

L'antibiotico terapia. Un'avventura nella storia della medicina

G. CARAMIA

Divisione di Pediatria e Neonatologia Azienda Ospedaliera Materno Infantile "G.Salesi" Ancona

L'affascinante cammino nei secoli della scienza medica è tale che, spesso, viene spontaneo ripercorrere con la mente il passato e fare un bilancio degli eventi, delle aspettative, dei progetti realizzati e non, degli imprevisti che hanno inciso in maniera determinante sul progresso delle conoscenze e dell'assistenza.

La frenetica evoluzione del sapere scientifico degli ultimi decenni e alla fine del secondo millennio ha cambiato la medicina e lo stile del modo di esercitarla.

Infatti la medicina e il medico tradizionale della metà del settecento e dell'ottocento, erano caratterizzati da una impotenza totale sia da un punto di vista diagnostico che terapeutico. La popolarità del medico era soprattutto dovuta alla dedizione, alla capacità di ascoltare, di essere presente e di partecipare alle disavventure e alle angosce dei propri pazienti fronteggiandone le dinamiche conflittuali.

Solo dalla fine del secolo scorso, per la comparsa delle grandi acquisizioni anatomo patologiche e batteriologiche, il medico moderno è in grado di formulare diagnosi e prognosi anche sofisticate pur essendo sostanzialmente impotente sul piano terapeutico: quest'ultimo aspetto infatti progredisce con le grandi scoperte della chimica e della farmacologia che, fra l'altro, elemento molto importante, portano alla messa a punto dapprima dei sulfamidici e poi degli antibiotici.

Comincia a comparire così il medico post-moderno capace di accurate diagnosi, prognosi e terapie fondate su una rigorosa impostazione eziologica e anatomo patologica. La dedizione a tale rigido tecnicismo scientifico, pur avendo generato tante vittorie, ha però ridotto le capacità di contatto umano con il malato tipico di una volta per cui vi è sempre meno spazio per il paziente, dimenticando così che, alla gente, oggi come un tempo, sta più a cuore la fiducia e il rapporto con il proprio medico delle innovazioni tecnologiche. Come sosteneva lo psicanalista Balint, il farmaco più usato è il medico stesso, dato che non è solo la medicina che conta, ma anche il modo con cui il medico la propone e l'atmosfera con cui viene data e presa, confermando così che l'anima della medicina si trova comunque

nella relazione fra chi guarisce e chi è guarito.

Nel contesto di tale evoluzione, un ruolo di primo piano è stato svolto, come già detto, dai composti antimicrobici: i sulfamidici prima e, in maniera molto più determinante, gli antibiotici alcuni anni dopo.

Il termine antibiotico trova le sue origini oltre un secolo fa quando P. Vuillemin (1889) coniò la parola "antibiosi" in contrasto con quello di simbiosi precisando che "quando due corpi viventi sono intimamente uniti e uno dei due esercita una azione distruttiva sull'altro, esiste una antibiosi"

I PRIMORDI

L'antagonismo batterico

Il fenomeno della inibizione e dell'antagonismo batterico era stato in verità visto parecchi anni prima dall'italiano Bartolomeo Bizio (1823) il quale per primo lo segnalò in letteratura riportando che se accanto ai batteri si sviluppava una muffa le colonie venivano inibite e scomparivano.

Il Bizio, al quale va il merito di essere il primo iniziatore delle colture batteriche che possono essere trasmesse da un terreno solido all'altro e la polenta) studiando il fenomeno della polenta "macchiata di sangue", osservata a Legnari nella provincia di Padova nel 1819, notò che tale evento era da attribuirsi alla presenza del microrganismo *Serratia marcescens* da lui scoperta e così denominata. Tale patogeno, le cui colonie possono avere una evoluzione pigmentaria, poiché a volte producono un caratteristico pigmento color rosa-rosso sangue, fu chiamato anche *Bacillus prodigiosus*. Infatti, dopo la sua scoperta, ad esso furono imputati eventi ritenuti prodigiosi accaduti molti secoli prima. Ricordiamo quello del 332 a.C. durante l'assedio di Tiro da parte di Alessandro Magno quando comparvero delle macchie di sangue sul pane dei soldati, evento che fu considerato di buon auspicio per cui l'assedio fu proseguito con successo, e i numerosi casi di ostie consacrate ritenute "macchiate di sangue" di cui il più noto nel 1263 a Bolsena immortalato da Raffaello nell'affresco "La messa di Bolsena" del 1512 situato in Vaticano.

Il Bizio segnalava inoltre che "quando s'alzano con rigo-

glio le muffe impediscono l'accennata colorazione" per il mancato sviluppo e la scomparsa dei germi e "si osserva in piccolo quello che in grande suole addivenire, cioè le piante di maggior levatura abbattano le più piccine".

Che alle muffe fosse attribuita, in maniera empirica, una attività di antibiosi è noto però dai tempi più antichi tanto che nel 2500 a.C. i Cinesi usavano la muffa del latte di soya nel trattamento di foruncoli e vesciche. Per lo stesso motivo, ai tempi di Plinio si usavano certe "terre medicinali" a scopo terapeutico così come da sempre si è fatto uso di tele di ragno, di muschi, di decotto di tegole e di polvere di travi ricche di muffe. Anche nelle Marche, fino a non molti anni fa, si usava spalmare sulle piaghe infette delle bestie, e talora delle persone, la muffa cresciuta su una pagnotta di pane inumidita e lasciata al caldo della stalla. Comportamenti simili si riscontrano in altre culture, con radici molto diverse dalle nostre, come in quella Maya dove si usava una muffa rossastra, cresciuta sui chicchi di frumento abbrustoliti e lasciati a fermentare, per curare le ferite infette, in quella Tibetana dove usavano muffe cresciute sulle ossa e in quella Boliviana dove, per le febbri puerperali, si usavano miscele di muffe derivate dal mais, dalla patata ecc.

Dell'esistenza di microorganismi (o di micro-Dei) invisibili che si insinuano nel nostro corpo provocando malattie si trova traccia già in antichi testi medici egizi e in alcune leggende cinesi (successivamente anche Varrone prima e G. Fracastoro poi, ne parlarono apertamente). Il concetto microbiologico della genesi delle malattie però nacque di fatto nell'Europa del XVIII secolo e spetta al modenese L. Spallanzani, fondatore della microbiologia sperimentale, l'aver coniato e introdotto nella letteratura medica il termine "germe" nel 1780. Elemento fondamentale fu, ovviamente, la disponibilità di microscopi affidabili: il microscopio, "occhialino per vedere da vicino le cose minime" che "moltiplica le cose forse cinquantamila volte" come scriveva il suo scopritore Galileo Galilei (nel Saggiatore: 1623), fu così denominato dal Linceo Giovanni Faber nel 1625 ed entrò trionfalmente nella ricerca scientifica. In realtà forse i primi microscopi costruiti secondo tecnica moderna sono probabilmente quelli prodotti nei Paesi Bassi dai fratelli Constantin e Conrad Huyghens nei primi anni del 1700.

Fra gli alfieri della nuova teoria (che potremmo chiamare microbica) citiamo A. Vallisneri, naturalista e professore a Padova, accanito sostenitore dell'ipotesi che attribuiva ad un "agro distruggitore o sale dissolvente" (archetipo delle tossine batteriche), prodotto da "vermicelli" invisibili ad occhio nudo, una vera e propria azione patogena sui tessuti e sul sangue.

Un altro grande artefice della moderna microbiologia può comunque essere considerato lo scienziato italiano

Agostino Bassi. Questi dopo lunghi studi nel 1835 dimostrò, per primo, che la malattia del baco da seta (filugello) detta "mal del segno" o "moscardino", fino ad allora attribuita a condizioni atmosferiche o a cause alimentari, "non si sviluppa spontaneamente nel baco", ma necessita "di un germe estraneo che entrato in esso abbia a generarla". Dimostrò altresì che "conficcando un ago d'acciaio in un filugello ucciso dal mal del segno e ferendo quindi con questo un altro filugello... (ad esso) si comunicava il morbo moscardino". Scrisse ancora che "quest'essere omicida è organico, vivente e vegetabile", aprendo così la strada alla moderna microbiologia e collocando definitivamente, sulla scena della ricerca, quegli invisibili e inafferrabili "animulunculi", visibili a microscopi poco più che artigianali, e dei quali Galileo, L. Spallanzani e A. Kircher avevano già intuito la responsabilità in diverse malattie.

Le muffe

Ritornando ai tempi più recenti e ad osservazioni basate un razionale scientifico, va rilevato che nel 1870 il batteriologo inglese B. Sanderson aveva notato che se una coltura batterica o tessuti di cavia venivano contaminati da una muffa, nel caso specifico dal penicillum, non si aveva sviluppo di germi senza peraltro pensare ad una azione battericida di quest'ultima. L'anno successivo il chirurgo inglese J. Lister venuto a conoscenza di quanto osservato da Sanderson, condusse esperimenti simili con il risultato dello sviluppo di una muffa, identificata dal fratello micologo, come *Penicillum Glaucum*.

Negli anni successivi W. Roberts (1874) professore di Medicina a Manchester e il fisico J. Tyndall (1875) notarono che dove si sviluppano dei funghi, nel caso specifico un *Penicillum*, difficilmente crescono dei batteri per una azione antagonista imputata alla sottrazione di ossigeno a questi ultimi e non alla produzione di sostanze inibitrici.

Dopo la segnalazione di Bizio e di Bassi gli studi in ambito microbiologico e sui terreni di coltura fiorirono notevolmente.

In tale ambito vanno infatti ricordati gli importanti contributi e l'impegno di L. Pasteur e quindi di R Koch e di F. Pacini che attribuì ai vibrioni la causa dell'epidemia di colera di Firenze del 1854-55, riscontro riconosciuto dal Lancet nel 1884 e confermato poi da Koch. Pasteur infatti nel 1880 intuì che l'antagonismo fra germi era dovuto alla produzione, da parte di uno di essi, di una sostanza che impedisce lo sviluppo dell'altro ed inoltre isolò, in corso di febbre puerperale, dei germi rendendo così giustizia a Ignaz Semmelweis. Questi, fin dal 1850, aveva imputato tale patologia all'introduzione nelle vie genitali di materia-

le contaminante proveniente dall'esterno. Koch nel 1882 riuscì a coltivare il bacillo tubercolare, che da lui prese il nome, su un nuovo terreno di coltura all'agar-agar in una provetta inclinata, per ottenere una maggior superficie di coltura, mentre successivamente il suo allievo R. Petri mise a punto le piastre che presero il suo nome. Tali ricerche diedero il via alla "caccia" ai microbi e alla coltura dei principali germi patogeni.

Qualche anno dopo nel 1885 V. Babes, professore di batteriologia dell'Università di Bucarest, in seguito al riscontro su terreni di coltura della azione inibente di certi patogeni sullo sviluppo di altri ammise che "la malattia provocata da un batterio può essere probabilmente trattata con un altro batterio". Inoltre in Francia L. Pasteur e J. Joubert (1887) notarono che il bacillo del Carbonchio non risultava patogeno se veniva coltivato insieme a batteri innocui. Per tale fenomeno chiamarono in causa una sorta di antagonismo antibiotico, senza peraltro accennare a questo termine, in quanto affermavano che "le escrezioni derivate dal funzionamento vitale di un batterio comune possono opporsi ad un funzionamento vitale di eguale misura di un altro patogeno". Gli autori osservarono infatti che animali infetti con bacilli del carbonchio non muoiono di questa malattia se vengono inoculati con altri microrganismi.

Il contributo Italiano nel panorama Internazionale

Nello stesso anno A. Cantani notò che certi germi messi in colture di determinati patogeni li distruggono togliendo loro le condizioni di vita per cui propose l'idea di usufruire di questo potere invadente di batteri innocui per combattere l'azione di batteri patogeni ostili al loro sviluppo ma innocui per l'uomo. Per questo motivo insufflò colonie di *Bacterium thermo*, innocuo per l'uomo, nei polmoni di un paziente affetto da tubercolosi con notevole miglioramento clinico e la scomparsa del patogeno dall'escreato, che a sua volta non risultava più infettante per la cavia. Il Catani, Clinico Medico di Napoli, fu pertanto il primo, nella letteratura medica, ad attuare il concetto terapeutico di combattere i batteri patogeni con altri batteri ostili allo sviluppo di questi ultimi, ma innocui per l'uomo.

Il risultato ottenuto fu anche pubblicato sul Giornale Internazionale delle Scienze Mediche che però era scritto in italiano, lingua poco conosciuta a quel tempo, ed era anche poco diffuso per cui la comunicazione cadde rapidamente nel dimenticatoio. Il progredire degli studi sul fenomeno della competizione batterica videro impegnati, con diversa ma comunque sempre modesta fortuna, l'italiano G. Zagari che, nel 1887, riuscì a preservare le cavie dal carbonchio inoculando loro ripetutamente colture di streptococchi, A. Pavone che cercò, sempre nel 1887, di quantifi-

care l'influenza di un germe su di un altro e usando piastre, tubi di gelatina e di agar con "innesti a scala", dosò l'attività di un germe verso altri, C. Garré chirurgo e batteriologo svizzero che parlò di un antagonismo causato dalla produzione di una sostanza specifica facilmente diffusibile che inibisce lo sviluppo di alcune specie batteriche mentre è inefficace per altre, il francese E. De Freudenreich, che nel 1888 coltivando il piociano e il *bacterium phosphorescens* in palloni di vetro, notò l'esistenza di un antagonismo batterico in quanto inibivano la crescita di altri germi sul terreno in cui essi avevano vissuto.

Gli studi e le esperienze di laboratorio si diffusero notevolmente in tale periodo tanto che nel 1889 P. Vuillemin coniò, come già ricordato, le famose parole "antibiosi" e "antibioti" e L. Manfredi, collaboratore del Cantani a Napoli, dopo una ampia ed accurata rassegna sintetica dei lavori apparsi in letteratura sull'argomento concludeva che: "un terreno nutritivo nel quale sia vissuto un batterio può diventare refrattario contro una nuova invasione di altri batteri", e "in certe condizioni di esistenza taluni microrganismi sono costantemente antagonisti di altri: l'avvenire della batteriologia dipende dalla cognizione delle condizioni nelle quali l'antagonismo batterico si verifica".

Contemporaneamente R. Emmerich, noto microbiologo tedesco di fama internazionale che studiò a fondo l'*Escherichia Coli*, patogeno così denominato in onore del collega tedesco T. Escherich, osservò che infettando animali da esperimento con streptococchi, questa infezione li proteggeva dal contrarre il carbonchio.

Proseguendo negli studi e venuto a conoscenza che il francese C. Bouchard aveva riscontrato un favorevole antagonismo batterico fra il *Bacillus Piocianus* (*Pseudomonas aeruginosa*) e bacilli del carbonchio in conigli infetti da quest'ultimo patogeno, condusse assieme a O. Loew simili ricerche evidenziando che le colture di piociano uccidevano i bacilli del carbonchio. Ipotizzarono così che nei filtrati batterici doveva esserci un "enzima", al quale nel 1899 diedero il nome di "piocianasi" che "dissolveva tali bacilli" e che, somministrato per via iniettiva in una-due volte, permetteva la distruzione dei bacilli del carbonchio e la sopravvivenza di conigli infettati con dosi letali. Gli studi condotti dagli autori sulla piocianasi evidenziarono che questa era dotata di attività proteolitica, resisteva alla temperatura di 98° C. e alla essiccazione sotto vuoto, ed era atossica per i conigli. Legando la piocianasi a delle proteine, formando così dei complessi denominati immunoproteine, ipotizzarono che svolgesse la sua azione attraverso una induzione immunitaria in quanto, se somministrata al coniglio a scopo profilattico, fino a 12 giorni prima di una dose mille volte letale di carbonchio, li proteggeva dalla infezione e dalla

morte. La via intrapresa aveva aperto nuovi ed interessanti orizzonti tanto che, anche sulla scia di altre sperimentazioni, la piodanasi fu usata nelle infezioni umane da difterite, meningite ecc. fino alla prima guerra mondiale. Nell'ambito degli studi e della ricerca utile fu anche la tesi di laurea di uno studente di Colonia K. Doehle.

Questi in una piastra di agar con una coltura di bacilli di Carbonchio seminò, nel centro del gel, un pezzetto di carta imbevuto di Micrococco gram positivo, antagonista del Carbonchio, evidenziando, dopo un breve periodo di incubazione, che intorno alla carta vi era una zona di inibizione alla crescita di quest'ultimo patogeno.

La fotografia della piastra, da lui stesso scattata, rappresenta il primo documento fotografico del fenomeno dell'antibiosi mentre la tecnica da lui messa a punto rappresenta la prima metodica per il saggio della sensibilità agli antibiotici che verrà usata circa trenta anni dopo da Fleming e successivamente da tutti gli altri ricercatori.

Oltre alle importanti ricerche degli autori tedeschi significativo fu il contributo di studiosi italiani, anche se meno conosciuto, perché pubblicato su riviste italiane non note e non lette all'estero o comunque non citate, e pertanto anche meno fortunato. Nel 1890 infatti G. Gasparini, studiando un germe dell'aria lo *Streptothrix foersteri* (fungo inferiore oggi denominato *Streptomyces*), notò che questo "digeriva" la parete cellulare di alcuni microrganismi. Il Gasparini evidenziò così la funzione e il meccanismo metabolico, cioè l'antagonismo batterico, di quello che Vuillemin aveva per primo denominato "antibiotico".

Nel 1891 L. Olitzki confermò le suddette ricerche evidenziando che anche il *Bacillus fluorescens liquefaciens* inibisce lo sviluppo del carbonchio e dello stafilococco. Nel 1895 V. Tiberio giovane medico del Corpo Sanitario Militare Marittimo, nativo di Sepino in provincia di Campobasso, pubblicò sul fascicolo di gennaio degli "Annali d'Igiene Sperimentale" un articolo frutto di lunghe ricerche "Sugli estratti di alcune muffe". Queste, dopo essere state coltivate su terreni di coltura, venivano asportate e dopo un opportuno trattamento dei terreni veniva studiato il potere battericida in essi contenuto su bacilli di carbonchio, tifo, *E. Coli*, stafilococchi, streptococchi e vibrioni del colera. Il Tiberio giungeva alla conclusione che "nelle muffe studiate erano contenuti dei principi solubili in acqua forniti di azione battericida... La proprietà di queste muffe sono di forte ostacolo per la vita e la propagazione dei batteri patogeni".

Tali estratti, in particolare quello di *Aspergillus Flavescens*, iniettati per via intraperitoneale in cavie in precedenza infettate con bacilli del tifo o con il vibrione del colera esplicavano una azione preventiva e terapeutica.

Gli obblighi militari per la guerra di conquista della Libia, che lo allontanarono dai suoi studi, e la precoce morte impedirono al Tiberio di proseguire nelle sue brillanti ricerche che non solo anticipavano di trent'anni quelle di Fleming sui "succhi di muffa" ma ne attuavano anche le possibilità terapeutiche.

Importanti, ma ugualmente sfortunate, furono le ricerche di B. Gosio, Capo dei laboratori di Batteriologia della Sanità Pubblica Italiana. Questi, l'anno dopo la pubblicazione del Tiberio, isolò, da una coltura del *Penicillium Glaucum*, che stava studiando come agente causale della pellagra e che cresceva come parassita sul granoturco facendogli assumere un caratteristico colore verdecino, un principio attivo in forma cristallina ad azione antibiotica che impediva lo sviluppo del carbonchio. Egli produsse poca sostanza "e siccome la scarsa quantità non permetteva esperienze sugli animali" e il suo scopo principale era lo studio della pellagra, imputata al mais "ammuffito", e non gli antibiotici, non proseguì nelle indagini.

Il XIX secolo si chiude dopo essere stato percorso da un unico filo conduttore che ha visto l'impegno e la dedizione di molti studiosi e scienziati.

Potremmo affermare che questo va dal concetto dell'esistenza di microrganismi, chiamati germi dallo Spallanzani il secolo precedente, che "danno luogo a muffe che, a loro volta, inibiscono la crescita di batteri" (Bizio), al concetto "che tutti i contagi di qualunque specie siano, nessuno eccettuato, sono prodotti da esseri parassiti vegetali o animali che possono essere evidenziati" (Bassi), a quello dell'antagonismo batterico di molti ricercatori.

Tutte queste osservazioni pur rimanendo di fatto prive, tranne rare eccezioni, di applicazioni pratiche dovevano portare nel 900 alla scoperta degli antibiotici.

I frutti di un secolo di ricerche

Inizia così il XX secolo nella continua ricerca di un meccanismo e di una sostanza che, fossero efficaci contro i principali patogeni responsabili di tante malattie mortali e con l'era della chemioterapia antibatterica, cioè della produzione nel laboratorio chimico di sostanze nuove capaci di distruggere gli agenti patogeni risparmiando il corpo umano il cosiddetto "organismo ospite".

Importanti furono le ricerche del viennese P. Gelmo che nel 1908 sintetizzò la para-amido-benzensulfonamide e di P. Ehrlich, premio Nobel nel 1908, che nel 1910 culminarono nella messa a punto del Salvarsan (da salvare cioè guarire) cui seguì il Neosalvarsan relativamente meno tossico. Tale composto primo rimedio antiluetico fu messo a punto da Ehrlich con il suo amico giapponese Sahachiro Hata nell'Istituto Imperiale di terapia sperimentale messogli a

disposizione dall'Impero Prussiano a Francoforte sul Meno. Era così iniziata la strada degli studi chimici finalizzati alla chemioterapia delle infezioni batteriche. In ambito microbiologico, nel 1913 C. Alsberg e O. Black rifacendosi agli studi dei B. Gosio sul mais ammuffito, coltivarono il *Penicillium stoloniferum* e *puberulum*. Da quest'ultimo isolarono in forma cristallina l'acido penicillico che in esperimenti successivi si dimostrò efficace sul *Bacterium coli* senza peraltro proseguire nelle indagini in quanto, come il Gosio, erano interessati a studiare le alterazioni del mais e non il problema dell'antibiosi, per loro secondario.

Le ricerche sull'azione antibiotica dei microrganismi proseguirono da parte di numerosi ricercatori e, in tale ambito, importanti furono quelle sulla tubercolosi, tanto che A. Vaudremer (1910) a Parigi dopo vari esperimenti in cavie iniziò a trattare, con qualche fortuna, pazienti tubercolotici con estratti di *Actinomyces fumigatus*, e quelle di R. Lieske (1921) di Lipsia, di I. Schiller (1920) di Odessa, di Greig Smith (1917) australiano, di A. Gratia e S. Dath (1924) che isolarono, come per altro aveva fatto Grey da alcuni actinomiceti, un "enzima" capace di distruggere dei batteri (*E. Coli*) anticipando, senza peraltro rendersene conto, quanto successivamente scoprirà Waksman.

Nonostante tante ricerche sull'effetto antibatterico di certi microrganismi e delle sostanze da loro prodotte non furono mai fatti tentativi validi per un loro razionale impiego terapeutico in ambito clinico. Questo viene imputato, secondo alcuni, al fatto che erano indispensabili laboratori specializzati e somme enormi per produrre sostanze veramente efficaci e non tossiche, mentre il concetto di "antibiosi" e di "antibiotico", introdotto dal francese P. Vuillemin nel 1889, non si era radicato nella mente dei ricercatori. Infatti i microbiologi tedeschi, molti dei quali allievi di Koch, ma anche belgi e italiani si dedicarono soprattutto alla scoperta degli agenti patogeni delle più importanti malattie, mentre i francesi, con a capo la scuola di Pasteur, dopo un iniziale contributo sull'antagonismo batterico, si rivolsero allo studio delle vaccinazioni contro le malattie infettive.

L'EPOCA DEGLI ANTIBATTERICI

Le osservazioni di Fleming

La strada era comunque aperta quando nel 1928 lo scozzese A. Fleming ebbe ancora una volta il felice incidente "noto a tutti coloro i quali si occupano di batteriologia" che "intorno a una grande colonia di muffa contaminante, quelle di stafilococco divenivano trasparenti e andavano evidentemente incontro a lisi". Era quello che aveva riportato quasi 50 anni prima il Cantani: "certi microfiti capitando in colture di certi schizomiceti patogeni distruggono

questi completamente".

I meriti principali di Fleming restano quelli di avere scoperto, quasi per caso, la penicillina e, cosa per lo più sottovalutata, il lisozima, di estrema importanza nei processi naturali di difesa contro i batteri. Egli notò, infatti, che i liquidi organici erano in grado di sviluppare un proprio meccanismo di difesa verso microrganismi patogeni grazie ad una misteriosa sostanza batteriolitica, isolata insieme al suo assistente V.D. Allison, che chiamerà lisozima. Il lisozima, presente abbondantemente nel liquido lacrimale, nel siero, nei leucociti, nello sperma, nella saliva e nel latte, si rivelò ben presto attivo solo contro germi poco patogeni ed il suo interesse in terapia andò pian piano affievolendosi. Infatti, nonostante vi siano fondati motivi per ritenere che intervenga con meccanismi tuttora non noti nella omeostasi dell'organismo ai vari patogeni infettivi, oggi viene usato soprattutto dai Russi per conservare il caviale.

Se da un lato l'origine delle osservazioni del settembre 1928 sembra, secondo alcuni, accidentale, dall'altro va però sottolineato che Fleming ebbe il grande merito di cogliere l'importanza della sua scoperta, tanto che trattò con formaldeide, per conservarla, la famosa piastra oggi esposta al British Museum, e la caparbietà, nonostante l'indifferenza di molti del suo ambiente, di proseguire le sue osservazioni sull'argomento.

Egli infatti seminò alcune specie di batteri streptococchi, stafilococchi, pneumococchi, meningococchi e bacilli della difterite che non si svilupparono in prossimità della muffa mentre altri quali salmonelle ed emofili mostravano un normale sviluppo. Inoltre notò che il brodo di coltura della muffa esplica sui batteri un'azione inibente simile a quella delle colonie di muffa dimostrando che tale attività sui suddetti patogeni era dovuta ad una azione prodotta da questa.

Quanto sopra riportato è la versione classica dei libri di storia mentre secondo una versione più recente del Prof. R. Hare, che a quel tempo collaborava al St. Mary's Hospital, le spore che produssero la muffa non si svilupparono accidentalmente ma furono fornite dalla micologa che lavorava nello stesso ospedale, al piano sottostante a quello di Fleming, la Dott.ssa C. La Touche, chiamata "la vecchia muffosa" o "Mary Mouldy" per il tipo e la dedizione al suo lavoro, che identificò poi tale muffa come *Penicillium Rubrum*.

Due anni dopo però questa identificazione risultò errata in quanto il famoso micologo statunitense C. Thom, al quale era stato inviato il micete, rivelò che si trattava invece di un *Penicillium Notatum*.

Comunque Fleming pensò di creare il termine "Penicillina", per non ripetere sempre la frase estesa "filtrato di brodo di coltura del micete", di tentare di produrre quantità elevate di muffe e di usare il "succo di muffa" a scopo tera-

peutico anche nell'uomo, cosa che avvenne peraltro senza successo.

La usò inoltre per purificare colture di *Bacillus influenzae* che credeva ancora fosse il vero agente dell'influenza, mentre già nel 1919 Nicolle e Labailly avevano dimostrato essere dovuta a un virus.

Il 13 febbraio 1929, al Medical Research Club di Londra, Fleming lesse i risultati delle sue osservazioni e sperimentazioni su soggetti umani trattati con la "sua" penicillina nell'indifferenza totale della platea: seguì la pubblicazione sul *British Journal of Experimental Pathology*, dove però usava la penicillina soprattutto per purificare colture di *Hemophilus influenzae*.

I falliti tentativi di S. Craddock e di F. Ridley assistenti di Fleming, di estrarre e purificare il principio attivo dai "succhi di muffa", l'insuccesso della sua comunicazione e l'impossibilità di trovare qualcuno che lo aiutasse a produrre la penicillina in quantità adeguate e purificarla, per renderla somministrabile nell'uomo, con sicurezza fece cadere tutto nell'oblio.

Bisogna però ricordare che Fleming era un semplice laboratorista del *Mary's Hospital* di Londra che aveva come interesse scientifico quello di migliorare le tecniche di laboratorio utili nella pratica ospedaliera, mentre era indispensabile un chimico e un'industria per purificare, rendere stabile e produrre la materia prima.

Concludere pertanto che Fleming non ha scoperto nulla oltre alla parola "penicillina", tanto che al famoso congresso internazionale di Chemioantibiotico terapia a Vienna nell'autunno del 1987 in una lettura sulla storia degli antibiotici fu affermato con ironia che "la penicillina ha scoperto Fleming", sembra un atteggiamento ingiusto e di indifferenza simile a quella riservatogli dai suoi colleghi nel 1929 e negli anni successivi.

Il primo chemioterapico antibatterico

Mentre si verificava un momento di arresto negli studi sulla penicillina in Germania presso la I.G. Farbenindustrie di Wuppertal, nel 1932 Klarer e Mietschz brevettavano il Prontosil Rosso ed altri coloranti azoici contenenti il gruppo sulfonilamidico. Il primo studio clinico fu pubblicato nel 1932 da Foerster che somministrò il Prontosil, famoso colorante rosso, a un neonato di 10 mesi con setticemia stafilococcica ottenendo una sensazionale guarigione.

Spetta tuttavia a Domagk, Professore di Patologia presso la Università di Munster in Vestfalia e Direttore della ricerca della industria Farben, il merito di aver saggiato i suddetti nuovi composti, conoscendo la loro azione contro gli streptococchi, pneumococchi, gonococchi ed altri batteri. Con i sulfamidici molti credettero che il principio di Asclepiade

del I secolo a.C., in base al quale la terapia farmacologica doveva essere rapida sicura e piacevole (cito, tuto, iucunde), si era realizzato in un campo della medicina pratica.

Per la scoperta dell'azione chemioterapica del Prontosil nel 1939 fu conferito a Domagk il Premio Nobel che però dovette rifiutare perché il Furher fin dal 1937 aveva proibito a tutti i cittadini del III Reich di ricevere riconoscimenti dalla Fondazione Nobel.

Nonostante ciò, al di fuori della Germania, non venne subito attribuita la giusta importanza a questo essenziale progresso della chemioterapia fino a quando non emerse l'interessamento dei ricercatori inglesi. Colebrook e Kenny (1936) e Buttler e Coll. (1936) pubblicarono i brillanti risultati degli studi clinici da loro effettuati con il Prontosil e con il suo metabolita attivo, la sulfanilamide, nella sepsi puerperale e nelle meningiti meningococciche.

Queste due pubblicazioni risvegliarono l'attenzione dei medici su questi nuovi chemioterapici antibatterici e, in poco tempo, vennero pubblicati numerosi risultati di studi sperimentali e clinici aprendo la possibilità ad un vasto impiego nella pratica quotidiana.

Riappare la penicillina

All'inizio degli anni 30, dopo l'avvento di Hitler al potere, un giovane chimico berlinese di origine ebrea, dal nome anglicizzato Ernest Boris Chain, al momento delle leggi razziali si rifugiò in Inghilterra e lavorò per circa due anni alla Cambridge School of Biochemistry e nel 1935 si trasferì ad Oxford invitato dal Prof. Florey, Direttore dell'Istituto di Patologia, per potenziare l'Istituto di Chimica del Dipartimento di Patologia. Dopo qualche anno decidono di intraprendere degli studi sul *Penicillum Notatum* e sulle sue proprietà antibatteriche riuscendo ad ottenere i fondi necessari alla ricerca dalla Rockefeller Foundation.

Le difficoltà non sono poche, ma i successi non mancano e nel maggio-luglio 1940 Chain e Flarey usarono con successo, in topi infettati, penicillina allo stato puro, che risultava 1000 volte più efficace del "succo di muffa" di Fleming e 10 volte più dei sulfamidici di Damagk. Visti i brillanti risultati pubblicarono i loro riscontri sul *Lancet* del 24 agosto 1940 aggiungendo il nome di un giovane laboratorista di Copenaghen, N.G. Heatley che aveva contribuito a liofilizzare e produrre la penicillina allo stato puro.

Qualche giorno dopo l'articolo fu letto da Fleming che non credette ai suoi occhi. Le amarezze per gli insuccessi di tanti anni di lavoro e per l'indifferenza di molti sembrava svanire per cui si reca ad Oxford dove, con notevole sorpresa di Florey e Chain che lo credevano morto, fa la loro conoscenza ed inizia subito una stretta collaborazione.

Poiché il succo gastrico inattiva la penicillina si opta per

la somministrazione endovena lenta che il 12 febbraio 1941 viene praticata ad un poliziotto di Oxford di 43 anni A. Alexander moribondo per una grave setticemia da infezione strepto-stafilococcica delle labbra con interessamento dell'occhio che era già stato asportato.

I risultati furono incredibili ma finita la quantità di penicillina disponibile, dopo 10 giorni di benessere il paziente moriva il 15 marzo per una complicazione broncopolmonare.

Altri casi furono trattati con successo se si usavano dosaggi e durata di terapia adeguati.

Erano pertanto necessari grandi e attrezzati laboratori per avere a disposizione le quantità necessarie cosa impossibile in quel momento per il conflitto bellico che assorbiva tutte le risorse e per i continui bombardamenti tedeschi.

Per tale motivo nel giugno del 1941 Florey e Heatley raggiunsero, via Lisbona, gli Stati Uniti con notevole disappunto di Chain che si sentì escluso. Incontrarono subito il micologo Thom, che circa 10 anni prima aveva identificato il *Penicillium* di Fleming come *notatum* e non *rubrum*, e che dirigeva un importante laboratorio di ricerca di micologia. Si rendono immediatamente conto che per produrre quantità notevoli di penicillina bisogna usare le vasche di fermentazione della birra, per cui viene coinvolto il Dipartimento dell'Agricoltura di Peoria (Illinois).

Inizia così il lavoro per la produzione di Penicillina partendo dalle stesse colonie con le quali aveva lavorato Fleming tredici anni prima ma vengono utilizzati anche terreni di coltura e muffe diverse nel tentativo di produrre quantità maggiori di Penicillina.

In breve tempo si riscontra che il *penicillium chrysogenum*, sempre fornito da C. La Touche (la vecchia Maria delle Muffe), produce 70 volte più penicillina rispetto al ceppo di Oxford e che il bombardamento di tale muffa con i raggi X da luogo a sottoceppi che producono quantità 500 volte maggiori pari a 900 unità di penicillina/ml rispetto a 1-2 unità prodotti dal ceppo di Oxford.

Mentre viene coinvolta l'industria farmaceutica americana, in Inghilterra si tenta di produrre artigianalmente, ma senza successo, dosi adeguate alla sperimentazione su vasta scala per cui le piccole quantità prodotte vengono impiegate con successo solo su alcuni militari feriti gravemente in corso di azioni belliche.

La notizia dei successi ottenuti, in particolare nell'ufficiale neozelandese Newton che stava morendo al Cairo per una cancrena agli arti e in un soggetto affetto da meningite streptococcica trattata da Fleming nell'Agosto 1942, richiamarono l'attenzione di tutti.

In seguito a ciò il Times annuncia la clamorosa scoperta di una sostanza centinaia di volte più efficace dei sulfamidici. Pochi mesi dopo il 28 novembre a Boston negli Stati

Uniti la penicillina viene messa alla "prova del fuoco" dato che viene impiegata in 220 ustionati gravi in seguito ad un incendio di un night club. Il successo ottenuto è tale che le autorità militari degli Stati Uniti, coinvolti nel secondo conflitto mondiale esattamente da un anno, dichiarano la penicillina "top secret".

La produzione in poco tempo sale vertiginosamente da 400 milioni di unità nei primi sei mesi del 1943, a 20 miliardi nei sei mesi successivi, a 1700 miliardi nel 1944 e a 7000 miliardi di unità nel 1945. Tutto il prodotto verrà però riservato fino alla fine della seconda guerra mondiale, agli eserciti alleati in guerra.

Il problema della sintesi della penicillina impegnò più di mille ricercatori di 39 Università e industrie inglesi ed americane. Le prime penicilline semisintetiche vennero realizzate nei laboratori della Merk e in quelli di Oxford. Sino al termine della seconda guerra mondiale l'impiego della penicillina (considerata "top secret", anche se non mancarono i tentativi di spionaggio industriale come riportato con molta efficacia nel film "Il terzo uomo") era riservata agli eserciti alleati: verrà poi esteso alle popolazioni civili e infine a tutti i paesi del mondo.

Nel 1945 Fleming riceve il Premio Nobel che vuole fosse diviso con Florey e Chain.

Progressi verso nuovi antibiotici

Mentre fra i laboratori di Peoria (Illinois) e Oxford progrediscono gli studi e le ricerche per purificare e produrre quantità adeguate di penicillina, S. A. Waksman, un ucraino immigrato, sbarcato a Philadelphia negli Stati Uniti nel 1910, laureatosi in agraria a New

Brunswick nel 1916 e in biochimica a Berkeley nel 1918, era divenuto un esperto microbiologo del suolo. Aveva così scoperto nel 1939 due nuovi antibiotici, la gramicidina dal *bacillus brevis*, isolato dal terreno prelevato da un campo di mirtilli del New Jersey, e la actinomicina A dall'*Actinomicetes griseus*, entrambi peraltro molto tossici, e nel 1942 isolò la streptotricina.

Poiché erano filtrate le notizie sull'efficacia della penicillina contro i Gram positivi, Waksman era alla ricerca di un composto efficace sui Gram negativi, e soprattutto sul bacillo della tubercolosi (di Koch), che nel secolo scorso era responsabile del 4 per mille di tutte le morti.

Nel settembre 1943 riuscì ad isolare dall'*Actinomicetes griseus* un preparato, molto meno tossico dei precedenti da lui scoperti, efficace su gram positivi e gram negativi e sul bacillo di Koch denominato streptomycin.

Questa risulterà poi il capostipite degli aminoglicosidi in quanto costituiti da due aminozuccheri uniti da un legame glicosidico alla molecola aminociclitolica.

Il riscontro dell'efficacia del preparato sul bacillo di Koch spetta però a Feldman e Hinshaw, come fu riconosciuto dallo stesso Waksman nel 1947 in un articolo nel quale si soffermava in particolare sull'efficacia del farmaco nella meningite tubercolare. Per primo segnalava però che dava luogo a fenomeni tossici quali la sordità totale e allo sviluppo di germi resistenti in vitro. Il farmaco attrasse l'attenzione di molti studiosi per cui, fin dal 1946, molti chimici si impegnarono a stabilire le dosi, la durata, gli effetti collaterali e l'efficacia sulle forme meningitiche, miliariche e croniche. A conferma di ciò l'internista W. Loeffler di Zurigo ricorda che nell'estate del 1947 un signore piccolo e gentile entrò in clinica e disse "My name is Waksman". Seguì immediatamente questo dialogo "streptomycin?" "Yes, that is me", "Arriva proprio al momento giusto. Presentiamogli il nostro primo caso di meningite tubercolare guarito con la streptomicina".

Mentre il mito della efficacia della penicillina e dei sulfamidici si stava sfaldando, nel 1948 otto industrie farmaceutiche si impegnarono, affrontando notevoli costi, a produrre tale farmaco.

Gli eventi scientifici sulla ricerca antibiotica avevano assunto un impulso notevolissimo per cui, riferendoci alla tubercolosi visto il comparire di ceppi resistenti gli studi si indirizzarono verso due composti prodotti dall'industria chimico-farmaceutica: l'acido paraminosalicidico (PAS) e l'isomiazide.

L'Acremonium Brotzu

In tale rapida evoluzione si inserisce un ricercatore italiano G. Brotzu, Direttore della Cattedra di Igiene della Facoltà di Medicina di Cagliari, che nel 1943, essendo a conoscenza delle scoperte e ricerche di Fleming e di Florey e Chain isolò, dagli scarichi fognari che si gettavano nel vecchio porto di Cagliari, un micete il *Cephalosporium acremonium*, oggi chiamato *Acremonium Brotzu*. I filtrati ricavati si dimostrarono dotati di attività antibiotica sia in vitro, nei riguardi di patogeni quali il tifo, colera, peste, brucelle, stafilococco aureo, sia nelle cavie, quando veniva somministrato l'estratto di "succo di muffa" per via intramuscolare, sia in alcuni pazienti affetti da ileotifo e da infezioni da stafilococchi se somministrato per os.

In seguito a quanto sopra cercò di coinvolgere, per purificare e produrre su vasta scala la sostanza attiva, il Ministero della Sanità, le autorità militari e l'industria farmaceutica. Scontrandosi con l'ignoranza di chi non conosceva i progressi scientifici in tal campo, la diffidenza, l'incomprensione e le pastoie burocratiche.

Pensò pertanto di pubblicare, a proprie spese, nel 1948 un fascicolo con il titolo "Ricerche su di un nuovo antibio-

tico" dove riportava tutte le sue esperienze dal 1943 al 1945 e concluse il suo articolo come segue: "Si è voluto riferire quanto sopra nella speranza che altri Istituti meglio dotati di mezzi possano giungere ad un progresso migliore nella selezione del micete, nella preparazione culturale dell'antibiotico ed estrazione di esso".

A causa dell'indifferenza delle autorità politiche e scientifico-sanitarie italiane, Brotzu contattò un ex ufficiale inglese, Blyth Brooke, con il quale, dopo l'occupazione alleata della Sardegna, avvenuta dopo l'8 settembre 1943, aveva condotto con successo la campagna anti malarica finanziata dalla Rockefeller Foundation per conto dell'Ente Regionale Lotta Antianofele Sardegna (ERLAS) e gli inviò il suo articolo - memoriale.

Quando Brooke, che rivestiva a quel tempo la carica di Ufficiale di Sanità a Londra, lesse il lavoro del suo amico italiano, si rese subito conto dell'importanza del suo contenuto per cui dopo opportuni contatti invitò Brotzu ad inviare copia del suo lavoro e una coltura della muffa a Florey a Oxford presso la Sir William Dunn School of Pathology.

Le ricerche sulla coltura inviata da Cagliari furono iniziate da N. Heatley ma furono E. Abraham e H. Burton ad approfondire gli studi evidenziando, nel luglio 1949, che un estratto preparato da Heatley conteneva una sostanza attiva solo sui Gram positivi per cui fu indicata come cefalosporina P (e pertanto a quel tempo di scarso interesse vista la disponibilità e l'efficacia della penicillina). In un loro preparato invece riscontrarono un secondo antibiotico attivo anche sui Gram negativi, come descritto da Brotzu, per cui fu denominato cefalosporina N. Nel 1953 infine N. Newton ed E. Abraham separarono una terza sostanza denominata cefalosporina C. Questa però aveva una modesta azione antibiotica che fu possibile evidenziare solo grazie agli studi condotti sulla struttura chimica del composto dai suddetti ricercatori. Gli studi sull'anello beta lattamico simile a quello della penicillina, sull'anello diidrotiazinico e sulle catene laterali, per i fenomeni di resistenza, si protrassero per anni con alterne fortune, entusiasmi e delusioni fino al successo. Le prime cefalosporine per impiego clinico su vasta scala furono messe in commercio nel 1963 con i nomi di Ceforin (Glaxo) e Keflin (Lilly). L'anno dopo furono introdotti due derivati per uso intramuscolare, la cefalotina e la cefaloridina, quest'ultima ottenuta grazie alla sostituzione di un gruppo O-acetilico con un catione piridinico, ma più tossica a livello renale. I due composti ebbero un notevole successo anche se non passavano nel liquor ed erano poco efficaci per os.

Per le caratteristiche della struttura chimica della cefalosporina, fu ovunque un fiorire di nuove molecole e, quando fu trovato il modo di modificare chimicamente la mole-

cola della cefalosporina C, si spalancò la strada alla produzione di un vero arsenale di nuovi antibiotici a largo spettro, i beta-lattamici.

Alla ricerca di Actinomiceti

Mentre evolvevano gli studi sulla penicillina e sulla streptomina e quelli sulla cefalosporina erano agli albori, nel 1943 Yellapragada SubbaRow, direttore di una

industria farmaceutica, invitò il vecchio amico settantenne Prof. B.M. Duggar, botanico dell'Università di Wisconsin, ad individuare in campioni di terreno, come aveva fatto Waksman, un principio diverso dalla streptomina attivo contro il bacillo della tubercolosi. Il Prof. Duggar chiese a molti colleghi di ogni parte del mondo dei campioni di terreno e, dopo qualche tempo, nell'estate del 1945, ricevette proprio da un collega della sua vecchia Università del Missouri, dove aveva insegnato quaranta anni prima, un terreno dal quale si sviluppò un actinomicete con azione antibatterica che nella piastra assumeva un brillante colore dorato per cui fu denominato *Streptomyces aureofaciens*.

Da questo micete, dopo tanto lavoro, isolò nel 1947 una sostanza, somministrabile per os, con un profilo antibiotico ampio, in quanto attivo su Gram negativi e Gram positivi e sulle Ricketzie, ma purtroppo non attivo sul bacillo di Koch che era stato il motivo della ricerca. Il composto fu chiamato aureomicina in onore alle sue caratteristiche cromatiche.

Lo studio approfondito della struttura chimica evidenziò poi che l'aureomicina era una clorotetraciclina con struttura simile a quella di un altro antibiotico la ossitetraciclina che conteneva un gruppo idrossilico. Quest'ultima, chiamata terramicina, era stata ottenuta dallo *Streptomyces rimosus* che fu isolato nel 1949 da un terreno prelevato vicino alla ditta che aveva commissionato la ricerca, dopo avere esaminato 116.000 campioni di terreni provenienti da ogni parte del mondo.

Entrambi i farmaci ebbero un grande successo per la loro efficacia e per la possibilità di essere somministrati per os. Il successo aumentò quando nel 1952 togliendo l'atomo di cloro alla aureomicina si ottenne un nuovo antibiotico la tetraciclina o acromicina. Tali farmaci però non essendo completamente assorbiti a livello intestinale alteravano la flora intestinale che veniva rimpiazzata da ceppi di batteri resistenti alla tetraciclina.

Gli actinomiceti si erano dimostrati molto importanti nella storia degli antibiotici, e lo saranno anche nei decenni successivi, dando, fin dall'inizio degli anni 40, notevoli contributi all'isolamento delle prime sostanze antibatteriche efficaci (Tab. I).

Per tale motivo nel 1947 al Prof. Bukhalder, botanico

dell'Università di Yale, fu dato da un'industria farmaceutica un fondo di 5.500 dollari per ricercare delle sostanze ad attività antibatterica. Chiese pertanto campioni di terreno a colleghi di varie parti del mondo e, in un terreno inviato dal Venezuela fu rinvenuto un actinomicete sconosciuto, poi denominato *Streptomyces Venezuelae*, dalle cui colture in seguito ad opportuni studi fu evidenziato da J. Ehrlich e da Q. Bartz un principio attivo ad azione antibiotica ampia su Gram negativi e sui Gram positivi e su quei patogeni, le Ricketzie, per cui era stato dato il contributo per l'inizio delle ricerche. Tale sostanza fu denominata Cloranfenicolo, in quanto conteneva cloro nella sua molecola. In breve tempo le ricerche si estesero sul versante chimico, chiarendo la formula chimica per cui ci si rese conto che, molto più economicamente, poteva essere prodotta per sintesi. Nel 1949 in base a ricerche cliniche risultò che il principio attivo era efficace non solo sulle Ricketzie ma anche sulle salmonelle, Brucelle, *Haemophilus I*.

Dal 1950 però divenne evidente che il cloranfenicolo poteva essere responsabile della comparsa di una discrasia ematica grave, l'anemia aplastica, con la frequenza di un caso ogni 20.000-100.000 trattati e con una mortalità, fra i colpiti da tale patologia, dell'80%.

Per questo motivo il farmaco viene tuttora prescritto solo per la terapia di gravi infezioni quali meningite, tifo, febbre tifoide, che non possono essere trattati con antibiotici più sicuri a causa dei fenomeni di resistenza e di allergia.

Nel 1951 E. Hazen e R. Broun, nel corso di estese ricerche sui microrganismi del suolo condotte dal Dipartimento dello stato di New York per la salute pubblica, isolarono dalla coltura di *Streptomyces noursei* una sostanza il nystatin che si dimostrò un antimicotico molto attivo in particolare contro la infezione da *Candida*. Il preparato però non veniva assorbito per via intestinale e la delusione fu grande quando si evidenziò che per via sistemica era molto tossico e non utilizzabile. Mentre si constatava tale insuccesso nel 1953 P. Ganis isolò, da un campione di terra proveniente dalle rive dell'Orinoco nel Venezuela, lo *Streptomyces nodosus* dalle cui colture ricavarono una sostanza molto simile alla nistatina, l'anfotericina B, con attività antifungina nei riguardi di *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Candida*, *Blastomyces*, ecc. Il composto alquanto tossico viene usato solo per tali gravi infezioni.

Lavorando sempre sui terreni provenienti da varie parti del mondo alla ricerca di actinomiceti che producessero sostanze ad azione antibatterica, nel 1952 R. Bunch e J. McGuire isolarono uno *Streptomyces*, da un terreno prelevato da Iloilo nelle Filippine, al quale diedero nome *erythreus* in quanto produceva un pigmento rossastro. Da que-

sto micete ottennero un antibiotico cui diedero nome eritromicina.

In breve tempo si evidenziò che il composto e i derivati stearato ed estolato, quest'ultimo peraltro più tossico, erano efficaci sugli stessi patogeni sensibili alla penicillina, su quelli penicillino resistenti, su alcuni Gram negativi e anche sui micoplasmi.

Nel 1954 Woodward coniò il termine macrolide, dato che la molecola è composta da un grande anello lattonico a cui sono legati gli zuccheri.

Nello stesso anno da un ceppo di *Streptomyces antibioticus* fu isolata la oleandomicina che risultò meno attiva della eritromicina, e successivamente la troleandomicina che aveva il solo vantaggio di essere resistente dalla degradazione da parte del succo gastrico. Entrambi però erano più tossici della eritromicina. Infine dallo *Streptomyces ambofaciens* fu isolata la spiromicina.

Nel 1956 da alcuni campioni di terreno prelevati in India e in Indonesia fu isolato un micete lo *Streptomyces orientalis* dalle cui colture fu isolato un composto antibatterico cui fu dato il nome di Vancomicina. Questa risultò particolarmente efficace sui Gram positivi, in particolare sui ceppi di stafilococchi resistenti alla penicillina e sugli streptococchi fecalis e viridans. Vista però la sua azione tossica su rene, coclea, ecc., è stata riservata al trattamento di infezioni gravi quali endocarditi, setticemie ecc. spesso in associazione ad altri antibatterici.

Nel 1959 un altro italiano si inserisce nella ricerca di un composto ad azione antibatterica.

Infatti, a Milano, C.C. Sensi, dal brodo di fermentazione dello *Streptomyces mediterranei*, isola un composto che, al momento di dargli un nome, in ricordo del termine rififi (lotta) di un famoso film francese (Du rififi chez les hommes), la chiama Rifamicina in quanto è efficace nella lotta contro molti batteri ed in particolare contro Gram positivi e i bacilli della tubercolosi. In verità i risultati clinici non furono all'inizio così incoraggianti fino a quando V. Prelog e W. Oppolzer di Zurigo non chiarirono la composizione chimica che permise una serie di ricerche in base alle quali Sensi evidenziò, nel 1966, che il composto più efficace era un derivato semisintetico denominato Rifampicina.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Quanto qui riportato rappresenta solo una rassegna sintetica di alcuni aspetti più significativi degli studi e delle ricerche, condotte nell'arco di circa due secoli, che hanno portato alla introduzione, nel modesto armamentario terapeutico di un tempo, dei più importanti farmaci antinfettivi.

La nascita e l'evoluzione della terapia antibatterica è stata, fin dall'inizio, una storia corale che non avrebbe potuto

essere scritta senza il contributo di tanti studiosi molti dei quali oggi quasi dimenticati, che hanno preceduto, accompagnato e seguito lo stesso Fleming.

L'evoluzione del pensiero medico-scientifico, che ha reso possibile lo sviluppo degli antibatterici, parte dalle prime conferme dell'esistenza dei microrganismi patogeni, segue con il loro collegamento con le rispettive malattie infettive, con lo sviluppo delle prime teorie microbiche e del concetto di antibiosi e quindi con le successive ricadute terapeutiche che culminarono nella scoperta dei sulfamidici e della penicillina.

Pertanto, se è vero che le osservazioni del 1928 e degli anni successivi sarebbero probabilmente sufficienti da sole per fare di Fleming il padre dell'antibiotico-terapia moderna, va anche ricordato che tali osservazioni vanno collocate in un contesto e nelle possibilità chimico-laboratoristiche degli anni 1920-1930. A conferma di ciò sono stati necessari quasi 15 anni per passare dai primi studi alla produzione di massa della penicillina a causa delle molte difficoltà che si dovettero superare: difficoltà che lo stesso Fleming, nonostante l'impegno suo e dei suoi collaboratori, non avrebbe mai potuto risolvere.

L'era moderna della chemioterapia antibatterica è iniziata, quindi, nel 1936 con l'uso clinico della Sulfanilamide, cui seguirono l'acido paraminosalicilico e l'idrazide, mentre "l'età d'oro" degli antibiotici prende l'avvio con la produzione della penicillina nel 1941, anno in cui questo composto venne prodotto su scala sufficiente a rendere possibili limitati studi clinici. Il primo materiale grezzo utilizzato conteneva solo il 10% di penicillina pura, rendendo necessari cento litri di brodo di coltura per ottenere quantità di antibiotico sufficiente a trattare un paziente per 24 ore.

Solo un anno più tardi però, grazie ad un esteso programma industriale avviato negli Stati Uniti ed in Inghilterra, furono prodotti 122 milioni di unità di penicillina, mentre nel 1950 la produzione totale di penicillina era passata da poche centinaia di milioni di unità al mese a più di 200 mila miliardi di unità (circa 150 tonnellate) con notevole riduzione dei costi pro dose. Il costo commerciale della prima penicillina era pari ad alcuni dollari per cento mila unità, mentre oggi la stessa quantità costa solo pochi centesimi di dollaro.

I progressi scientifici e l'impegno dell'industria farmaceutica hanno permesso la messa a punto di numerosi composti per le varie condizioni patologiche infettive.

Attualmente almeno il 30% dei pazienti ospedalizzati riceve uno o più cicli di terapia antibiotica e milioni di infezioni, potenzialmente letali, sono state curate anche se, non raramente, l'uso di tali farmaci è del tutto inappropriato, a volte è responsabile di effetti avversi e, spesso favo-

Antibiotici prodotti da muffe o da streptomiceti				Composti sintetici
Nome	Origine	Scoperta	Principale germe e malattia	
Penicillina	Penicillium notatum	Fleming (1929)	Stafilococco (antrace, foruncoli), Streptococco, Gonococco, Pneumococco, Meningococco, Lue	
			Gram positivi e qualche Gram negativo	Prontosil rosso, Sulfanilamide (1935)
Streptomicina	Streptomyces griseus	Waksman (1944)	TBC, Gram negativi, alcuni Gram positivi	
Cefalosporine -cefalosporina A	Cephalosporium acremonium	G. Brotzu (1945)	Gram positivi	
-cefalosporine N e C	Cephalosporium acremonium	Hathley-E.P. Abraham-G.G. Newton (1948)	Gram negativi e positivi	
-cefuroxime	Cephalosporium acremonium	(1980)	Gram negativi e positivi	
			TBC	Acido Para-amino salicilico (1946)
Cloramfenicolo	Streptomyces venezuelae	Burkholder (1947), Gottlieb (1948)	tifo addominale, colibacillosi, brucellosi	
Tetraciline -clortetraciclina	Streptomyces aureofaciens	Duggar (1948)		
-ossitetraciclina	Streptomyces rimosus	Finlay (1950)	Attivi verso un gran numero di germi patogeni	
-tetraciclina	Streptomyces alboniger	Minieri (1953)		
Neomicina	Streptomyces fradiae	Waksman e Lechevallier (1949)	Infezioni digestive ed urinarie (colibacillo, proteus)	
Fungocidina (Nistatina)	Streptomyces noursei	Hazen e Brown (1950)	Affezioni dovute a funghi imperfetti (mughetto)	
Griseofulvina	Penicillium griseofulvum	Raistrick e Simonart	Micosi cutanee, del cuoio capelluto e delle unghie	
Spiramicina	Streptomyces ambofaciens	Pinner-Sindico (1951)	Stafilococco	
Eritromicina	Streptomyces erytraeus	Waksman, McGuinn (1952)	Stafilococco e altri Gram positivi, rickettsie	
Josamicina	Streptomyces norbonensis josamiceticus	T. Osono e coll. (1967)	idem + legionelle, mycoplasmi, campylobacter	
Novobiocina	Streptomyces niveus e Streptomyces spheroides	Lin e Corriel, Frost e coll. (1952)	Stafilococco, Streptococco, Pneumococco	
			TBC	Isoniazide (1952)
Framicetina	Streptomyces lavendulae o Decaris	Decaris (1953)	Stafilococco	
Oleandomicina	Streptomyces antibioticus	Laboratori Pfizer (1954)	Germi gram positivi e gram negativi, Stafilococco	
Cicloserina	Streptomyces orchidaceus	Harned e Kropp (1955)	TBC	
Vancomicina	Streptomyces orientalis	Laboratorio Lilly (1956)	Gram positivi, clostridium difficile	
Amfotericina	Streptomyces nodosus	W. Gold e coll. (1956)	Funghi patogeni ed opportunisti	
Rifamicina	Streptomyces mediterranei	P.Sensi (1957)	Alcuni Gram positivi	
Rifampicina		(1965)	Gram positivi e Gram negativi, TBC	
Kanamicina	Streptomyces Kanamyceticus	Umezawa (1957)	Stafilococco, colibacillo (infezioni genito-urinarie e digestive)	
Griseofulvina	Penicillium griseofulvum	F.M. Huber-D. Gottlieb (1958)	Dermatofiti	
Paramomicina	Streptomyces rimosus	T.H. Hskell- J.C. French- B. Bartz (1959)	Vedi Neomicina	
			Gram negativi	Acido nalidixico (1962)
			Vedi Cefalosporina	Cefalosporina semisintetica (R.B. Morin e coll. (1962)
Gentamicina	Micromonospora purpurea	M.J. Weinstein (1963)	Gram negativi ed alcuni Gram positivi	
Fosfomicina	Streptomyces (tre ceppi)	Laboratori Merk Sharp and Dolme (1969)	Gram positivi e Gram negativi	
Tobramicina	Streptomyces tenebrarius	B.R. Meyers-D.A. Preston (1971)	Gram negativi e Gram positivi	
			Gram negativi e qualche Gram positivo	Fluorochinolonici (recenti)

Tabella I

Tappe dello sviluppo nell'antibioticoterapia

risce i fenomeni di resistenza.

Fra gli antibiotici i composti beta-lattamici cioè quelli più vecchi caratterizzati da una struttura ed da un meccanismo d'azione comune, consistente nella inibizione della sintesi del peptidoglicano che forma la parete delle cellule batteriche, restano i farmaci più largamente utilizzati in clinica.

Il massiccio, e talora non corretto, impiego degli antibiotici ha determinato l'insorgenza di patogeni resistenti con conseguente inefficacia dei farmaci impiegati. Questo

ricorda Eschilo quando affermava: "ogni cosa porta il suo gravame" e, se a noi è permesso, potremmo dire "ogni medaglia ha il suo rovescio".

È stato pertanto necessario, e lo sarà anche in futuro, ricercare e mettere a punto nuovi farmaci contribuendo quindi da un lato allo sviluppo di nuove classi di antibiotici (Tab.2) e dall'altro all'aumento delle resistenze e della spesa sanitaria.

La lotta fra agenti infettivi e l'ingegno difensivo dell'uomo dovrà purtroppo continuare.

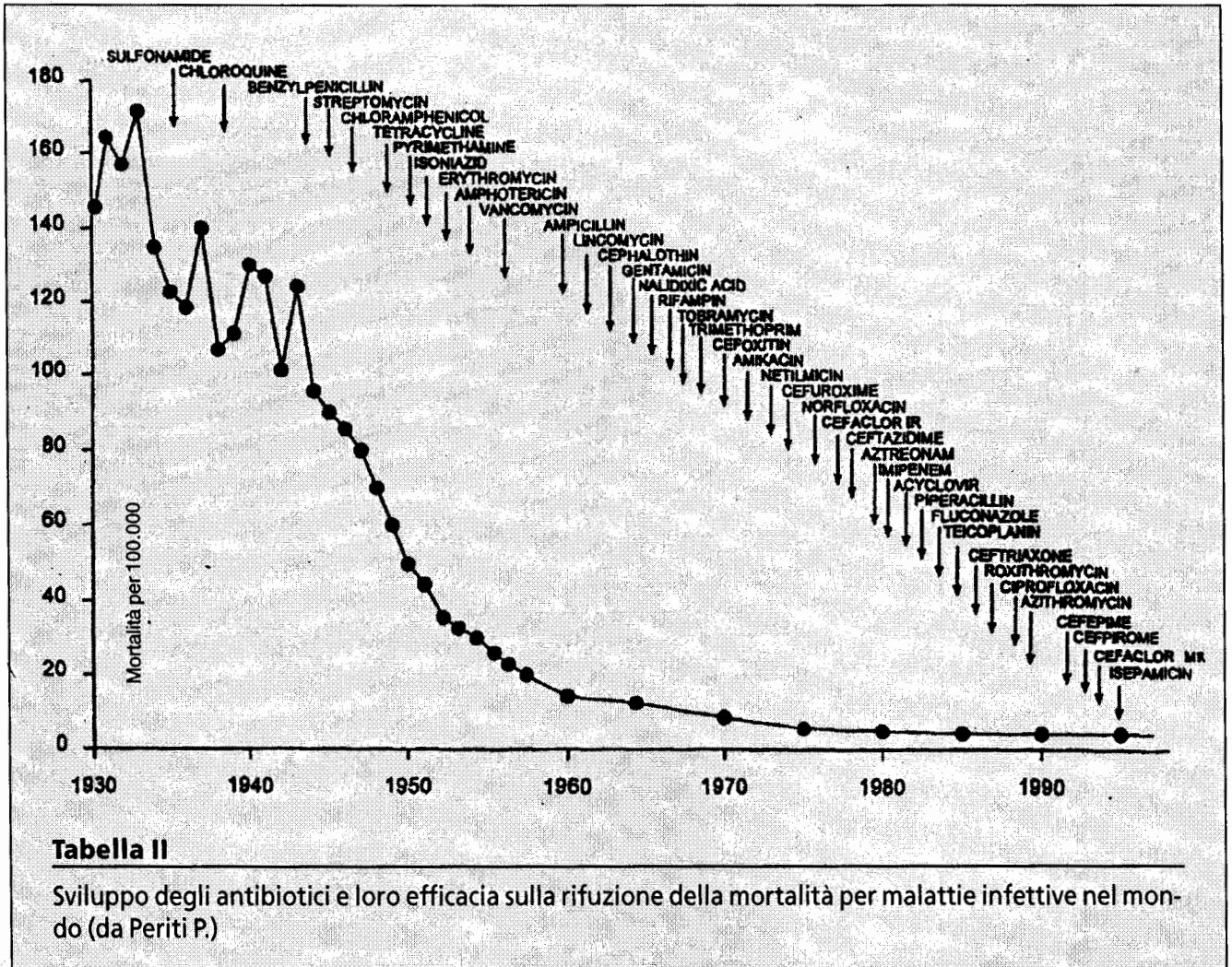


Tabella II

Sviluppo degli antibiotici e loro efficacia sulla riduzione della mortalità per malattie infettive nel mondo (da Periti P.)