

# Chemioterapia

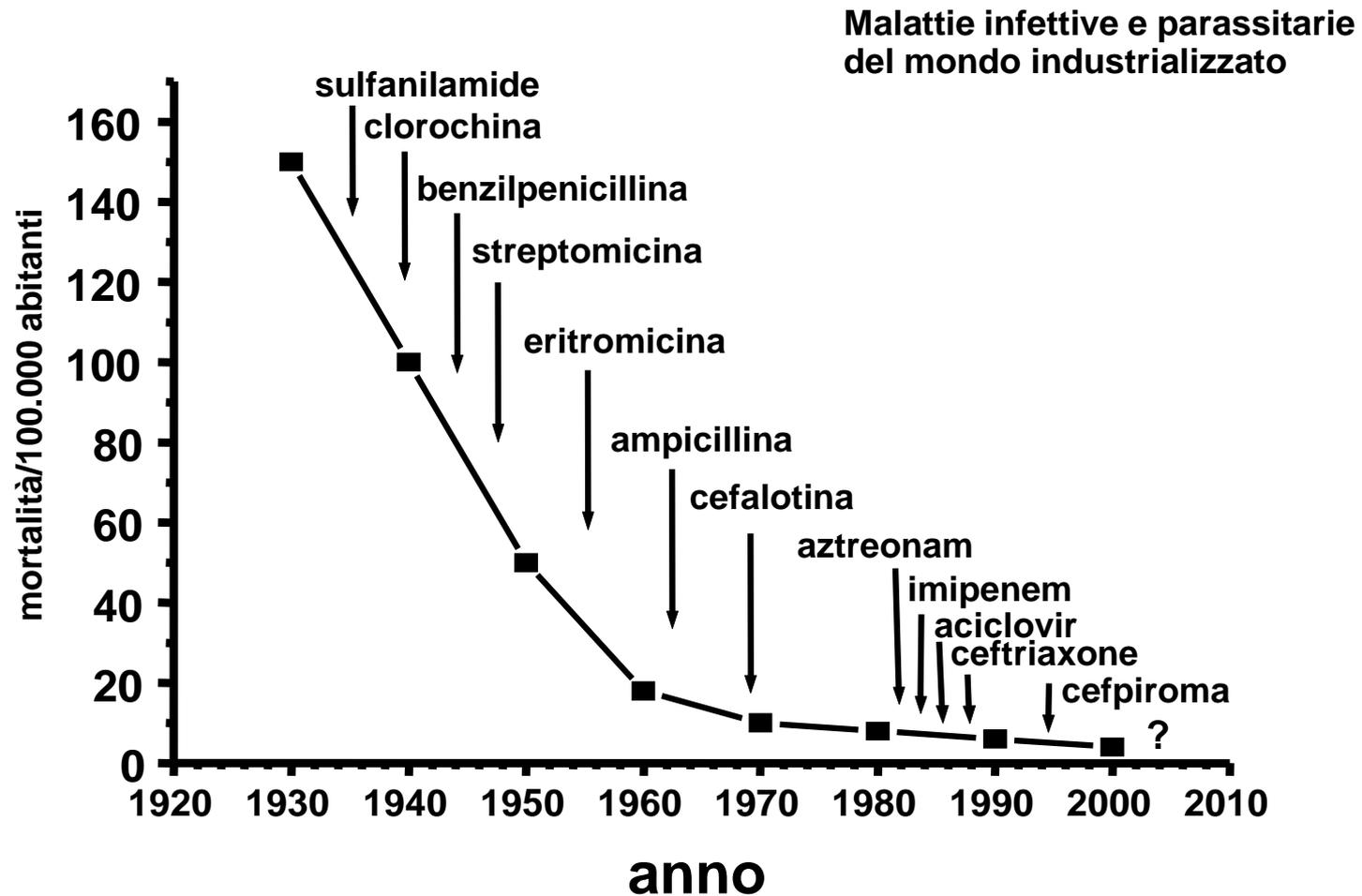
Ramo della farmacologia volto allo sviluppo di sostanze chimiche naturali e/o artificiali dotate di *tossicità selettiva* nei confronti di *procarioti* (batteri) o *eucarioti* (funghi, protozoi, cellule dell'organismo ospite) o *virus* responsabili di infezioni, infestazioni, neoplasie o disordini immunologici.

IN FUNZIONE DEI DIVERSI BERSAGLI SI  
DISTINGUONO *TRE FORME* DI CHEMIOTERAPIA:

- 1) ANTIMICROBICA (*antibatterica, antivirale, antimicotica*)
- 2) ANTIBLASTICA (*antitumorale*)
- 3) IMMUNOMODULANTE (*contro patologie autoimmuni*)

Dall'introduzione dei primi agenti chemioterapici (1935) la mortalità per malattie infettive e parassitarie si è ridotta drasticamente.

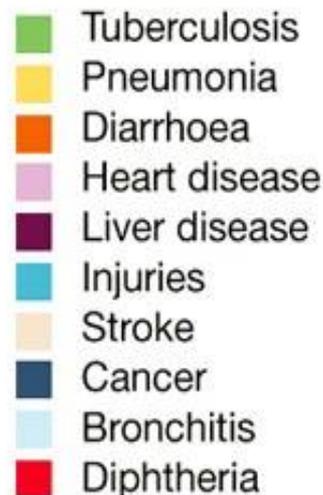
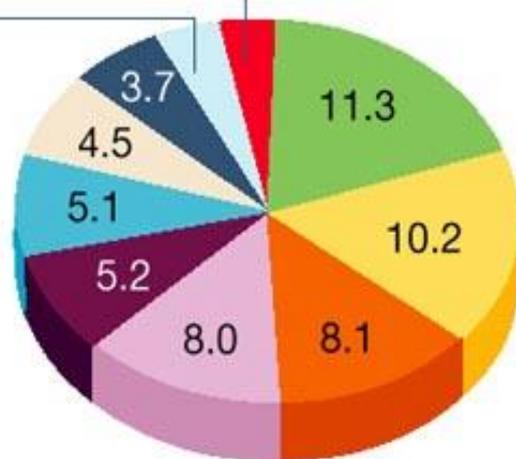
# Mortalità per malattie infettive e parassitarie nel mondo industrializzato



# Le 10 più importanti cause di morte negli Stati Uniti nel 1900 e 1997

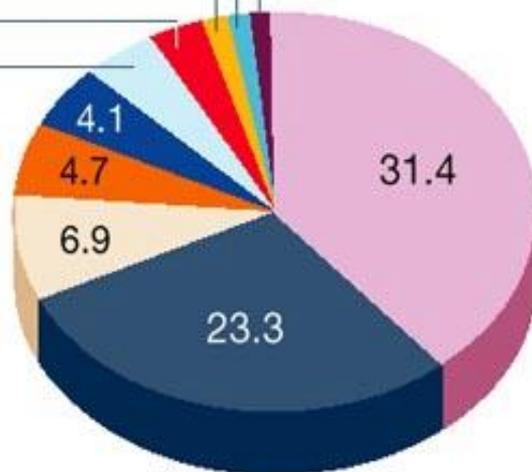
**1900**

2.3  
2.6



**1997**

1.1  
1.1  
1.3  
2.7  
3.7



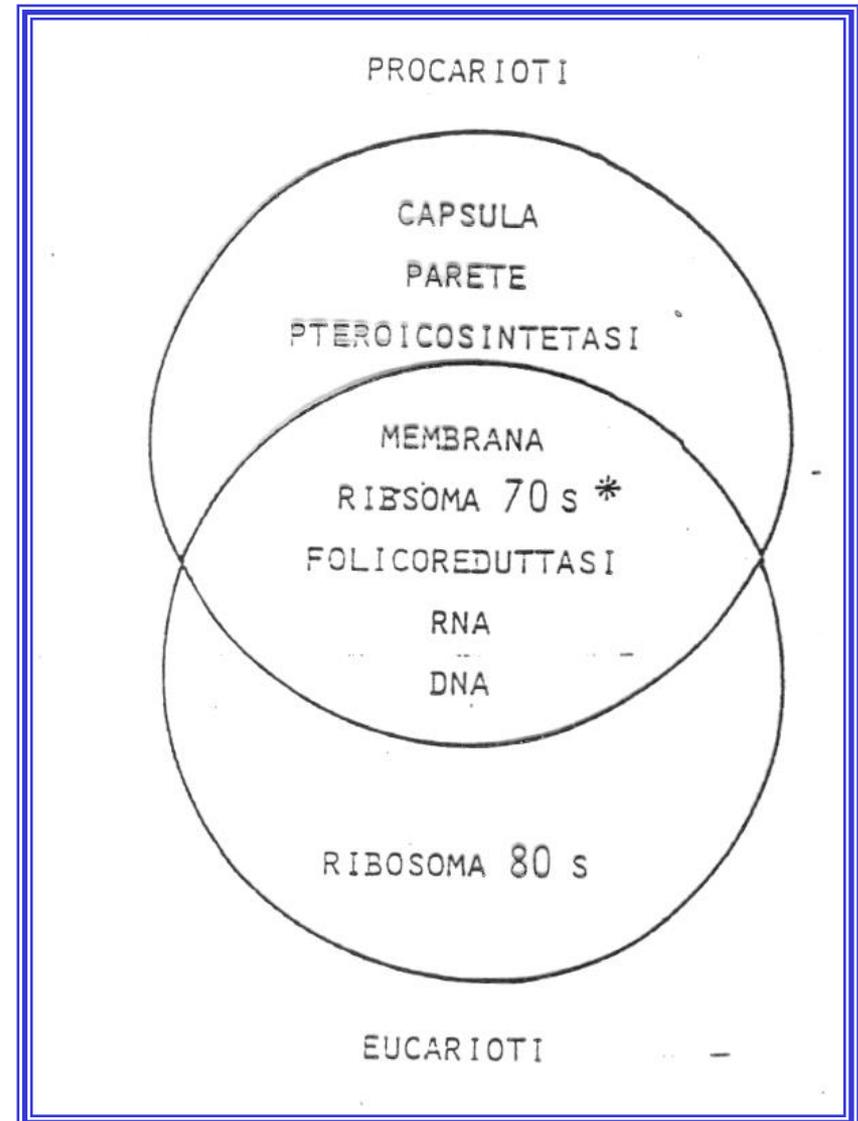
# Chemioterapia antimicrobica

- **Antibatterici:** farmaci ottenuti *per sintesi chimica*. Es. sulfamidici (Bactrim).
- **Antibiotici:** farmaci di *origine naturale o semisintetica* (anche farmaci la cui struttura è *simile* a quelli naturali, ma di origine totalmente sintetica) prodotti come metaboliti secondari da varie specie di microrganismi, funghi ed attinomiceti capaci di inibire la crescita di (*batteriostatici*) o di uccidere (*battericidi*) altri microrganismi.
- **Antivirali:** farmaci di origine sintetica che bloccano l'apparato recettoriale ed enzimatico del virus e che ne impediscono l'infezione o la replicazione all'interno della cellula ospite

# Chemioterapia antimicrobica

- Poiché il bersaglio della terapia chemioterapica antimicrobica è *l'agente eziologico* della malattia infettiva (batterio, virus, protozoo, micete o elminta) i farmaci agiscono tramite «**tossicità selettiva**».

Principali bersagli della chemioterapia nella cellula procariotica ed eucariotica



## Efficacia clinica di un farmaco antibatterico legata a:

1. Selettività del meccanismo d'azione
2. Distribuzione agente antimicrobico nella sede di infezione
3. Raggiungimento di concentrazioni efficaci per tempi adeguati
4. Acquisita resistenza delle specie microbiche farmaco-sensibili

## Efficacia clinica di un farmaco antibatterico legata a:

1. Distribuzione agente antimicrobico nella sede di infezione

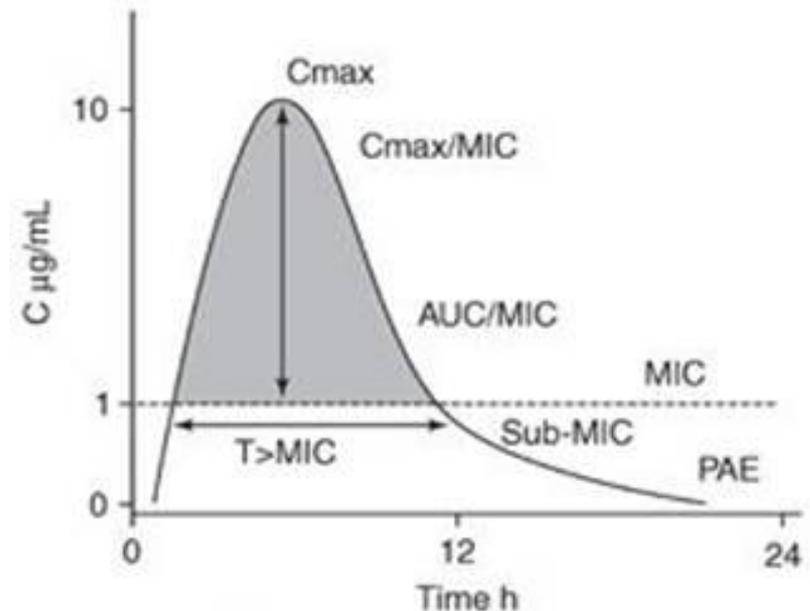
# Efficacia clinica di un farmaco antibatterico legata a:

## 1. Raggiungimento di concentrazioni efficaci per tempi adeguati

MIC= concentrazione inibente minima

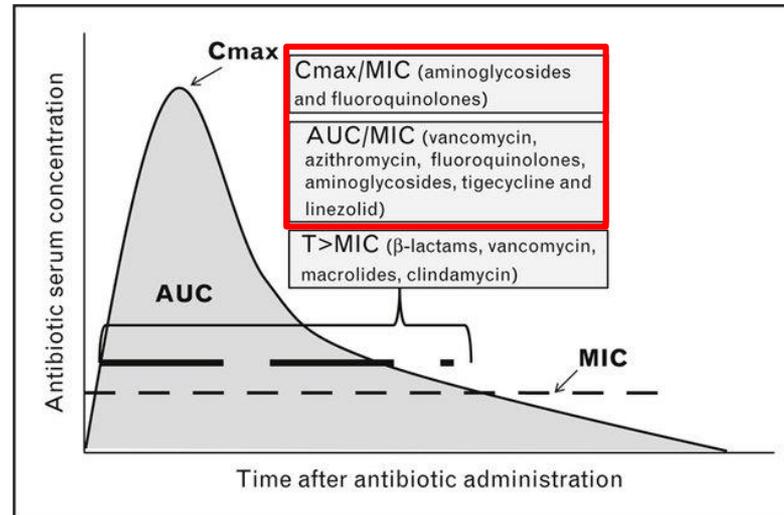
PAE= effetto post-antibiotico

Sulla base di ragioni di natura farmacodinamica, è possibile determinare la posologia che permette di ottenere la miglior efficacia. Con questo criterio, gli antibatterici (ed in generale tutti gli antimicrobici) si dividono in:



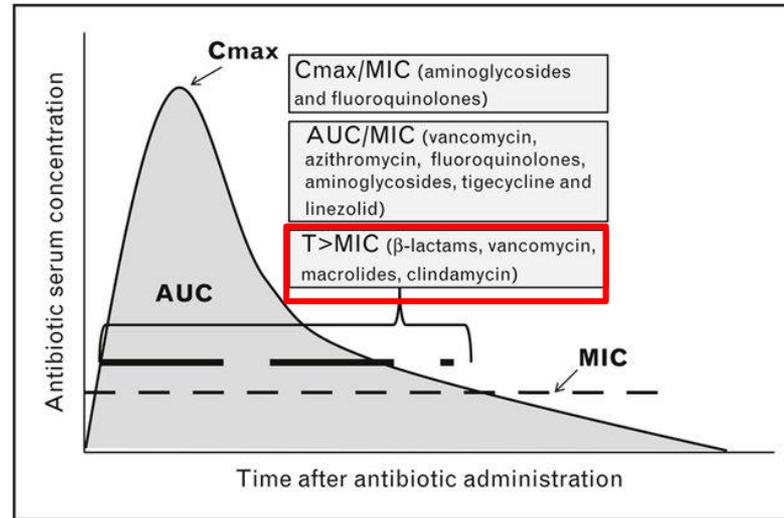
**Figure 3.14** ■ Relationship of PK and PD properties of antimicrobial agents.  $C_{\text{max}}$ , peak concentration; MIC, minimum inhibitory concentration; AUC, area under the curve;  $T > \text{MIC}$ , time over the MIC; PAE, postantibiotic effect.

# Efficacia clinica di un farmaco antibatterico legata a:



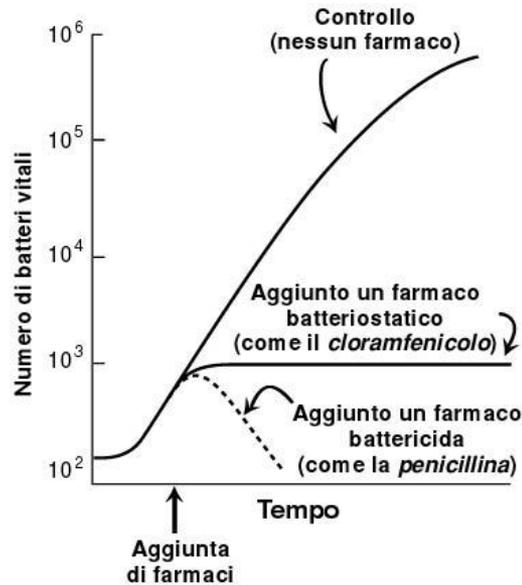
- 1) «Concentrazione-dipendenti» agenti antimicrobici la cui efficacia dipende dal rapporto C<sub>max</sub>/MIC o AUC/MIC: per un'azione efficace è necessario il raggiungimento di C<sub>max</sub> dell'ordine di 10 volte la MIC, anche se per tempi ridotti. Questo perché l'effetto è dovuto all'inibizione di processi cellulari che hanno bassa affinità per il farmaco e sono a lento ricambio (rifampicina che blocca la RNA pol del *M. tuberculosis*). Questi farmaci hanno alta PAE.

# Efficacia clinica di un farmaco antibatterico legata a:



2) «Tempo dipendenti». Agenti antimicrobici la cui efficacia dipende dalla tempo in cui  $C_{max} > MIC$  (tempo dipendente): A patto che la  $C_{max}$  superi la MIC, l'efficacia è proporzionale al tempo d'esposizione piuttosto che alla concentrazione di picco. Il farmaco colpisce con altra affinità il bersaglio del patogeno, ma questo effetto è di breve durata (penicillina, β-lattamici in genere)

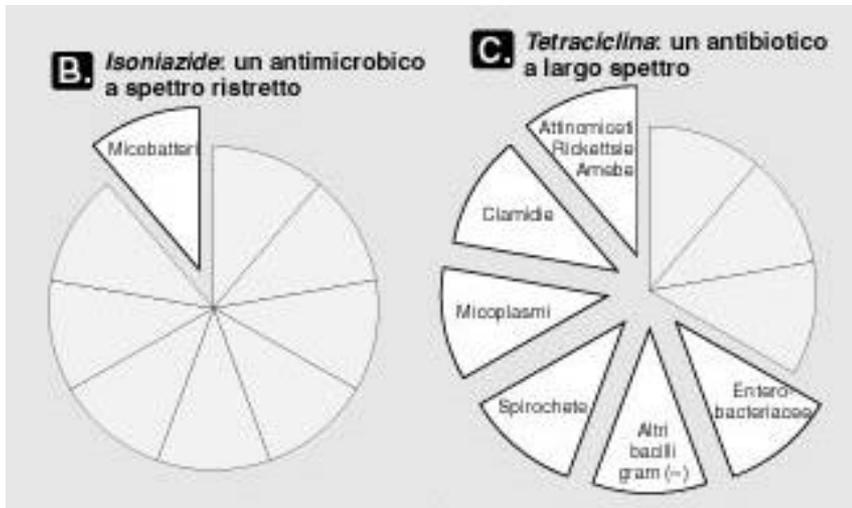
# Efficacia clinica di un farmaco antibatterico legata a:



## Modalità d'azione

- Azione batteriostatica: il farmaco impedisce la moltiplicazione dell'agente patogeno. Agiscono su microorganismi in fase di attiva moltiplicazione. Le difese immunitarie dell'organismo sono quelle che poi vincono l'infezione.
- Azione battericida: il farmaco uccide l'agente patogeno (e. sostanze che alterano la struttura della parete batterica).

Spettro d'azione: alcuni antibiotici hanno uno spettro d'azione ristretto (es. penicillina), altri (es. le tetracicline) agiscono su un maggior numero di agenti patogeni. Questi sono chiamati antibiotici a largo spettro.



## Meccanismi d'azione degli antibatterici

- Integrità di parete e membrana cellulare

Es: beta-lattamici, (penicilline –Augmentin-, cefalosporine-Rocefin-, polimixine).

- Sintesi del DNA (replicazione)

Es: chinolonici, sulfonamidi, cloramfenicolo, trimetoprim.

Es: Bactrim

- Trascrizione (sintesi RNA).

Es: rifampicina (Rifadin)

- Sintesi proteica:

Es: tetracicline, macrolidi (Clacid), aminoglicosidi

## Differenze molecolari tra cellule pro- ed eucariote e possibili bersagli della terapia antimicrobica

<b>Struttura cellulare</b>	<b>Procarioti</b>	<b>Eucarioti</b>	<b>Farmaci</b>
Membrana cellulare	Pochi steroli	Molti steroli	Polimixina
Ribosomi	70S	80S	Macrolidi, cloramfenicolo
Parete cellulare	Peptidoglicano	Assenza	$\beta$ -lattamine, vancomicina
Divisione cellulare	Assenza di mitosi	Mitosi	-----

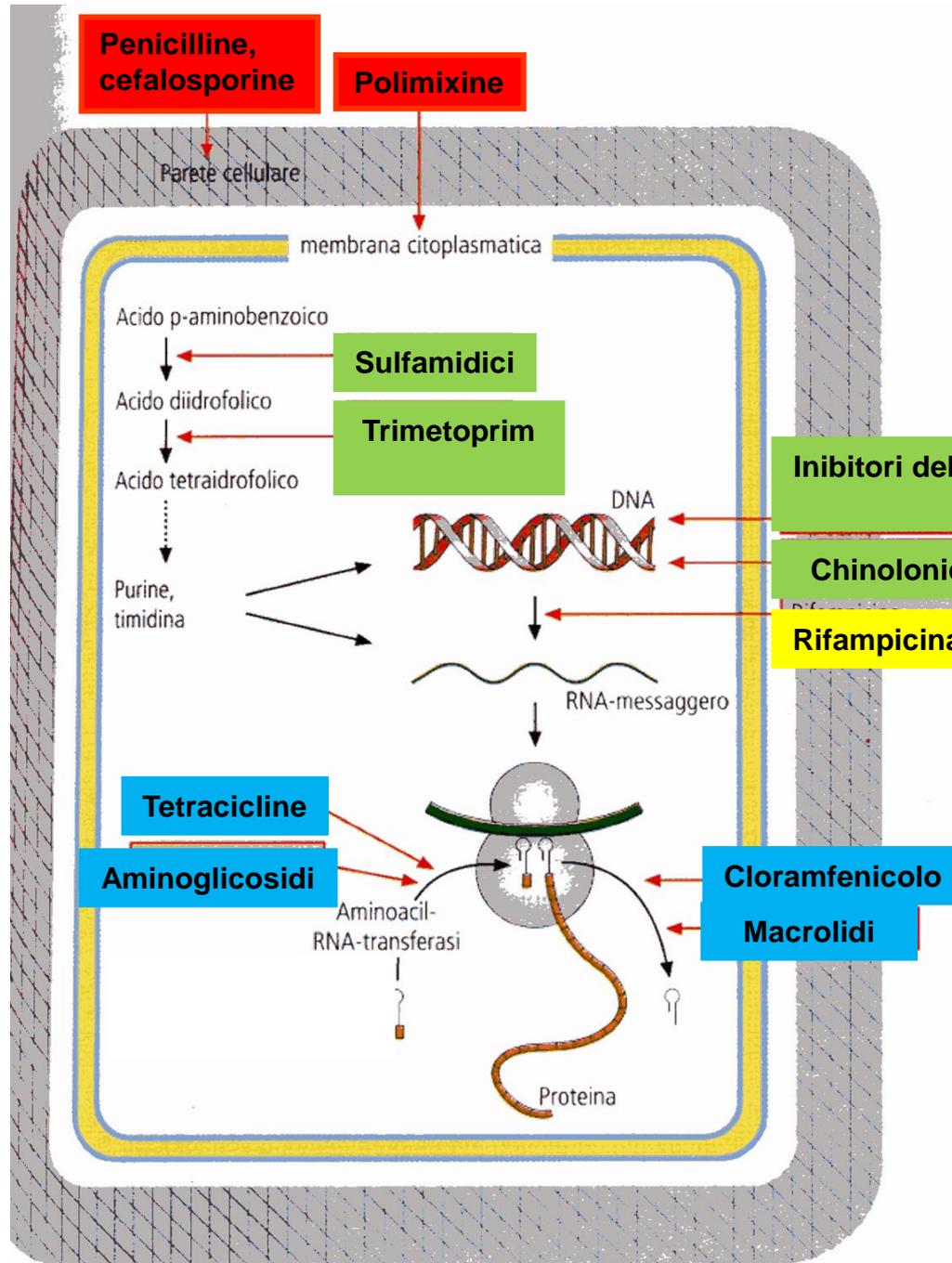
# Meccanismo d'azione

parete/  
membrana

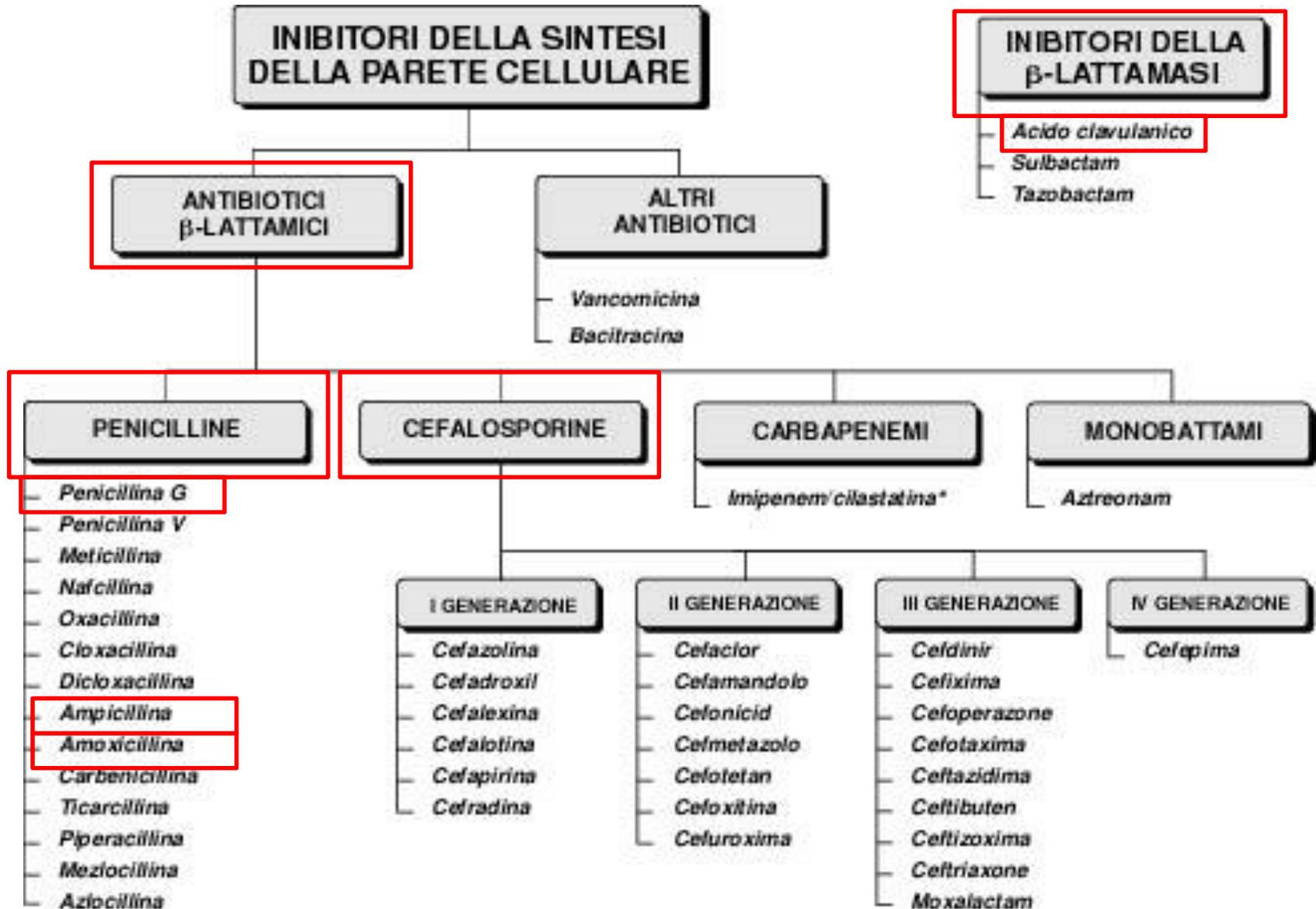
Sintesi/replicazione  
DNA

sintesi  
proteica

trascrizione



# Interferenti la sintesi della parete cellulare



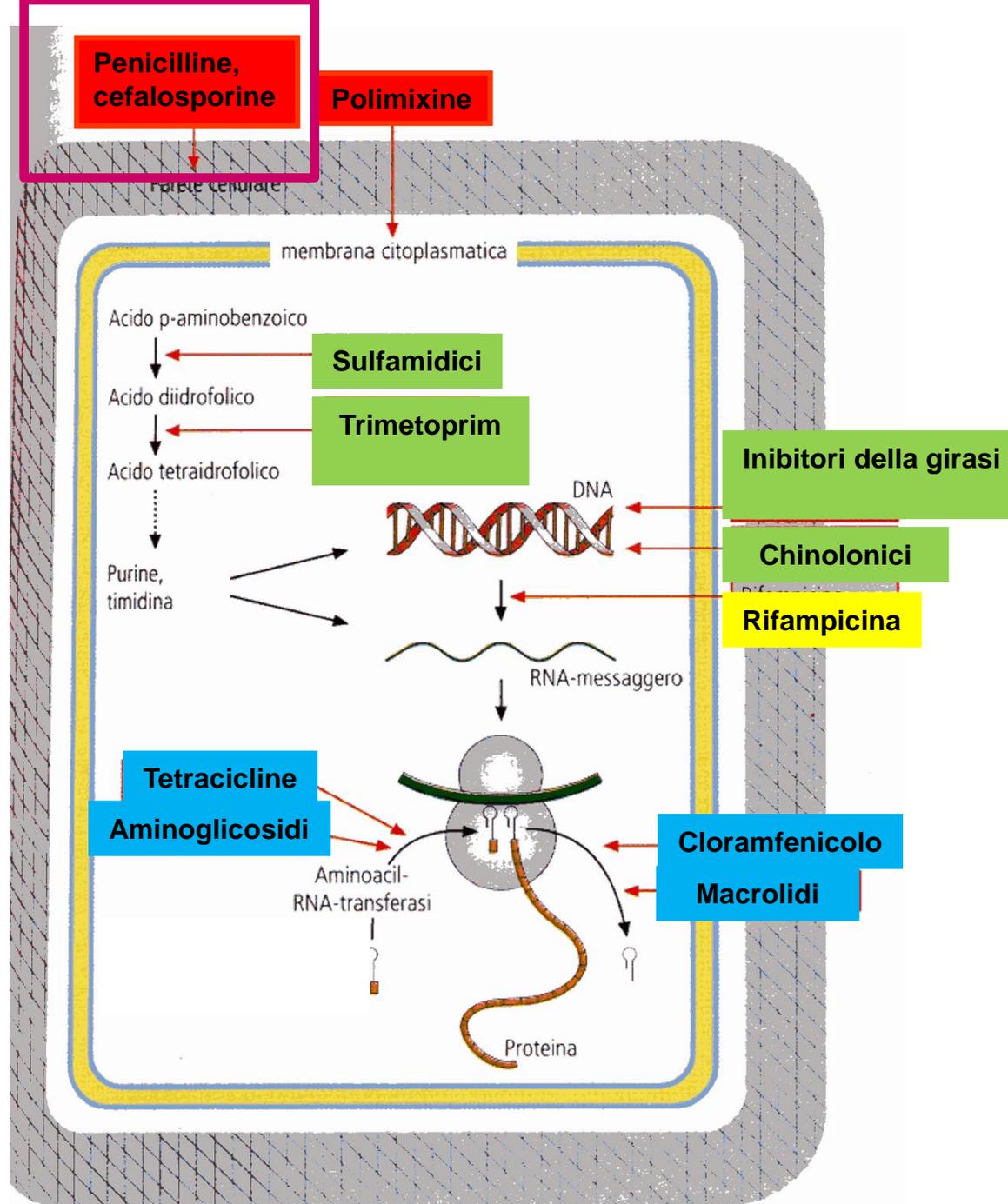
# Bersaglio

parete/  
membrana

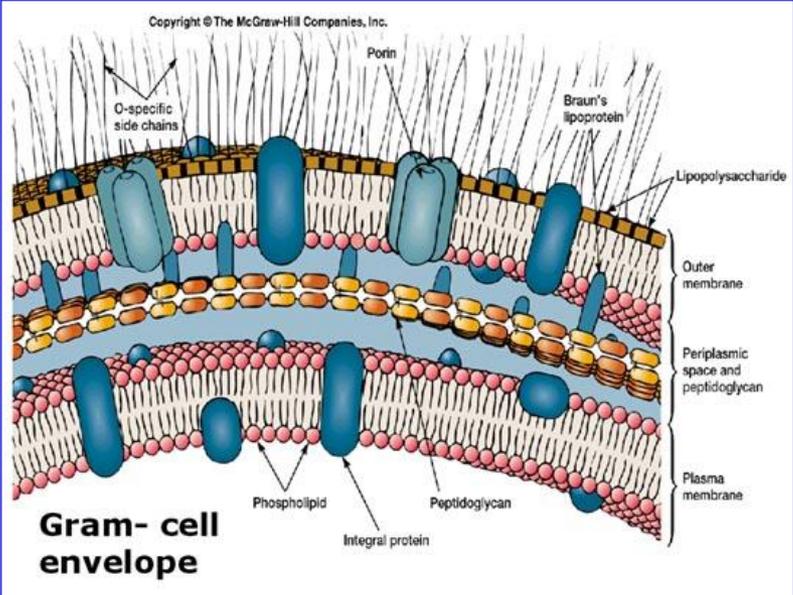
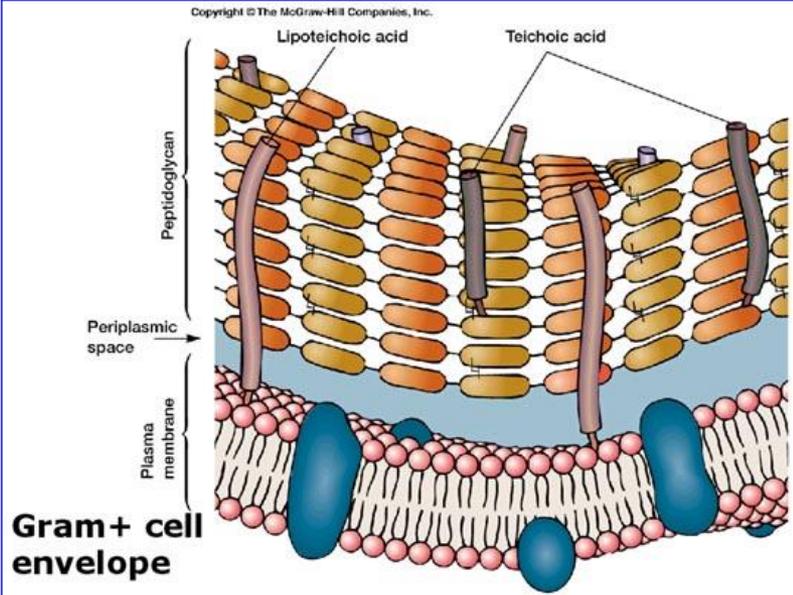
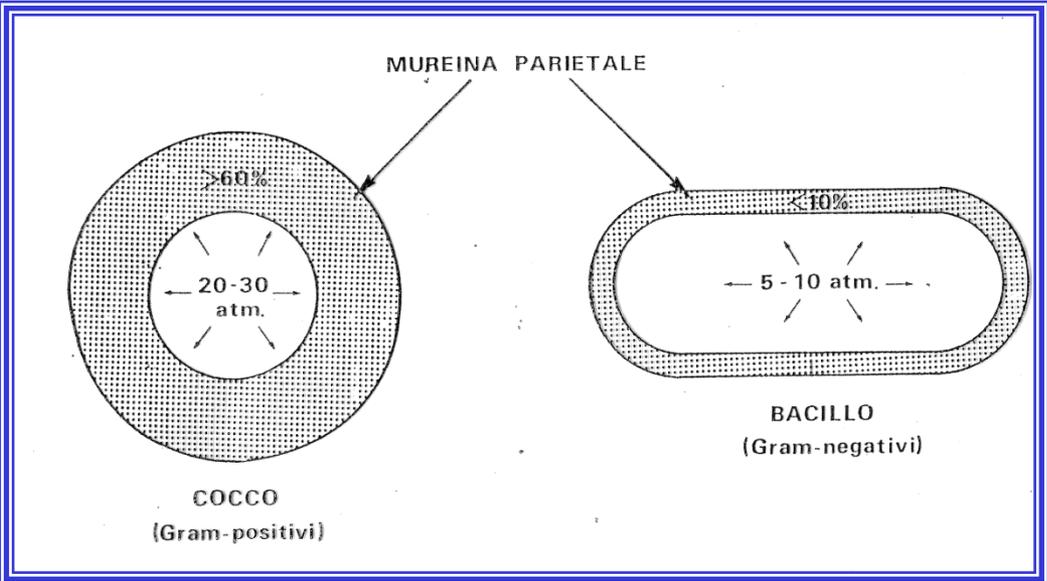
Sintesi/replicazione  
DNA

sintesi  
proteica

trascrizione



# Parete cellulare nelle specie Gram+ e Gram-



# Parete cellulare nelle specie Gram+ e Gram-

Patogeno	Tipo di infezione	Gram
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nosocomiale, molteplici sedi di infezione	negativo
<i>Haemophilus Influenzae</i>	Meningite, polmonite	negativo
<i>Staphylococcus Aureus</i>	Cutanee, endocardite, polmonite, più vulnerabili i bambini	positivo

# Inibenti la sintesi della parete cellulare

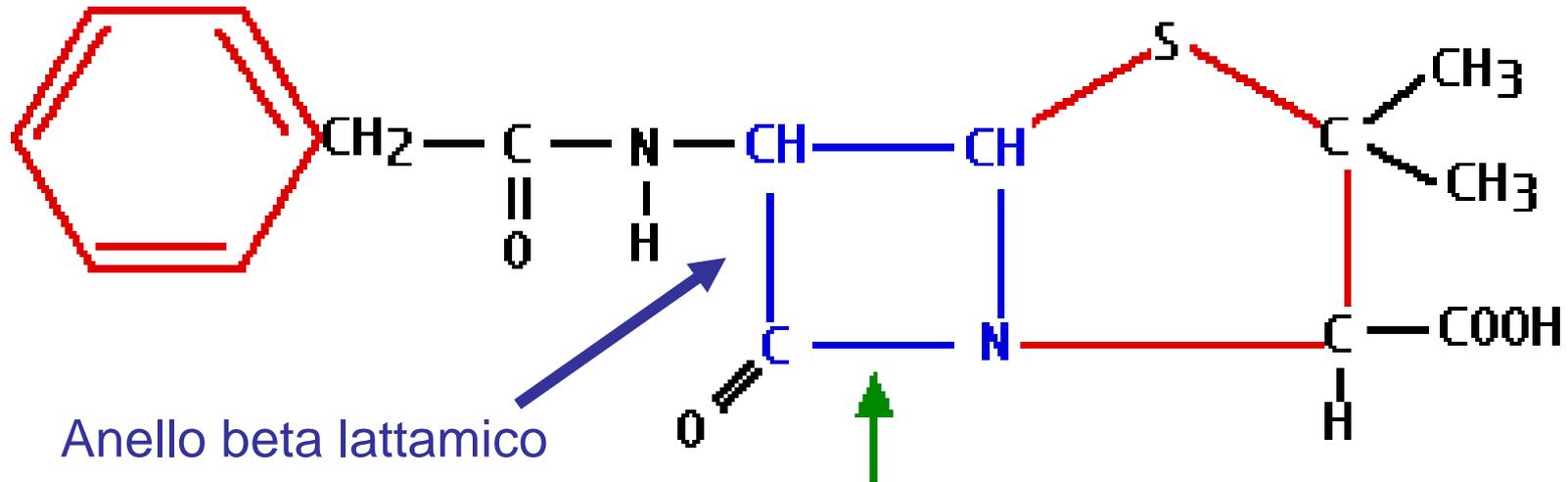
E' il principale gruppo di antibiotici; all'interno di questa categoria i più importanti sono la *penicillina*, *ampicillina*, le *cefalosporine*, *bacitracina*, *vancomicina*. Inibiscono il processo di sintesi del *peptidoglicano* un indispensabile componente della parete cellulare dei batteri (in particolare di quelli Gram+, parete con molto peptidoglicano).

La penicillina è il più rappresentativo degli antibiotici e se ne considerano due categorie: *naturale* o *semisintetica*. Quella naturale è ricavata direttamente da muffe.

Le seconde sono prodotte artificialmente o derivate dalla penicillina naturale per modifica o aggiunta di radicali in grado di conferire nuove proprietà all'antibiotico aumentandone lo spettro d'azione comprendendo anche i batteri Gram-.

Le cefalosporine sono una classe di antibatterici prodotti da un fungo marino che presentano uno spettro d'azione battericida simile alla penicillina semisintetica. Questi antibiotici, le penicilline e le cefalosporine, vengono chiamati beta-lattamici.

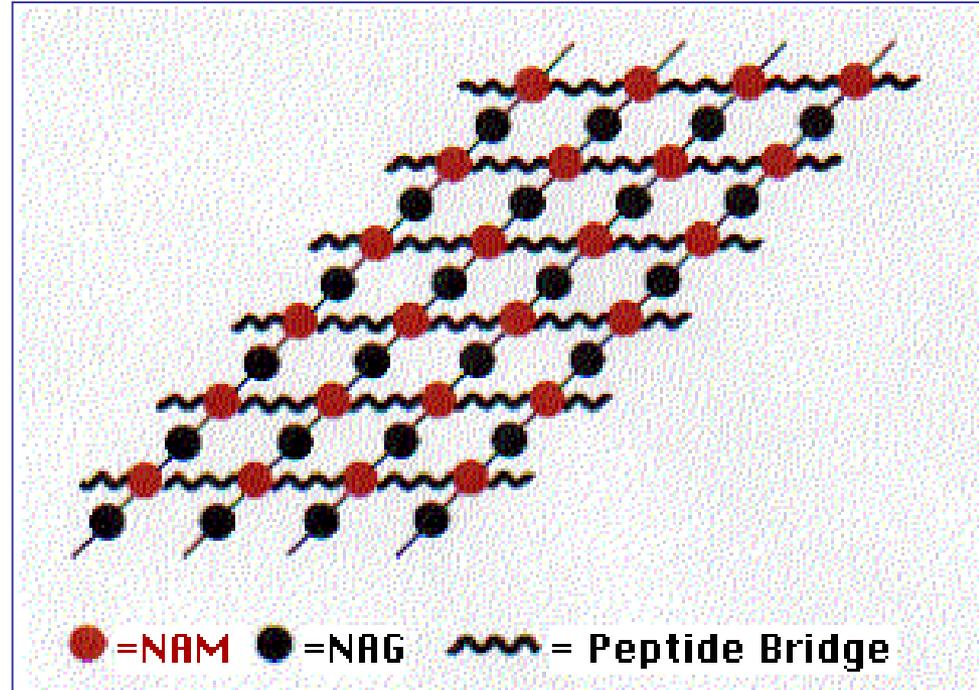
# Penicillina G



Gli antibiotici *beta-lattamici* (per la presenza di anello  $\beta$ -lattamici) inibiscono la sintesi del peptidoglicano, un componente fondamentale della parete batterica, bloccandone la sintesi.

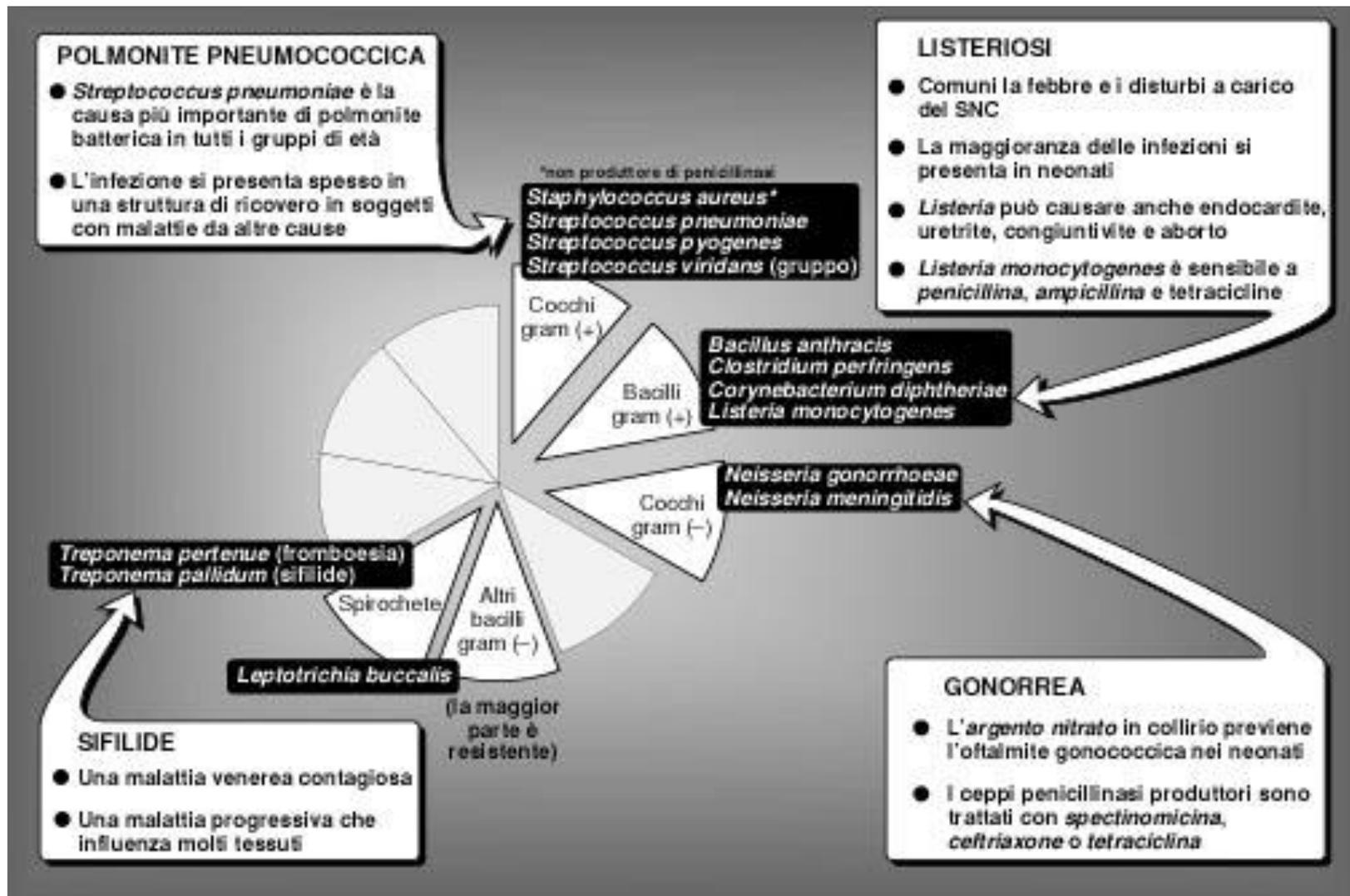
Sono antibiotici *battericidi*. Hanno pochi effetti sui batteri a riposo, sono letali per i batteri in fase di moltiplicazione, poichè le pareti batteriche incomplete non permettono la vita dei batteri.

# Inibenti la sintesi della parete cellulare



Gli antibiotici beta-lattamici si legano e bloccano un enzima necessario per la sintesi del peptidoglicano, bloccando quindi la sintesi della parete batterica.

# Indicazioni della penicillina G



# Penicilline: formulazioni e farmacocinetica

- Assorbimento per via orale limitato dalla sensibilità al pH gastrico, e da interazione con proteine dei cibi. Necessaria assunzione lontano dai pasti.
- Preferita somministrazione parenterale o intravenosa.
- Fa eccezione Amoxicillina che ha buona biodisponibilità se assunta per via orale.
- Emivita: 30 minuti – 1 ora.

## Formulazione

- Storicamente dosaggio espresso in unità;  $1 \text{ U} = 0,6 \text{ microgrammi}$ . 1 milione di unità (1 MU) = 0,6 g.

# Penicilline: effetti indesiderati

In generale sono farmaci dalla bassa tossicità

<b>TIPO DI EFFETTO</b>	<b>ferquenza (%)</b>
<u>Reazioni locali</u> (uso parenterale)	<b>5-30</b>
<u>Disturbi gastroenterici</u> (uso orale)	<b>5-20</b>
<u>Tossicità immunoimmediata</u> (esantemi, dermatite esfoliativa, anemia emolitica, eosinofilia, febbre)	<b>0,7-10</b>
<u>Shock anafilattico</u>	<b>0,004-0,04</b>
<u>Disordini dell'emostasi</u> (alterazioni fattori coagulazione, trombocitopenia)	<b>Rara</b>
<u>Nefrotossicità</u> (insufficienza renale)	<b>Rara</b>
<u>Epatotossicità</u> (aumento transaminasi sieriche)	<b>0,002-5</b>
<u>Neurotossicità</u>	<b>Dose dipendente</b>

# Betalattamici e reazioni allergiche

## INCIDENZA REAZIONI ALLERGICHE

PENICILLINA	1-10% dei trattati
CEFALOSPORINE	0,9-3,2% dei trattati

## INCIDENZA REAZIONI ANAFILATTICHE

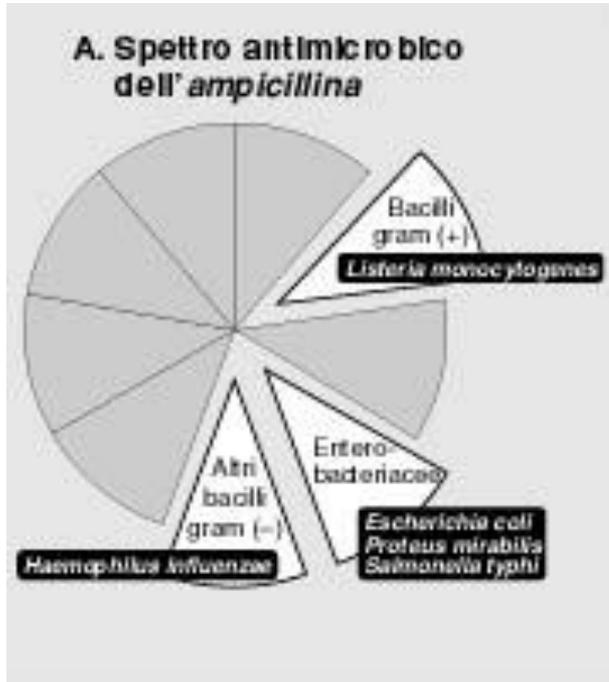
PENICILLINA	1/10.000 trattati
morte	1/50.000 - 1/100.000
CEFALOSPORINE	non determinata, ma definita molto rara

## REATTIVITA' CROCIATA

Reazioni allergiche alle CEFALOSPORINE in pazienti allergici alla PENICILLINA: 4-15%

- Ipersensibilità e manifestazioni allergiche con **rash cutanei, dermatiti, fino a shock anafilattico.**
- Le penicilline e i loro prodotti catabolici possono legarsi alle proteine e funzionare da *antigeni*, stimolando la formazione di anticorpi.
- Allergia crociata= in seguito a sviluppo di allergia alle penicilline anche le cefalosporine possono dare reazione allergica.

# Beta-lattamici: ampicillina



L'ampicillina (**Amplital**) è attiva nei confronti di alcuni batteri Gram+ e Gram-, ma è inattivata dalle penicillinasi.

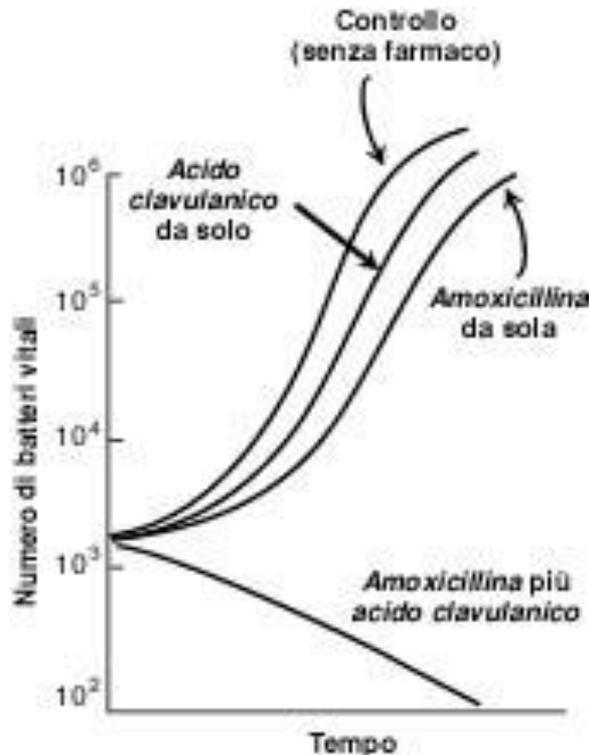
Quasi tutti gli stafilococchi, il 50% dei ceppi di *E. coli* e il 15% dei ceppi di *Haemophilus influenzae* sono resistenti.

L'ampicillina può essere somministrata per bocca, ma ha *bassa biodisponibilità*, e l'assorbimento è ridotto dalla presenza di cibo.

L'**amoxicillina (Velamox, Zymox)** è un derivato dell'ampicillina e ha uno spettro antibatterico simile. Per bocca è assorbita meglio di ampicillina e penicillina G e mostra concentrazioni plasmatiche e tissutali più alte.

Inoltre l'assorbimento non è influenzato dalla presenza di cibo nello stomaco.

# Associazione amoxicillina-acido clavulanico



L'associazione amoxicillina e acido clavulanico (Augmentin©) consiste nell'unione di una penicillina con un inibitore delle  $\beta$ -lattamasi.

L'acido clavulanico da solo non ha un'attività antibatterica significativa ma, inattivando le  $\beta$ -lattamasi, protegge gli antibiotici che normalmente sono inattivati da questo enzima.

L'associazione dovrebbe essere riservata al trattamento di infezioni probabilmente o certamente causate da ceppi resistenti per mezzo di  $\beta$ -lattamasi.

# Cefalosporine

- Sono antibiotici  $\beta$ -lattamici.
- Ne esistono di 4 generazioni.
- Le cefalosporine (Cefacloro, Cefalexina) sono antibiotici *ad ampio spettro* usati per il trattamento di setticemia, polmonite, meningite, infezioni delle vie biliari, peritonite e infezioni delle vie urinarie.
- Hanno tutte *spettro antibatterico simile*, nonostante i singoli farmaci abbiano un'attività differente nei confronti di alcuni microrganismi.
- La farmacocinetica delle cefalosporine è simile a quella delle penicilline, con un'escrezione in prevalenza renale.
- Le cefalosporine penetrano in modo scarso nel liquido cerebrospinale a meno che le meningi non siano infiammate.
- L'effetto indesiderato principale delle cefalosporine è l'ipersensibilità; circa il 10% dei pazienti allergici alle penicilline lo è anche alle cefalosporine.
- Ad alcune cefalosporine sono state associate emorragie ad causate da un'interferenza con i fattori della coagulazione.

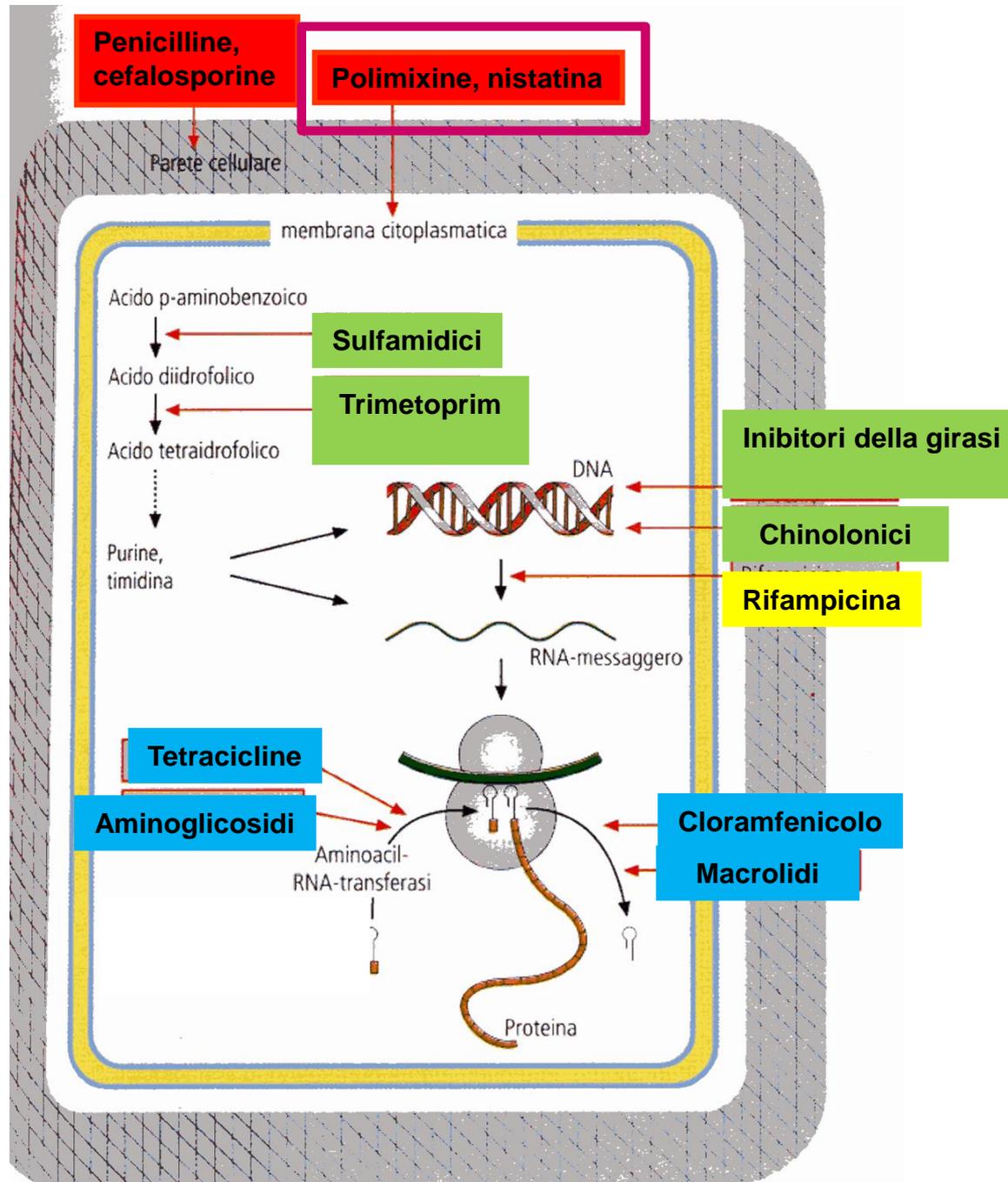
# Bersaglio

parete/  
membrana

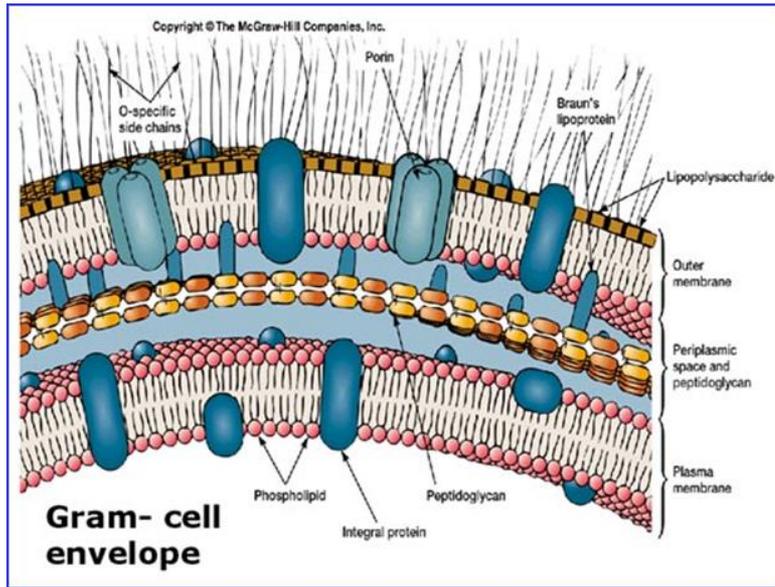
Sintesi/replicazione  
DNA

sintesi  
proteica

trascrizione



# Attivi sulla membrana batterica



Ne fanno parte le *polimixine*, *nistatina* e *amfotericina B*.

Sono antibiotici battericidi che agiscono sul lipopolisaccaride, un componente fondamentale della membrana esterna dei batteri Gram- rendendola più debole e facendo quindi fuoriuscire il contenuto cellulare con la conseguente morte del batterio.

Alcuni di questi antibiotici sono sostanze abbastanza tossiche e perciò se ne consiglia un uso locale.

La polimixina può essere utilizzata per via sistemica in caso di gravi infezioni quali setticemia e meningite da *Pseudomonas Aeruginosa*

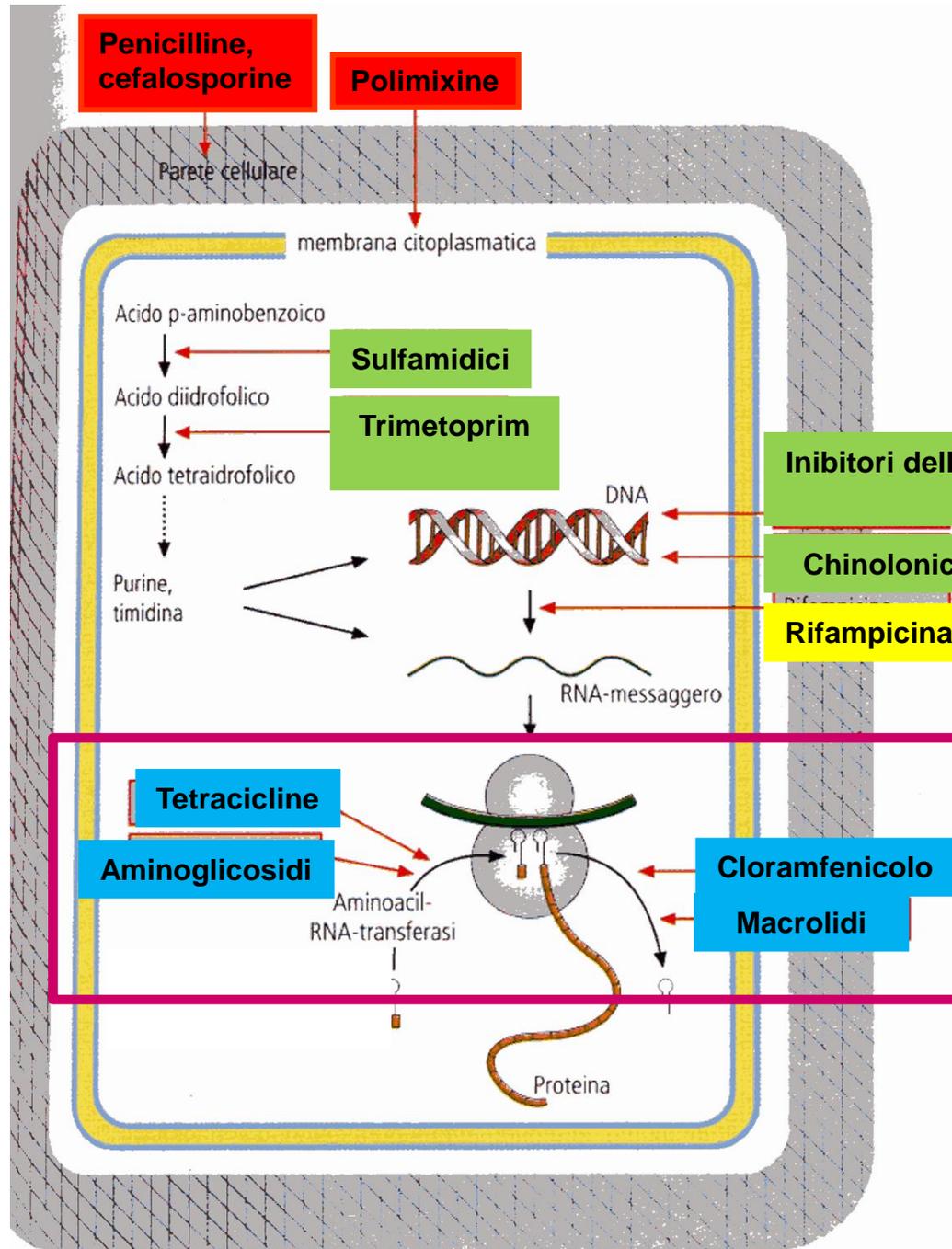
# Bersaglio

parete/  
membrana

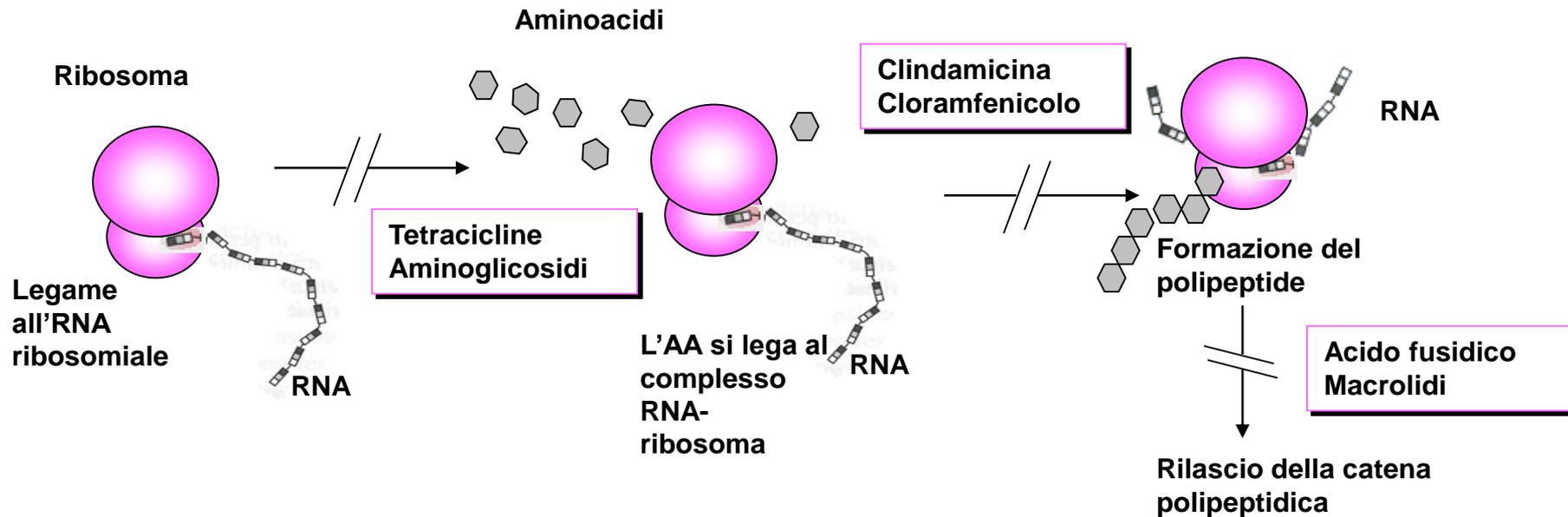
Sintesi/replicazione  
DNA

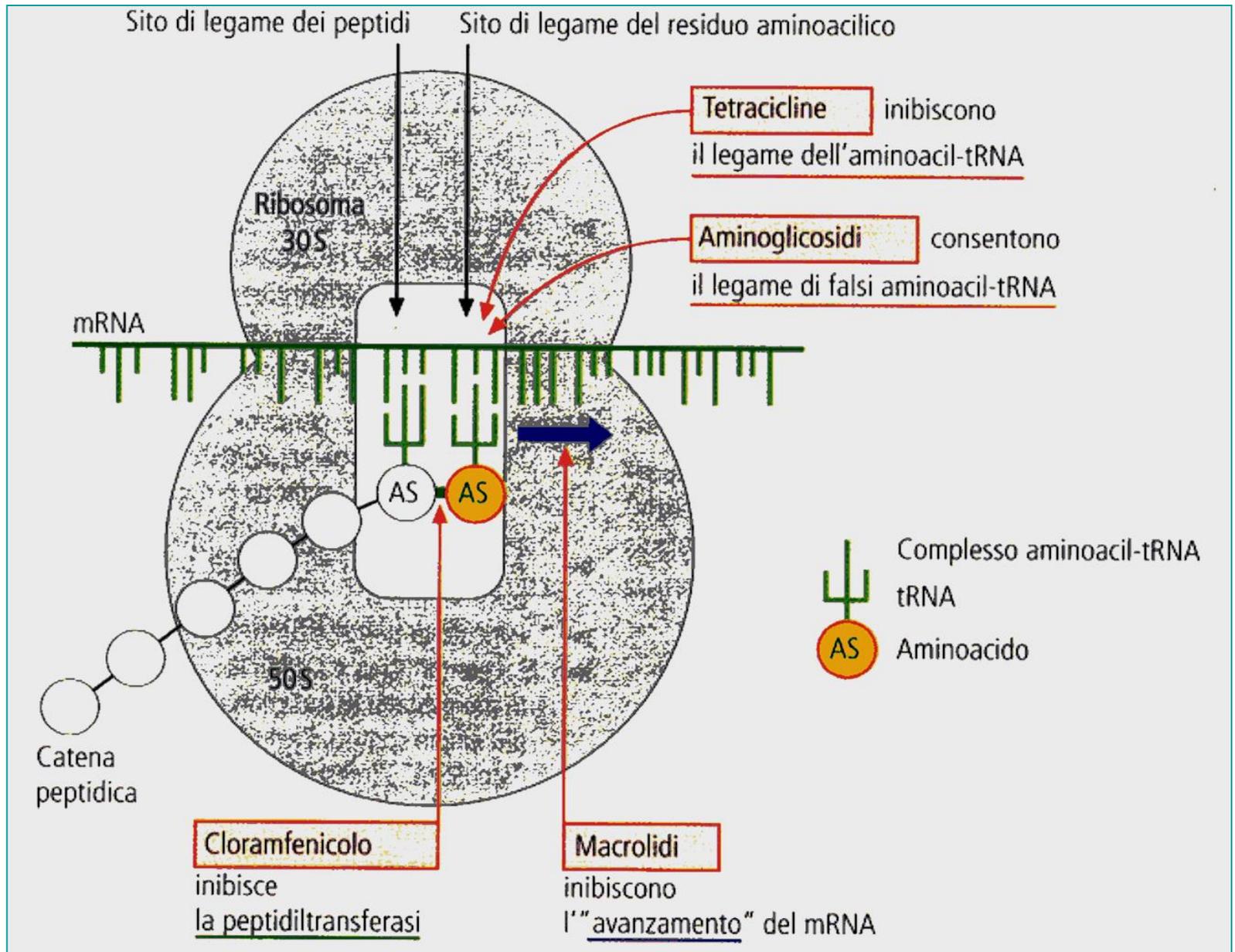
sintesi  
proteica

trascrizione



# Inibitori sintesi proteica





# Inibitori sintesi proteica

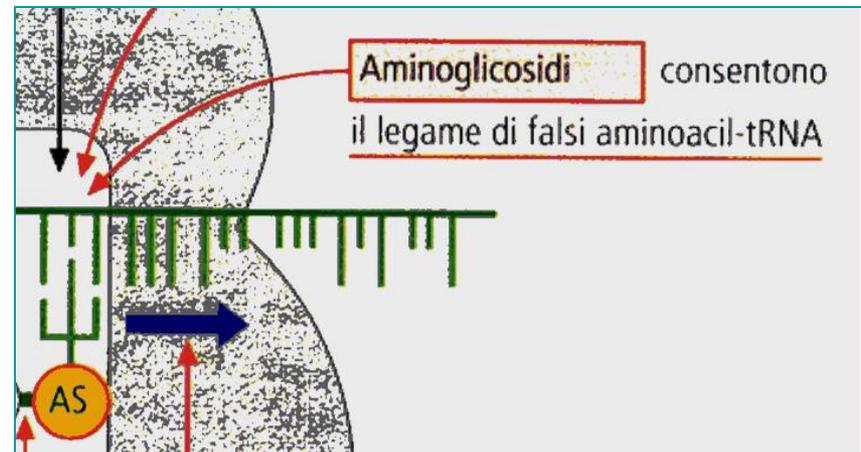
Vi appartengono antibiotici battericidi, fanno parte a questo gruppo il cloramfenicolo, le tetracicline, i macrolidi (eritromicina, claritromicina, azitromicina) e gli aminoglicosidi (gentamicina, amikacina, neomicina, tobramicina).

Sono gli antibiotici più largamente utilizzati per le infezioni batteriche; essi vanno a colpire i batteri inibendo la sintesi delle proteine. Sono generalmente dei *batteriostatici*. L'antibiotico più rappresentativo di questa categoria è la streptomicina che ha la caratteristica di essere attiva sui batteri resistenti alla penicillina e ai sulfamidici. Il *cloramfenicolo*, l'*eritromicina* e le *tetracicline* sono antibiotici a largo spettro d'azione che colpiscono batteri sia Gram+ che Gram-, in particolare l'eritromicina è attiva su gran parte dei batteri resistenti alla penicillina e alla streptomicina.

## Aminoglicosidi

Prodotti dagli actinomiceti (batteri del terreno) o derivati semi-sintetici.  
Attivi sui Gram-

Streptomicina  
Kanamicina  
Neomicina  
Gentamicina



Il ribosoma batterico a **70S** differisce da quello eucariotico a **80S**.

Gli aminoglicosidi si legano alla subunità 30S del ribosoma batterico e interferiscono col complesso di inizio causando lettura sbagliata del mRNA.

OTOTOSSICITÀ (tossicità dell'orecchio): a livello fetale è nota per kanamicina e streptomicina e potrebbe incorrere per gentamicina. Anche nell'adulto se questi antibiotici accedono all'orecchio interno possono causare sordità.

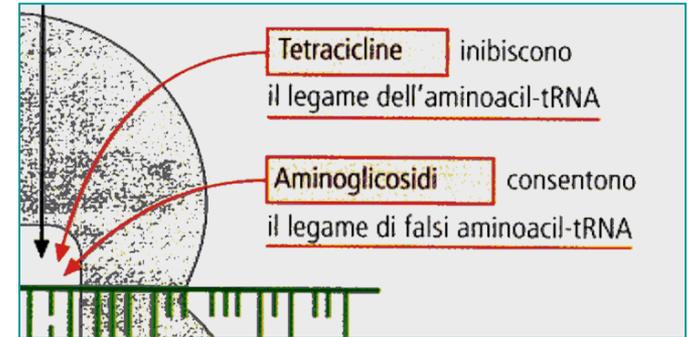
# Tetraciclina

Sono prodotti naturali derivati da attinomiceti del suolo, o derivati semisintetici

**Clortetraciclina (Aureomicina)**

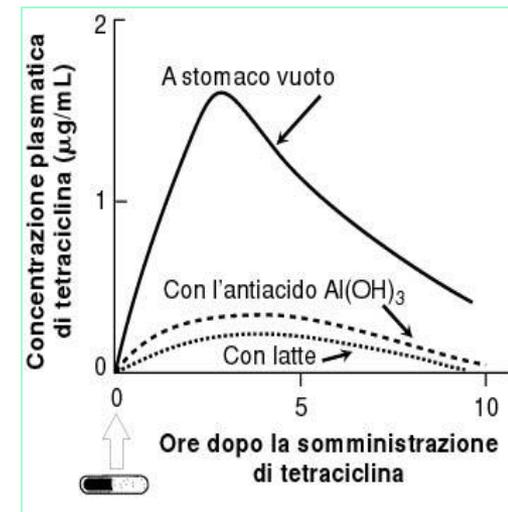
**Oxytetraciclina (Terramicina)**

**Doxiciclina**

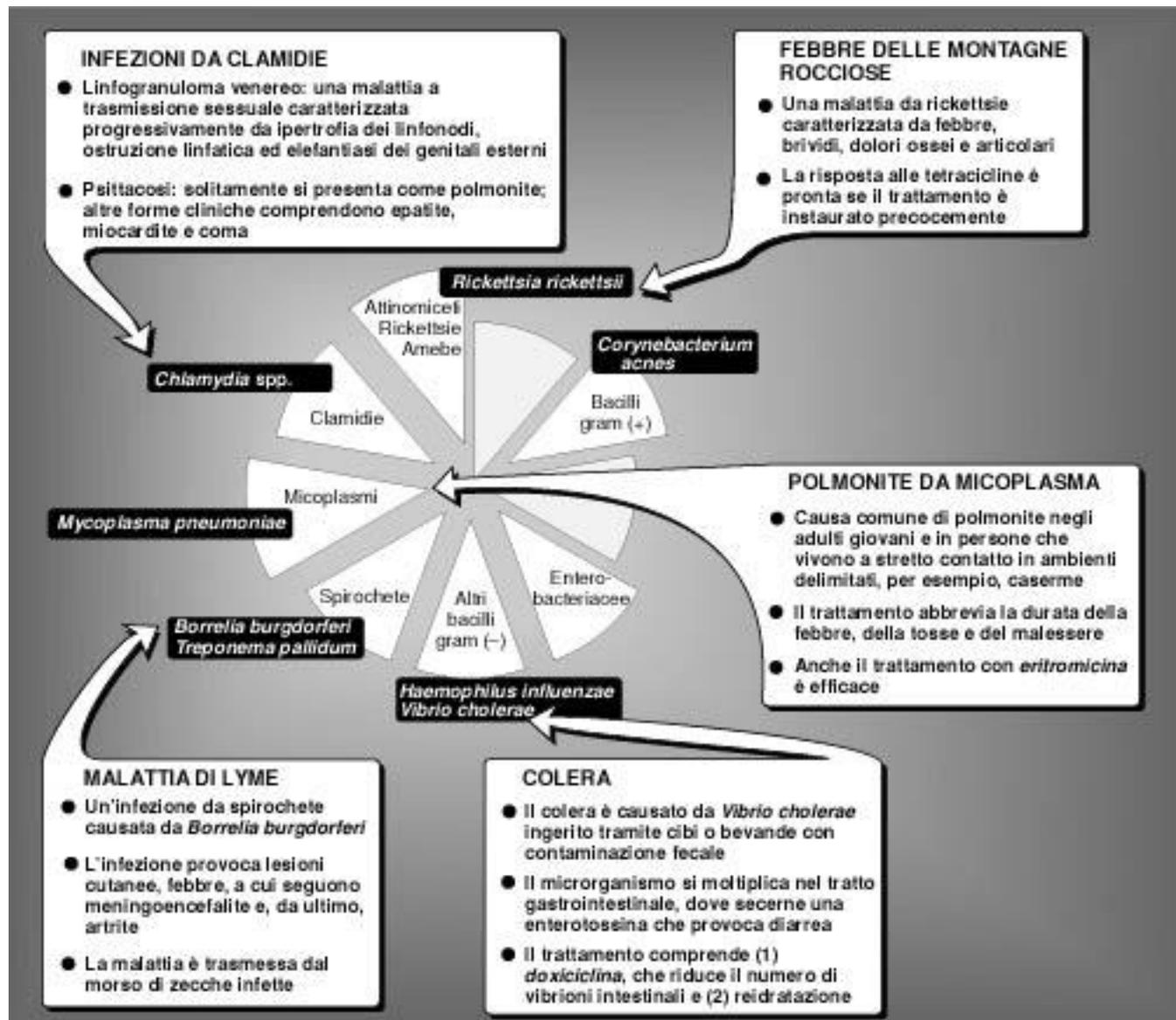


Le tetracicline si legano alla subunità **30S** del ribosoma batterico. Prevedono il trasferimento degli aminoacidi attivati al ribosoma, terminando la sintesi proteica.

Sono assorbite in modo incompleto dopo somministrazione orale. L'assunzione di questi farmaci con il latte e derivati o con antiacidi fa diminuire l'assorbimento a causa della formazione di chelati non assorbibili.



# Applicazioni terapeutiche delle tetracicline



# Principali effetti tossici delle tetracicline

## BERSAGLIO

Apparato gastrointestinale

Fegato

Rene

Cute

Denti

Ossa

Sangue

Metabolismo

Superinfezioni

Allergia

Vari

## TIPO

Neusea, vomito, diarrea, stomatite, glossite, proctite

Tossicità letale

> azotemia, sindrome di Fanconi (deficit nel riassorbimento tubulare renale), diabete insipido nefrogenico (incapacità del tubulo di riassorbire l'acqua e pertanto concentrare le urine).

Fototossicità, onicolisi, rash

Colorazione, disgenesie

Diminuzione temporanea accrescimento

Anemia, neutropenia, eosinofilia, ritardata coagulazione

Effetti catabolici

Candida, stafilococchi resistenti e batteri Gram-negativi

Rash, orticaria, reazioni anafilattiche, edema angioneurotico

> pressione endocranica, vertigini (minociclina)

# Macrolidi

Anche i Macrolidi sono prodotti naturali degli attinomiceti o sono derivati semi-sintetici. Si legano alla subunità **50S** del ribosoma batterico e bloccano l'uscita della catena peptidica in formazione.

## Eritromicina

**azitromicina** (Zithromax®),

**claritromicina** (Biaxin®)

comunemente.

sono macrolidi prescritti

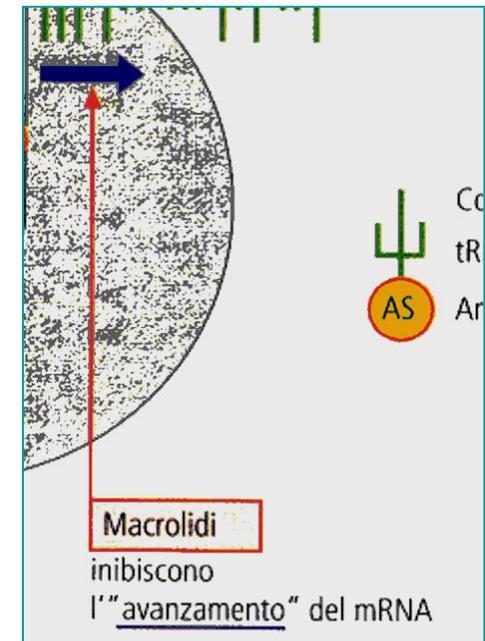
## Classificazione dei macrolidi in uso clinico

### Naturali

Eritromicina  
Oleandomicina  
Spiramicina  
Josamicina  
Midecamicina

### Semisintetici

Roxitromicina  
Claritromicina  
Fluritromicina  
Diritromicina  
Azitromicina  
Miocamicina  
Rokitamicina



# Effetti indesiderati dei macrolidi

<b>DISTURBI GASTROENTERICI</b> (E 28%; R 3,1%; A 9,6%; C 8,7%)	<b>dolori addominali, diarrea, flatulenza, nausea, vomito,</b>
<b>REAZIONI ALLERGICHE</b> (0,5%)	<b>eruzioni cutanee</b>
<b>EPATOTOSSICITA'</b>	<b>epatite colostatica</b>
<b>OTOTOSSICITA'</b>	<b>tinnito, sordità temporanea</b>
<b>REAZIONI LOCALI</b>	<b>somministrazione parenterale</b>

# Inibitori sintesi DNA

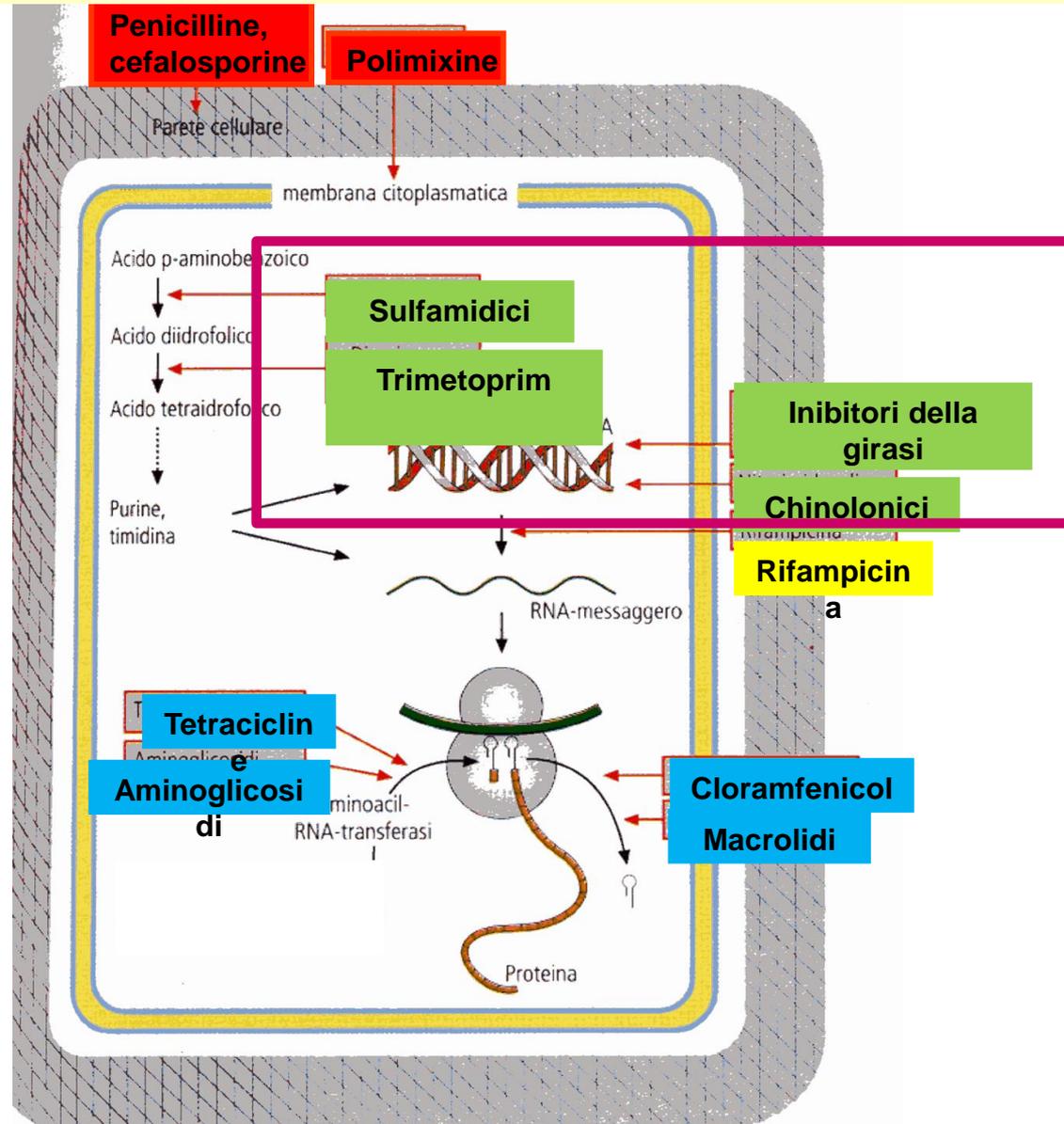
Bersaglio

parete/  
membrana

Sintesi/repli  
cazione  
DNA

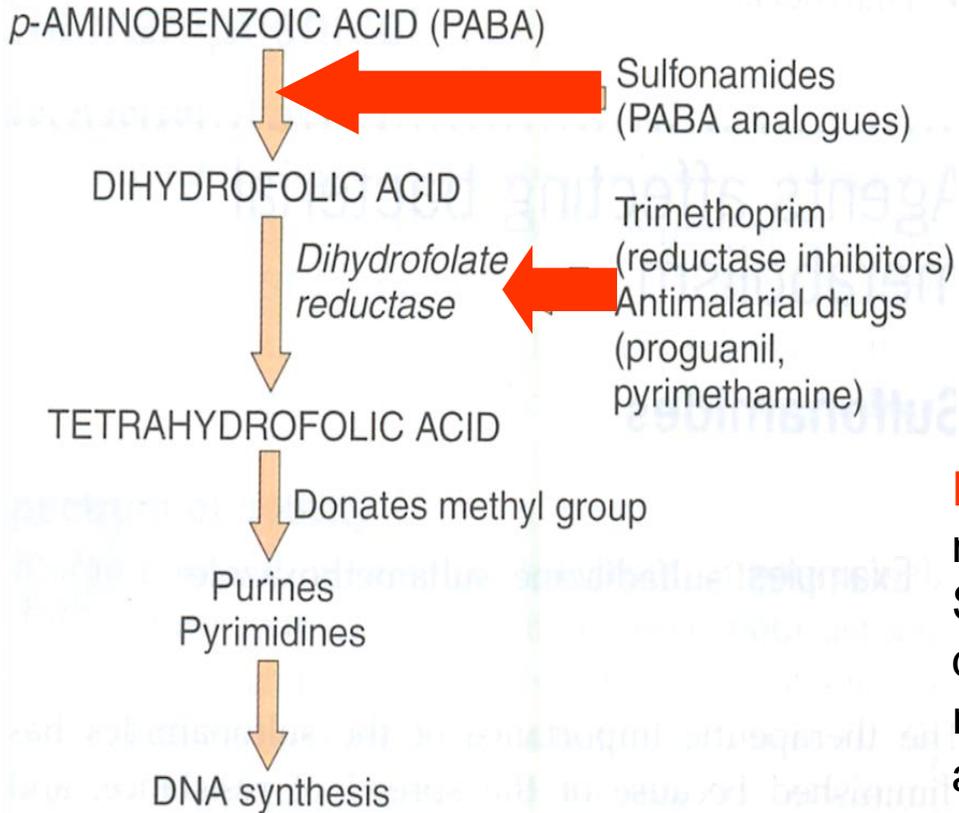
sintesi  
proteica

trascrizione



# Sulfametoxazolo + Trimetoprim (Bactrim)

The folic acid pathway:



## Effetti collaterali

nausea, vomito,  
Stomatite, glossite (infiammazione  
della lingua).

reazioni di ipersensibilità (cute),  
anemia megaloblastica,  
neutropenia, citopenia

Interazioni col Warfarin.

## Fluorochinoloni

I fluorochinoloni bloccano l'azione dell'enzima batterico **DNA girasi** (che apre l'elica di DNA batterico) quando l'elica viene aperta in preparazione di replicazione, trascrizione o riparazione.

Gli Eucarioti *non hanno* l'enzima DNA girasi (=selettività a livello di target molecolare).

Entrano nelle cellule batteriche mediante l'azione di porine, proteine di superficie che regolano gli scambi di liquido e solute).

**Ciprofloxacin** (Cipro®),  
**levofloxacin**  
**moxifloxacin**

Ciprofloxacin è l'antibiotico di scelta per chi è stato esposto all'antrace (carbonchio).

**Inibenti il metabolismo degli acidi nucleici (DNA & RNA):** sono particolari antibiotici che interferiscono con il metabolismo degli acidi nucleici sia delle cellule batteriche, sia delle cellule dell'organismo ospite. Per questo motivo **sono tossici anche per l'uomo** e quindi vengono raramente utilizzati. Di questo gruppo fanno parte due tipi di antibiotici:

• **inibenti la sintesi del DNA**: gli antibiotici che fanno parte di questo gruppo, come la **mitomicina**, agiscono impedendo che nella cellula avvenga il processo di duplicazione del DNA;

• **inibenti la sintesi dell'RNA**: gli antibiotici di questo gruppo, come l'**actinomicina** e la **rifampicina**, agiscono impedendo che nella cellula abbia luogo la **trascrizione** del DNA.

In quest'ultima categoria l'unico antibiotico a non risultare tossico per l'uomo è la **rifampicina** (utilizzata nella *tubercolosi* e nella *lebbra*), in quanto inibisce la sola RNA-polimerasi batterica, l'enzima che nei batteri dà luogo alla trascrizione del DNA.

# **Modalità di chemioresistenza ai farmaci antimicrobici**

## **Cromosomica o plasmidica**

## **Motivo di inattività del chemioterapico**

**Produzione di sostanze interferenti sul sistema di trasporto o sui pori con impedito ingresso o fuoriuscita del farmaco**

**Il chemioterapico non può accumularsi nella cellula**

**Produzione di enzimi che modificano il sito di azione del farmaco**

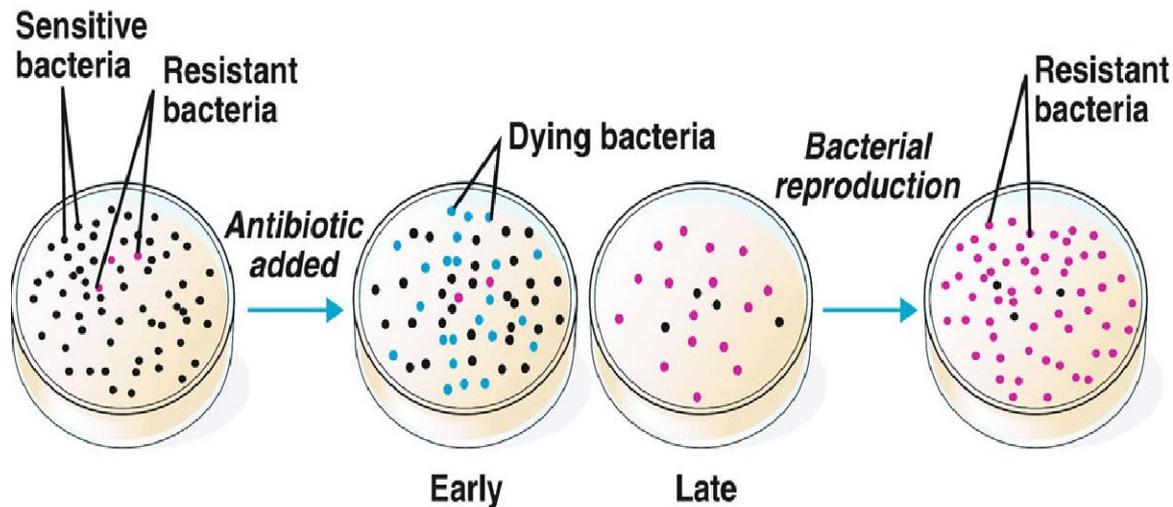
**Il chemioterapico penetra nella cellula ma non trova il recettore**

**Produzione di enzimi (extra o/e intracellulari) che modificano od idrolizzano il farmaco**

**Non rimane chemioterapico attivo**

# Meccanismi di sviluppo della “resistenza” ai farmaci antimicrobici

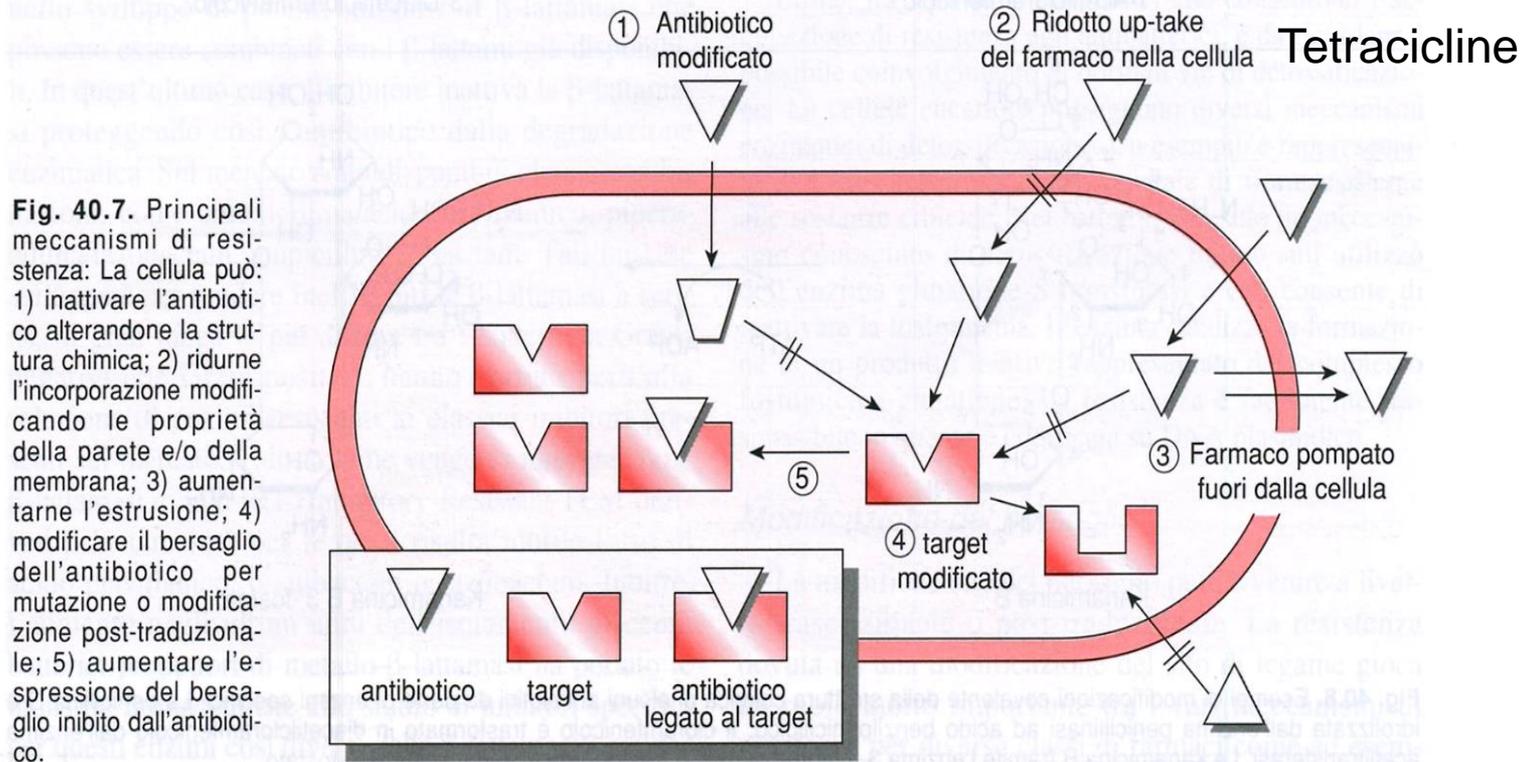
- Uso improprio dei farmaci in medicina umana e veterinaria;
- Uso improprio di farmaci per scopi non terapeutici.



# MECCANISMI DI CHEMIORESISTENZA BATTERICA

- **MODIFICA DEL BERSAGLIO**
  - **Betalattamine**
  - **Macrolidi**
  - **Cotrimoxazolo**
  - **Glicopeptidi**
  - **Fluorochinoloni**
- **RIDOTTA INCORPORAZIONE O ESPULSIONE ATTIVA**
  - **Fluorochinoloni**
  - **Betalattamine**
  - **Macrolidi**
  - **Tetracicline**
  - **Aminoglicosidi**
  - **Cotrimoxazolo**
- **INATTIVAZIONE ENZIMATICA**
  - **Betalattamine**
  - **Aminoglucoosidi**
  - **Macrolidi**

## $\beta$ -lattamine, aminoglicosidi,



**Fig. 40.7.** Principali meccanismi di resistenza: La cellula può: 1) inattivare l'antibiotico alterandone la struttura chimica; 2) ridurne l'incorporazione modificando le proprietà della parete e/o della membrana; 3) aumentare l'estrusione; 4) modificare il bersaglio dell'antibiotico per mutazione o modificazione post-traduzionale; 5) aumentare l'espressione del bersaglio inibito dall'antibiotico.

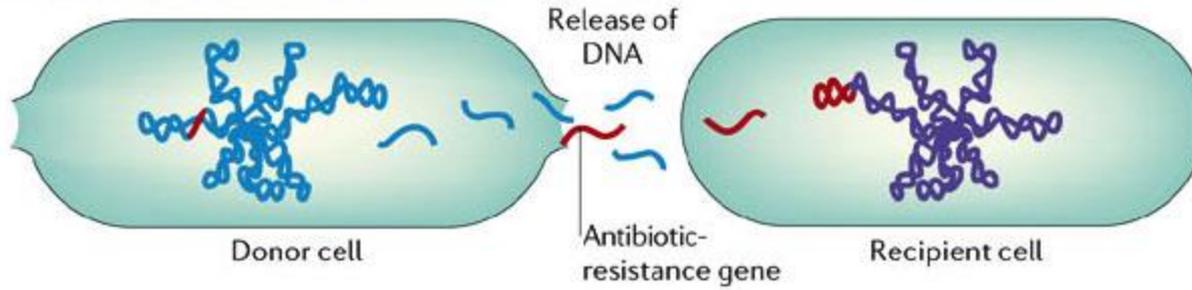
$\beta$ -lattamine, sulfamidici,  
macrolidi

La **Resistenza acquisita** ad un farmaco può trasferirsi da un microorganismo all'altro mediante:

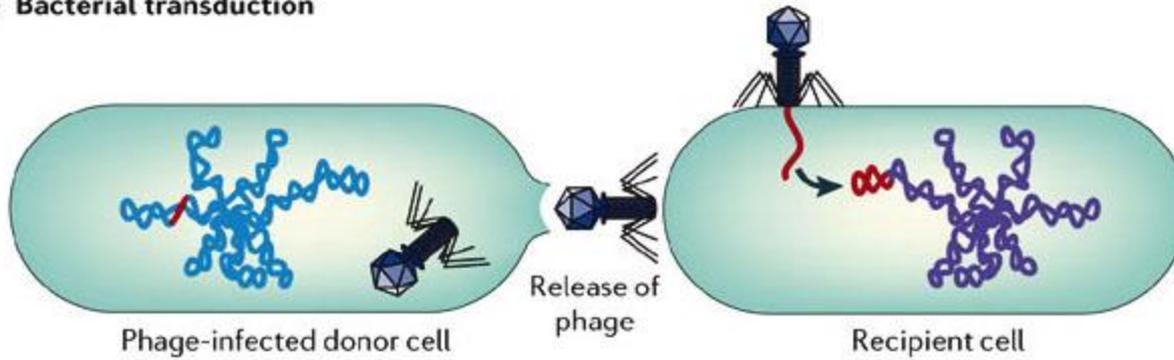
- Trasformazione batterica: alcuni batteri in certe condizioni sono in grado di *incorporare DNA esogeno*, incluso DNA responsabile di una resistenza.
- Coniugazione batterica: due batteri si “accoppiano” e l'informazione genica responsabile della resistenza si trasferisce da una cellula all'altra
- Trasduzione virale: virus batteriofagi (*fagi*) fanno da *vettori di trasferimento* del materiale genico che conferisce la resistenza da una cellula all'altra.

L'informazione responsabile della resistenza può risiedere nel DNA *cromosomico* o nel DNA *plasmidico*. I plasmidi si replicano indipendentemente dal cromosoma nella cellula batterica e possono essere trasferiti mediante coniugazione o trasduzione molto più facilmente.

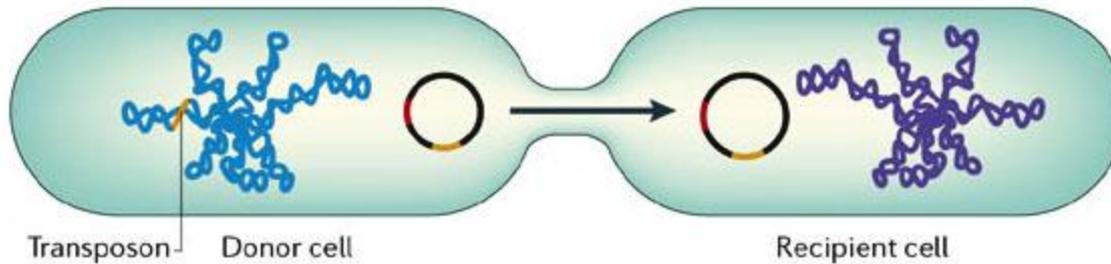
**a Bacterial transformation**



**b Bacterial transduction**



**c Bacterial conjugation**

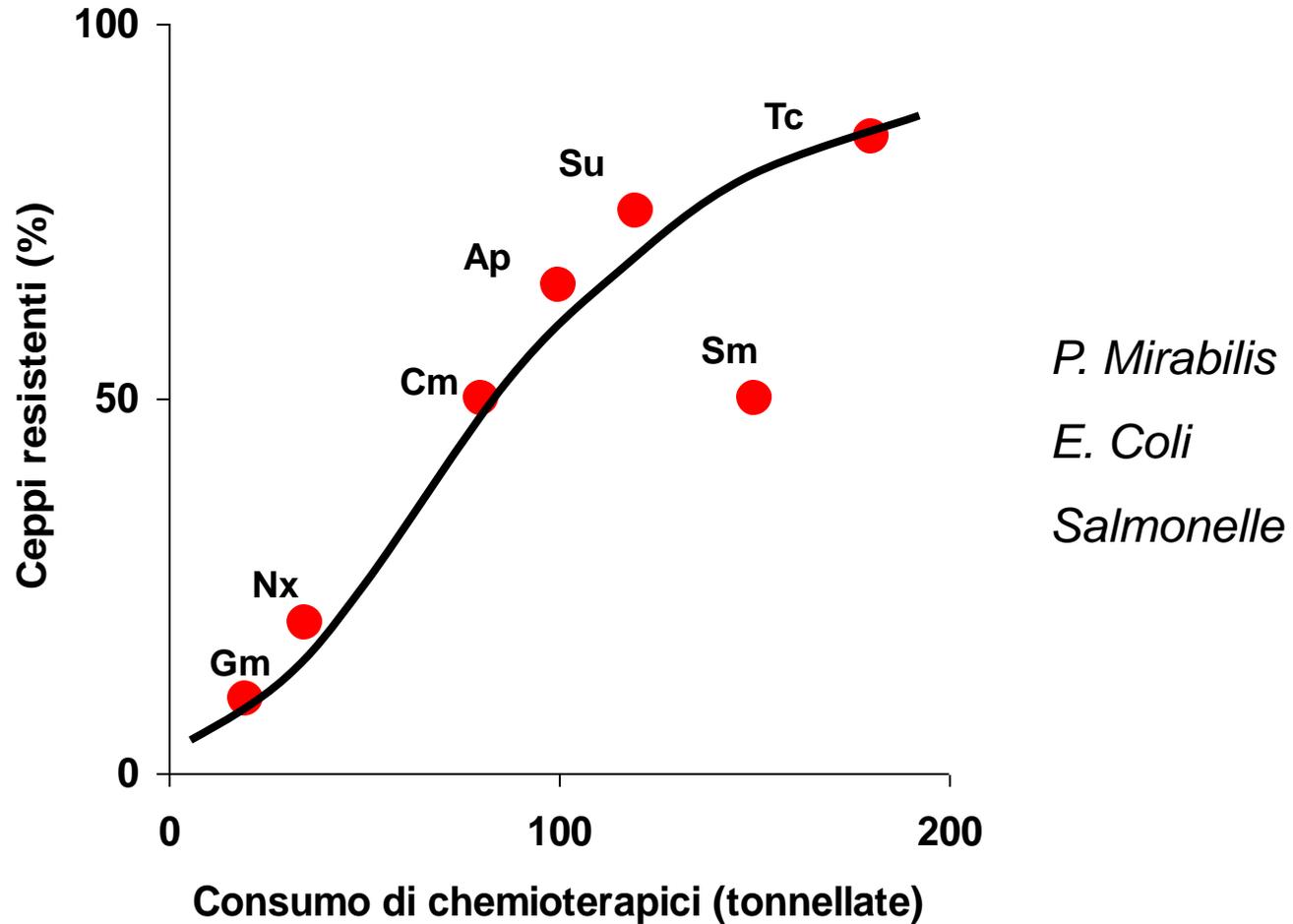


Uso improprio di farmaci  
antimicrobici per scopi non  
terapeutici

# Uso improprio di farmaci antimicrobici in medicina umana e veterinaria

- Antibiotico *inadeguato*;
- Dose *inefficace* o scarsamente efficace;
- Durata della terapia *non congrua* con l'abbattimento della popolazione patogena;
- Uso *inadeguato* di antimicrobico in assenza di elementi clinici e/o epidemiologici di infezione;
- Uso di antimicrobici in *profilassi* in quelle condizioni in cui non ne è documentata l'efficacia.

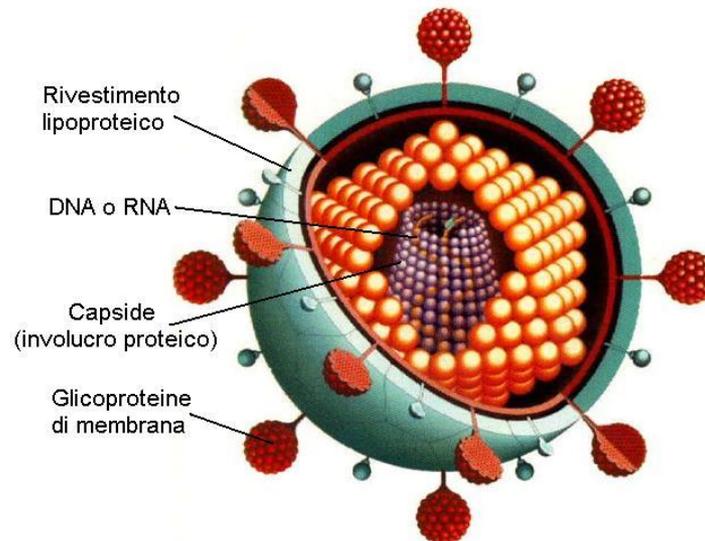
# Rapporto tra uso di chemioterapici e chemioresistenza



*Gm, gentamicina; Nx, ac. Nalidixico; Cm, cloramfenicolo; Sm, streptomycina; Ap, Ampicillina; Su, sulfamidici; Tc, Tetraciclina*

# Chemioterapici antivirali

I virus sono parassiti endocellulari obbligati: necessitano della cellula ospite per la replicazione del proprio codice genetico (DNA o RNA) e per la produzione di nuove particelle necessarie alla replicazione.



# Herpes virus

Gli Herpes Virus o Herpesviridae (HSV) sono virus a DNA a doppio filamento con simmetria icosaedrica, appartenenti alla famiglia Herpesviridae.

Caratteristica di questa famiglia di virus è quella di non abbandonare più l'ospite dopo la prima infezione e di annidarsi nei gangli del sistema nervoso, causando una cosiddetta infezione latente. Da tale stato di latenza il virus può riattivarsi, anche dopo molti anni, dando luogo a una recidiva della malattia. Gli stimoli che inducono il "risveglio" dell'attività virale possono essere il caldo, il freddo, i traumi, la febbre, gli stress e soprattutto le variazioni dello stato di difesa immunitaria dell'ospite.

Infezioni muco-cutanee:

Herpes labiale

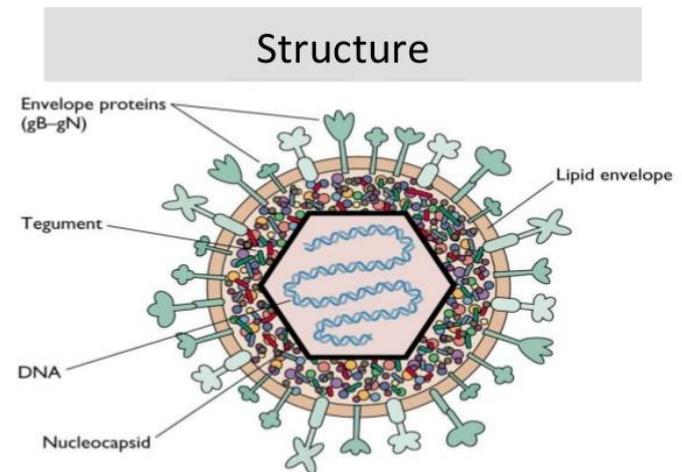
Herpes genitale

Nervose

Meningite, encefalite

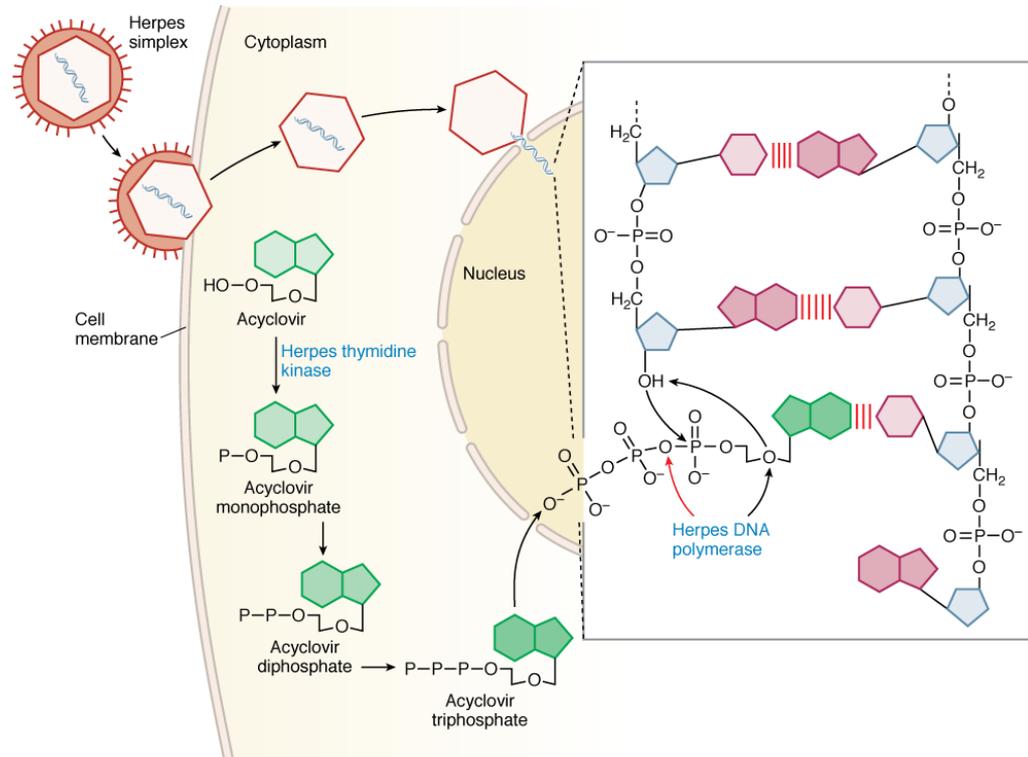
Esantemi:

Varicella (fuoco di Sant'Antonio)



# Herpes virus

Aciclovir: è substrato della timidino-kinasi (TK) ed utilizzato dalla DNA polimerasi del virus al posto della guanina. Una volta incorporato nel filamento di DNA blocca l'ulteriore polimerizzazione. Impedisce replicazione del virus all'interno della cellula, non la infezione.



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

# Herpes virus

## Aciclovir.

Modalità d'uso: topico come unguento; compresse e sospensione orale, via endovenosa (per meningite, encefalite erpetica).

Biopdisponibilità orale: circa 20%, elevato Vd

Effetti indesiderati e reazioni avverse rare (vista la selettività del bersaglio molecolare) per via orale: sintomi gastrointestinali. Più frequenti e gravi se somministrato per via endovenosa: letargia, tremori, convulsioni, allucinazioni)

Controindicazioni: ipersensibilità al principio, gravidanza ed allattamento in via precauzionale perché mancano studi.

Altri analoghi: valaciclovir, penciclovir, brivudina

# Citomegalovirus (CMV)

Il Citomegalovirus (Cmv) è un virus diffuso a livello globale, appartenente alla famiglia degli Herpesvirus.

Le infezioni da Cmv sono nella maggior parte degli individui asintomatiche, perché un buon sistema immunitario è in grado di tenerle sotto controllo, ma negli individui immunodepressi possono causare gravi complicanze, in particolare a occhi, fegato, sistema gastrointestinale e sistema nervoso.

L'aspetto più importante legato al Cmv, dal punto di vista medico, è rappresentato dalle infezioni congenite. Un'infezione contratta durante la gravidanza e trasmessa al feto può infatti arrecare al bambino danni permanenti anche gravi.

Può dare polmonite e retinite.

Si tratta con:

**Ganciclovir**: simile ad aciclovir ma con attività inibitoria 50 volte più potente su CMV.

**Foscarnet**

Valganciclovir

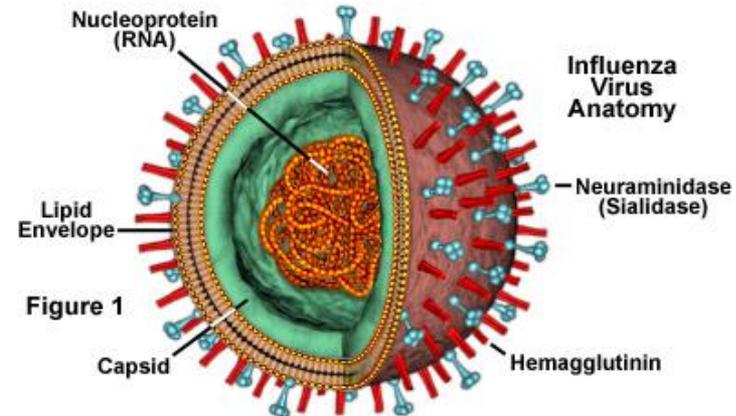
Non hanno specificità assoluta per CMV, possono essere intercambiabili sulla base della risposta individuale

# Virus dell'influenza

Proteine di superficie essenziali:

**Emoagglutinina**: proteina che permette il legame con la cellula ospite.

**Neuraminidasi**: permette la liberazione dei nuovi virioni dalla cellula ospite (lisi cellulare).



Virus influenza --> Orthomyxoviridae tipo A, B, C (- comune)

Sottotipo H (=Hemagglutinin1-16), N (=Neuraminidase 1-9) --> H1N1 (Spagnola 1918, 2009 "suina") H2N2 (1957), H3N2 (1968), H5N1 (aviaria).

H5N1 considerato una minaccia pandemica vista la sua virulenza nell'uomo quando compaiono ceppi in grado di infettare l'uomo.

Oltre alla vaccinazione, esistono alcuni antivirali: **zanamivir** (inibitore della neuraminidasi, blocca fase di liberazione dei virioni neo-formati).

**Amantadina** (blocca canale ionico prodotto dal virus e necessario per la replicazione).

Come altri antivirali

## Virus epatitici (HAV, HBV, HCV)

Eterogenei dal punto di vista filogenetico, appartengono a famiglie diverse, condividono il tropismo per gli epatociti. Differiscono per modalità di trasmissione.

	classificazione	genoma	trasmissione
HAV	picornavirus	ssRNA	Oro-fecale
HBV	hepadnavirus	dsDNA	ematica
HCV	flavivirus	ssRNA	ematica

## Virus epatitici (HAV, HBV, HCV)

principio	meccanismo	Spettro d'azione	Reazioni avverse/avvertenze
Interferone-alfa	Attiva risposta immunitaria antivirale, meccanismo complesso	HBV, HCV (efficacia bassa)	Sindrome simil-influenzale febbrile; anemia.
Ribavirina	Analogo della guanosina, inibisce replicazione genoma virale	Molto ampio: HCV, influenza A,B, altri	Ematica: anemia emolitica (10-20%).
Sofosbuvir	Mimetico nucleosidico, inibisce la Polimerasi virale.	HCV, efficacia variabile in base al genotipo	Trascurabili, non dà luogo a resistenza
Glecaprevir	Inibitori della proteasi NS4a di HCV	HCV, efficacia variabile in base al genotipo	Trascurabili, può dare luogo a resistenza.
Lamivudina	Inib nucleosidico della DNA pol virale.	HBV, HIV	Resistenza (fino a 70% a 5 anni)

## Virus epatitici (HAV, HBV, HCV)

Per la HBV spesso si usano monoterapie in successione per il frequente sviluppo di resistenze (il virus muta): lamivudina, entecavir.

Per HCV la terapia si basa su associazioni di principi tipo: Sofosbuvir+Velpatasvir (Hepclusa, un pan-genotipico) attualmente terapia di prima scelta; Glecaprevir+Pibrentasvir (Maviret, inibitore di proteasi + polimerasi), terapia più breve, maggior rischio di sviluppo di resistenze.

Per HAV e HeV, non esistono cure, l'infezione si manifesta solo in forma acuta che si risolve spontaneamente. Si somministrano sintomatici per la febbre (antipiretici), la nausea (antiemetici) ed il forte prurito causato dall'ittero (antisitaminici).

# Virus dell'AIDS (HIV)

La sigla "AIDS" è l'acronimo di Acquired Immunodeficiency Syndrome: si tratta di una grave sindrome da immunodeficienza acquisita, causata dal virus HIV (di tipo 1 e 2).

In altre parole, l'AIDS è una patologia del sistema immunitario ad eziologia virale, responsabile dell'alterazione del sistema immunitario, dovuta, a sua volta, alla carenza di linfociti T CD4+ (target del virus).

Vie di trasmissione: ematica, materno-fetale, sessuale.

Fasi della malattia:

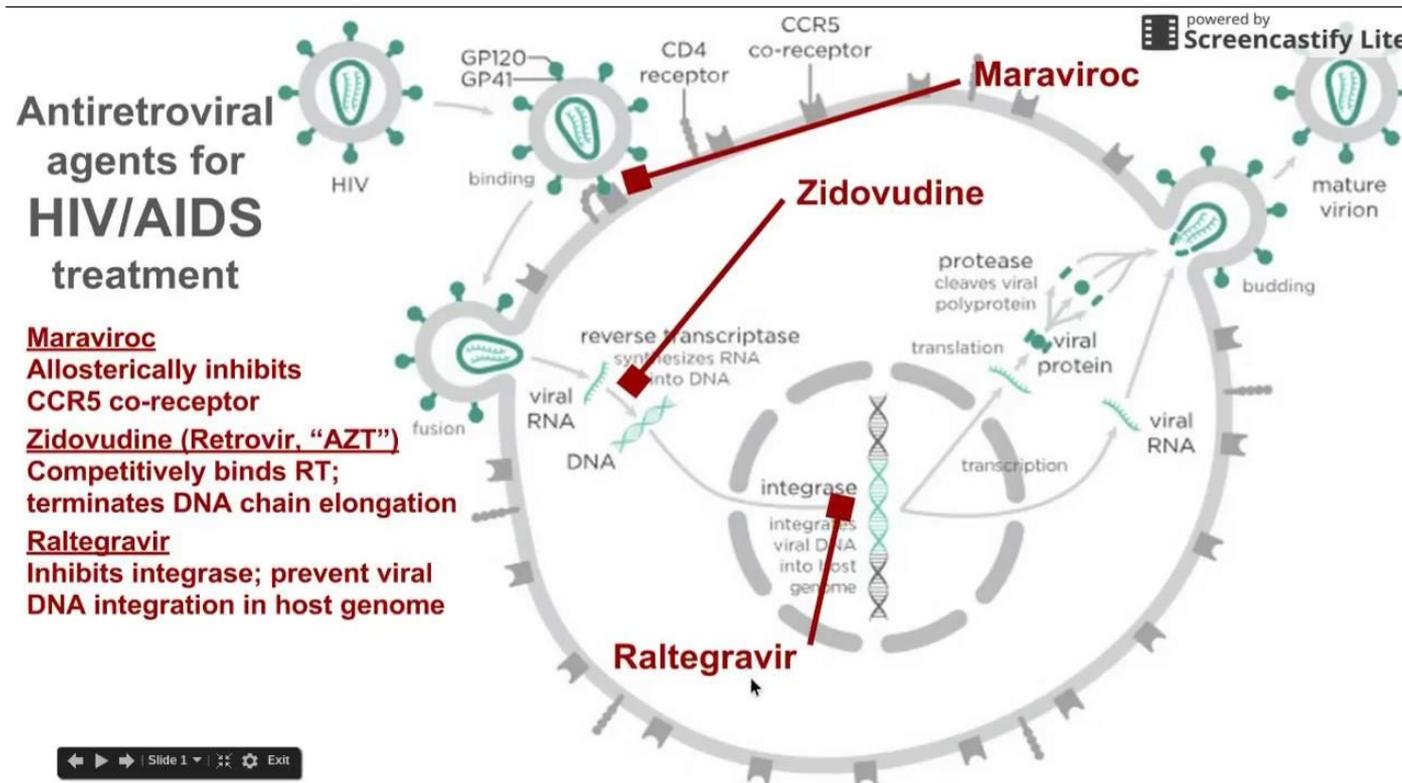
- **Periodo finestra**: latenza di alcune settimane prima dello sviluppo di anticorpi. Questa fase è però già infettiva.
- **Sieropositività**: fasi in cui si è positivi al test, ma normalmente asintomatica, può durare anni.
- **Fase sintomatica**: dovuta alla forte immunodeficienza e comprendono infezioni da agenti infettivi opportunisti e forme tumorali

Infezioni da:

- protozoi, tra cui lo *Pneumocystis carinii*, responsabile di una particolare forma di polmonite detta pneumocistosi, e il *Toxoplasma gondii*, che provoca la [toxoplasmosi](#), malattia che colpisce il cervello, l'occhio e raramente il polmone
- batteri, soprattutto *Mycobacterium tuberculosis*, responsabile della tubercolosi
- virus, tra cui l'Herpes simplex e il Cytomegalovirus
- funghi, come per esempio la *Candida albicans*, che può interessare varie parti del corpo, soprattutto bocca, esofago e polmoni.

Fra le malattie indicative di Aids sono compresi anche diversi tipi di tumori, soprattutto i linfomi, il sarcoma di Kaposi e il carcinoma del collo dell'utero.

# Virus dell'AIDS (HIV)



Virus a ssRNA: si lega tramite recettori per chemochine CD4 e CCR5 sulla superficie del linfocita e viene così internalizzato. Il genoma del virus viene retro-trascritto a DNA dalla trascrittasi inversa virale. Il DNA copia viene poi integrato nel genoma della cellula ospite e trascritto dal normale apparato trascrizionale della cellula per l'espressione delle proteine virali

# Virus dell'AIDS (HIV)

Esistono 6 classi di farmaci antiretrovirali:

- Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa:
- Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa:
- Inibitori della proteasi
- Inibitori della fusione:
- Antagonisti del recettore CCR5:
- Inibitori della integrasi:

Nella terapia si usano associazioni di farmaci (cocktail) diretti verso bersagli diversi:

**Zidovudina:** AZT, inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa, primo antiretrovirale introdotto in commercio; effetti avversi: mielosoppressione.

**Efavirenz:** inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa; emivita lunga =>1 dose/die.

**Ritonavir:** inibitore delle proteasi, causa disturbi GI, dosaggio pieno da raggiungere in 1-2 settimane.

**Enfuvirtide:** inibitore della fusione, legando la proteina gp120 del virus, unico con biodisponibilità solo parenterale (iniezione sottocutanea).

**Maraviroc:** inibitore della fusione ma grazie al legame con recettore CCR5 (un target dell'ospite e non del virus) bloccando la fusione. Ha maggior epatotossicità e può alterare la funzione immunitaria perché blocca il CCR5, usato nei casi di resistenza agli altri antivirali.

**Raltegravir:** unico nella classe degli inibitori della integrasi virale.

Comuni effetti indesiderati degli antiretrovirali: interferenza con ematopoiesi, nausea, vomito, cefalea, eruzioni cutanee locali, aumento rischio di infarto, danno epatico.