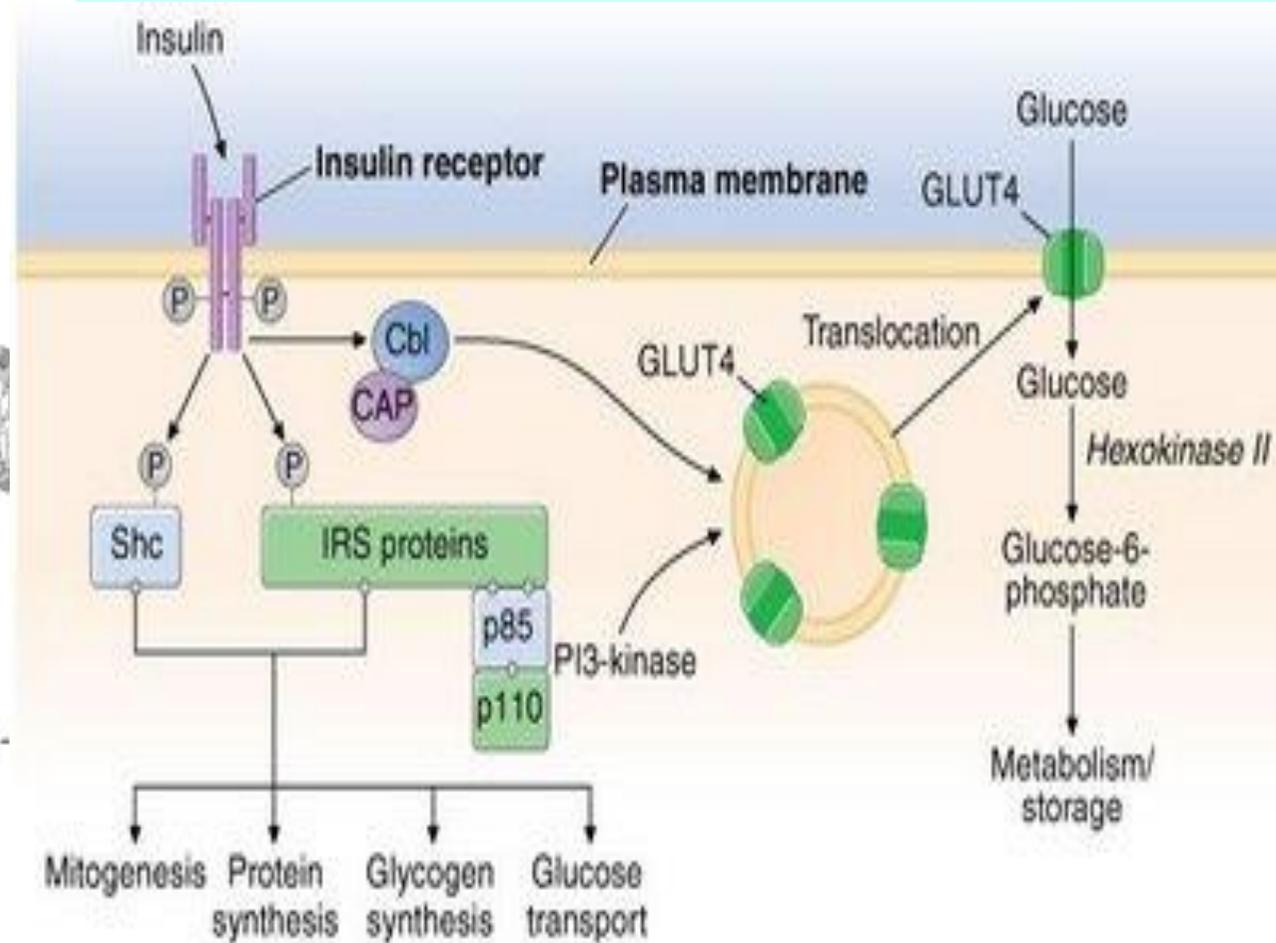
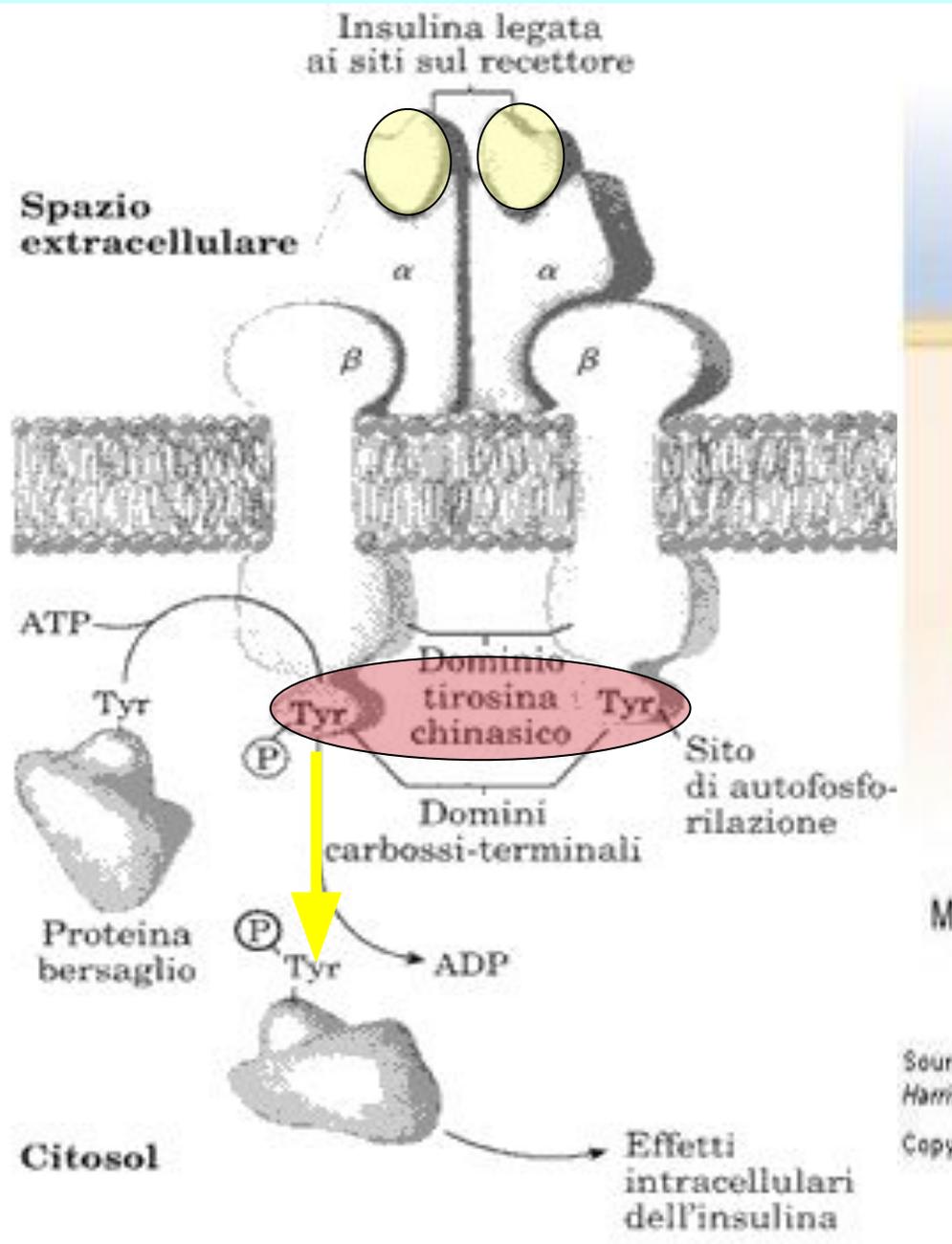
**ISOLE DI LANGERHANS  
CELLULE  
PANCREATICHE**

# SULFAMMIDICI IPOGLICEMIZZANTI

- Quando il glucosio ematico è alto viene secreta insulina



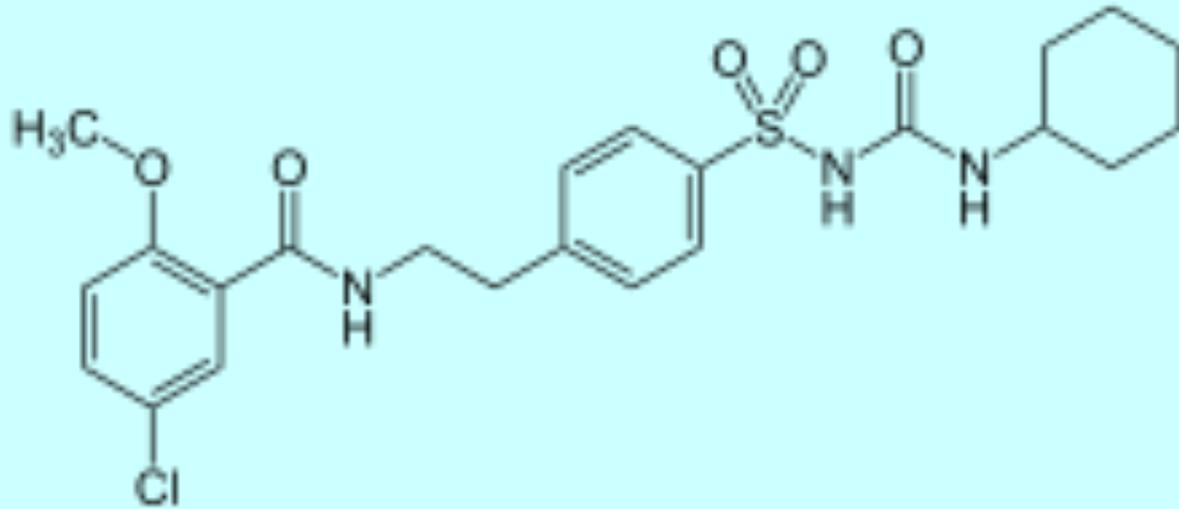
# SULFAMMIDICI IPOGLICEMIZZANTI



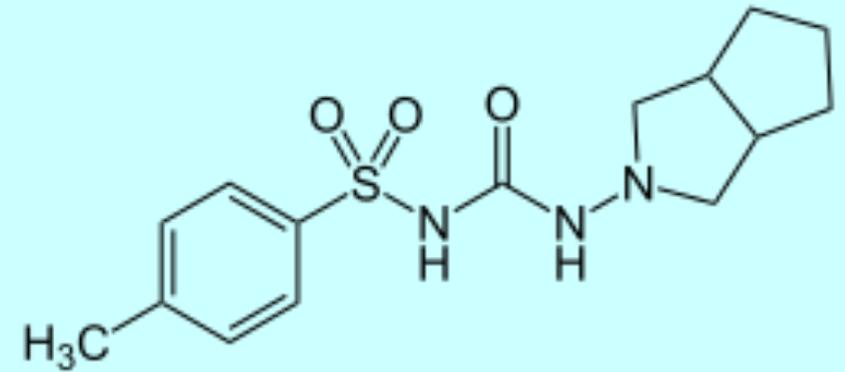
Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

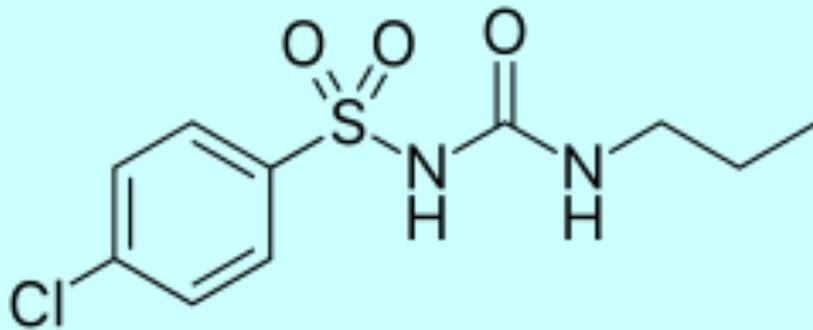
# SULFAMMIDICI IPOGLICEMIZZANTI



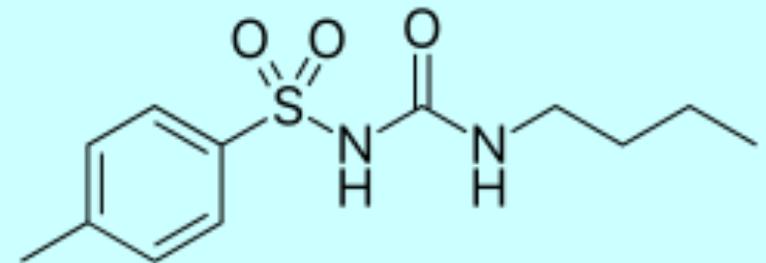
Glibenclamide



Gliclazide



Clorpropamide



Tolbutamide