

La discuierte dai antibiotics: passât, presint e futûr

ROMANO LOCCI*

Ristret. Dopo di vê contât la storie de discuierte dai antibiotics plui inno-
menâts, al è timp di tirâ sù i rems inte barcje e di butâ un voli su chê che e je la
situazion gjenerâl dai antibiotics in dî di vuê, su chel che al è sucedût intal pas-
sât e di cirî di viodi chês che a son lis prospetivis par il futûr.

Peraulis clâf. Antibiotics, antimetabolitis, metabolitis secundaris, resistance ai
antibiotics, tecnologiis molecolârs.

Introduzion. La peraule ‘antibiotic’ e je stade inventade di Pauli Vuille-
min, bielzà tal 1889, par descrivi l’antagonisim (ven a stâi la lote) jenfri
microorganisims diferents. Come che o vin dit in cheste schirie di articui
(Locci 2006), il prin antibiotic e je stade la peniciline di Fleming. Di fat
però la peniciline e je dome il prin antibiotic doprât su largje scjale in
medisine. Alc al jere sucedût ancje timp indaûr, come che o viodarìn plui
indenant. A ogni mût, prime di scomençâ e vâl la pene di cirî di capîsi
un pôc. Ce isal un antibiotic? In microbiologjie i antibiotics a son so-
stancis a bas pês molecolâr, produsudis di microorganisims, che a fasin
fûr o a blochin la cressite di altris microorganisims. Une definizion un
fregul plui largje e cjape dentri dutis lis sostancis naturâls che a àn i stes
efiets. Però in medisine no vegnin doprâts dome i antibiotics. Par com-
bati lis malatiis microbichis o virâls si dopre ancje la chemioterapia. Par

* Dipartiment di Biologie Aplicade a la Protezion des Plantis, Universitât dal Friûl, Italie. E-mail: ro-
mano.locci@uniud.it

agents chemioterapeutics si intindin i prodots antimicrobics (ven a stâi che a funzionin simpri cuintri i microbis), ma che a son preparâts (come par esempi lis sulfonamidis) par vie chimiche. Come simpri i confins no son mai cussî nets, baste pensâ a lis penicilinis semisintetichis (Locci 2006). Tornant ai antibiotics, su chest gjornâl o vin cjararât di chescj prodots come metabolitis secundaris dai foncs, ma fevelant des micotossinis o vin doprât il stes tiermin. Forsit e vâl la pene sclârî ancje chest pont. Metabolite al è cualsisedi prodot de ativitat vitâl di un organisim, sedi piçul o grant. Metabolite secundari al è un prodot che nol è essenziâl par la vite dal organisim. Tant par no fâ nons, la peniciline e je produsude dal *Penicillium notatum*, ma la produzion di peniciline no je necessarie par la vite di un *P. notatum*. Tant e je vere che o cjatìn une vore di individuis che a partegnin a cheste specie e che no produsin peniciline. In altris peraulis la produzion de peniciline e je leade al individui (o a chel che in microbiologjie e ven clamade une culture, une soche, o par inglêš *strain*, *isolate* e v.i.) diviers a nivel fisiologjic. Ancje noaltris o partignin ducj (o almancul si spere) a la specie *Homo sapiens*, ma o sin diferents, no dome par vie de muse o de forme, ma ancje pe nestre fisiologjie. La seconde domande e je: parcè cualchidun si met tal cjâf di produsî un metabolite secundari. A chest pont al è miôr lassâ di bande i cristians e tornâ ai nestris microorganismis, là che lis spiegazions a son, salacor, plui facilis. La perauale clâf e je ‘metabolic’. Par metabolisim si intint une schirie di procès che a condizionin la fisiologjie de vite. I diviers procès a van daûr un cicli continui che nol à di fermâsi. Se un prodot dal metabolisim si ingrume masse, al ingolfe dut il sisteme che alore si ferme. Par svuinçâ il bloc, l’organisim al met di bande il prodot critic intune forme pôc reative, ven a stâi sot forme di metabolite secundari. Ma alore e ven naturâl une tierce domande: metabolitis secundaris e antibiotics sono la stesse robe? A chest pont al rive il nâs dal om che al crôt di sedi il re dal univiers. O sin nô che o decidìn, tal ben, tal mâl e tal piês, e che o clamìn i metabolitis secundaris cul non di *antibiotics* (se a son atîfs cuintri i microorganismis), di *micotossinis* (cuant che a son ativis cuintri lis celulis dai nemâi) o di *fitotossinis* (se a funzionin cuintri chês des plantis). Lin indenant cuntun esempi. La aflatossine B e je classificade come une des plui potentis sostancis tossichis, e à une fuarte ativitat acute e ancje croniche e, cun di plui, e je ancje cancerogjine. A bon dîrit e je une mico-

tossine. Di chê altre bande se si prove a fâ butâ une semence in presince de aflatossine B, lis plantutis a nassin malformadis e di consequence la aflatossine B e dovarès jessi considerade ancje une fitotossine. Par altri, la stesse aflatossine B e bloche la incressite dal bateri *Bacillus subtilis*, e alore la aflatossine e je ancje un antibiotic. Cemût le metîno? Al torne fûr chel che o vin dit prime, al è l'om che al decît in funzion dal so interès principâl. Chest nus clarîs subite ancje il parcè che la gran part dai antibiotics no ven doprade inte medisine, i antibiotics a son atîfs cuintri i bateris ma a son ancje tossics pes nestris celulis, in altris peraulis a son ancje micotossinis. Pensìn par esempi a la patuline. Isolade in prin come un bon antibiotic, cumò, par vie de sô tossicitât, e je aromai declassade come pericolose micotossine. In Realtât i antibiotics che no cjatin implei te medisine no son di butâ. Un dai plui grues vantaçs di chescj prodots e je la lôr specificitât, ven a stâi che no vin dome antibiotics che a funzionin cuintri i bateris, cuintri i foncs e cuintri i virus (ancje se pôcs), ma ancje prodots che a blochin grups particolârs di bateris o di foncs. Cheste e je la consequence dal fat che dispès a blochin un procès specific di un organism. La specificitât di azion ju rint une vore interessants tal lavôr di ricercje, par esempi propi par studiâ lis reazions metabolichis.

Carateristichis principâls dai antibiotics. Par vê sucès un antibiotic al à di jessi caraterizât di une *tossicitât seletive*, en a stâi che al à di blocâ un patogjin microbic cence fâ dams (o il mancûl pussibil) al subiet tratât. Il nivel di tossicitât al pues jessi pandût come: a) la dose terapeutiche, che e sarès la quantitât necessarie par il tratament clinic e b) la dose tossiche, ven a stâi il nivel di cuant che l'antibiotic al devente tossic par il subiet in cure. Il *rapuart therapeutic* (*therapeutic index*) al è justeben chel tra lis dôs dosis, tossiche e terapeutiche. Tant plui grant al è il rapuart, tant miôr (a paritât di dut il restant) al è il prodot. Une sostanza che e bloche une funzion microbiche che no je presinte tes celulis dai nemâi e à une plui grande tossicitât seletive e un miôr rapuart therapeutic. Par esempi la peniciline e bloche la sintesi dai peptidoglicans de parêt de cellule bateriche, ma no à efiet sul subiet tratât, stant che chest al à celulis cence parêt. Par tant il rapuart therapeutic de peniciline al è une vore bon. Un antibiotic al pues mostrâ un rapuart therapeutic bas parcè che al bloche il stes procès tes celulis tratadis o pûr al vuaste in altris mûts il subiet. Chescj

efiets negatîfs (indesiderabii) o efiets colaterâi a son une vore diviers e a puedin interessâ orghins diferents. I antibiotics a svariin par il lôr rai o par il cjamp di ativitât (*narrow or broad spectrum*) seont che a tachin une piçule o une gruesse varietât di patogjins. A puedin jessi classificâts ancje seont il grup di organisims che i fasin cuintri (cuintribateric, cuintrifonc, cuintrivirâl e v.i.).

La preistorie dai antibiotics. Nol veve discuvierit la peniciline cuarante secui prime di Fleming, par altri al sta di fat che Imhotep, innomenât curadôr dal vieri Egjit, al blocave lis infezions cul pan inmufît. Par curâ lis piçulis feridis, i contadins dal Quebec (Canada) a dopravin la marmelade inmufide e, fin a pôcjs desenis di agns indaûr, tal Devon (Ingletiere) e tal Kansas (SUA) si doprave il pan inmufît. I santons de Asie Centrâl cu la stesse finalitât a preparavin un impast di vuardin e polpe di miluçs, che al jere pront cuant che al cjapave la mufe. Il Talmud dai ebreus al ricuarde come che al cure ben il *kutak bavli* o *chambra*, un altri impast inmufît di vuardin, aghe o vin di datui. Tal 1640 il farmacist e botanic reâl di Londre, John Parkinson, al conseave des mufis par controlâ lis infezions. Tancj sienziâts a tindin a scartâ chestis informazions tant che folcloristichis. In ogni câs, seont lôr, la cuantitât di antibiotic interessade (e su chest almancul a son d'acuardi) e sarès masse piçule par jessi zovevule. Il fat però che culturis cetant diferentis a vedin svilupât une tindince viers la terapie dai foncs nus fâs pensâ che, almancul in mût indiret, cualchi risultât al è stât pussibil. Di dutis chestis contis alc al è clâr, i substrâts (ven a stâi il materiâl che a dopravin par fâ cressi lis mufis) nus fasin capî cence fal che chel che al vignive fûr nol jere altri che speciis dai gjenars *Aspergillus* o *Penicillium*. Lis speciis di chescj gjenars a produsin une schirie di antibiotics come penicilinis, citrinine, patuline e v.i. In ogni câs, ancje cuantitâts minimis di chescj composcj, cuntune aplicazion localizade, a puedin judâ a suîa lis feridis superficiâls. A chest proposit al è interessant viodi che sostancis de classe des tetraciclins a son stadis cjatadis intai vues di cadavars de civilizazion dal Sudan-Nubie (350 agns prin di Crist). Cu la nassite uficiâl de microbiologjie a son scomençadis lis primis osservazions sul antagonisim di organisims specifics. La prime e je di Bartolomeo Brizio che, tal 1823, al marche la inibizion de cressite di *Serratia marcescens* par opare di une mufe. John Tyndall, tal 1876, al dimo-

stre la ativitât dal *Penicillium*. Louis Pasteur e Jules Joubert a descrivin l'antagonism cuintri il *Bacillus anthracis* e altris bateris: "al baste meti insieme tal licuit altris bateris par vê la muart complete dal prin microbi. Chescj fats a justificchin une grande sperance dal pont di viste terapeutico". Tal 1895 un zovin miedi molisan, Vincenzo Tiberio, al prove la ativitât di *Aspergillus*, *Mucor* e *Penicillium* suntune schirie di bateris. La sô note, dismenteade tai archivis da la Universitât di Napoli, e salte fûr dome dopo la discuierte di Fleming. L'an dopo al rive il risultât plui clamorôs, Bartolomeo Gosio al è il prin a isolâ in forme cristaline un antibiotic, l'acit micofenolic, atîf cuintri il *B. anthracis* e otignût par fermentazion dal *Penicillium brevicompactum*. Daspò che al someave dismenteât dal dut, l'acit micofenolic al torne di mode tai agns 2000. Come chel dal Brizio anje i studis su la ativitât dai foncs dal gjenar *Penicillium*, fats di Duchesne, tal 1897, e di Alsberg e Black, tal 1913, no puartin a nissun risultât, e a vignaràn ricuardâts dome dopo da la discuierte de peniciline.

La ete dal aur dai antibiotics e il presint. La cjace ai antibiotics e tache intai agns Cuarante, subite dopo de discuierte de peniciline, e e va indenant par plui di un cuart di secul. In chei agns a vegnin discuierts miârs di prodots gnûfs e i plui impuartants antibiotics cognossûts in di di vuê. Dai principâi o vin bielzà contade la storie de discuierte in detai (Locci 2004, 2005, 2006). Tal câs de peniciline si passe dai metodis di arlevament artesanâl in butiliis di veri (Figure 1) ai fermentadôrs sperimentâi e a chei industriâi (Figure 2 e Figure 3). I scuvierzidôrs dai principâi antibiotics a rivin a cjapâ il premi Nobel (Figure 4). I risultâts a son grandonons e une bugade di otimisim e finis par incjocâ no dome la int ma anje i esperts, no si à plui pôre da lis infezions e no si mûr di TB, di scolament e v.i. Fintremai la massime autoritât sanitarie dai SUA, il *Surgeon General*, si lasse cjapâ la man



Figure 1. Il metodi originâl di arlevament dal fonc *Penicillium notatum* doprât in Ingletiere tai agns Cuarante par produci la peniciline.

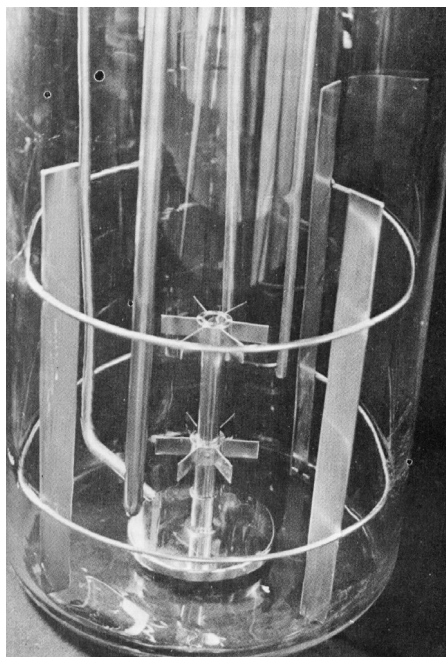


Figure 2. Un fermentadôr sperimentâl di 12 litris par produsî antibiotics.

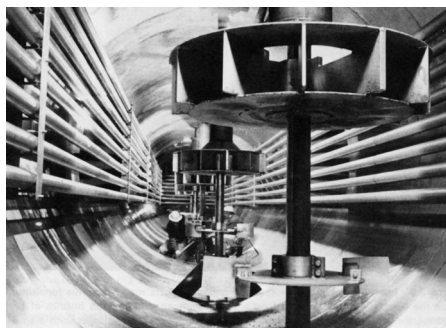


Figure 3. L'interni di un fermentadôr industriâl viodût di sore in jù. A si pues vè une idee des dimensions cjaland i doi operaris daûr a fâ la manutencion.

e tal 1959 denant al Congrès al declare che “e je rivade la ore di sierâ il libri da lis malatiis infetivis” (Chopra 2002). Pecjât che la storie e sarà une vore diferente! Tant par fâle curte, viodìn un moment chel che o vin in man. Al è une vore plui resonevul classificâ i antibiotics, no seont la lôr struture chimiche, ma cjalant al sît principâl de lôr ativitât, ven a stâi se chest al è su la parêt o su la membrane celulâr, su la sintesi proteiche o sui acits nucleics.

1. *Inibidôrs de sintesi su la parêt de celule.* I inibidôrs de sintesi de parêt celulâr, par solit a blochin cualchi passaç inte sintesi dai peptidoglicans. A àn une ativitât specifiche cuintri i bateris, stant che lis celulis dal om no àn une parêt. I antibiotics dal grup dai beta-lactams a mostrin inte lôr struture chimiche un anel carateristic (beta lactam). A son produsûts di doi grups di foncs, *Penicillium* (penicilinis) e *Cephalosporium* (cefalosporinis). A blochin l'ultin passaç de sintesi dai peptidoglicans, il procès di colegament incrosât des cjadenis peptidichis. I antibiotics dal grup a blochin par solit il disvilup des celulis

baterichis dome cuant che a son daûr a cressi. Lis *penicilinis naturâls* (come la peniciline G) a vegnin produsudis par fermentazion, doprant culturis di *Penicillium chrysogenum*. A funzionin cuintri streptococs, stafi-

lococs e gonococs ma a àn un cjamp di azion (*spectrum of activity*) limitât, stant che no son ativis cuintri i bateris gram-negatîfs a bachete. Come che o vin bielzà ricuardât (Locci 2006), lis *penicilinis semisintetichis* a son rivadis pe prime volte intal 1959. Par fermentazion e ven otignude la part principâl de molecul (il 6-APA, acit 6-aminopenicilanic) che e ven modificade par vie chimiche, zontant cjadenis laterâls diversis. I prodots otignûts a mostrin une schirie di vantaçs, come il cjamp di azion plui



Figure 4. Doi innomenâts scuvierzidôrs di antibiotics e premis Nobel. A dret Alexander Fleming (par la peniciline) e a man çampe Selman A. Waksman (par la streptomisine).

grant (a son atîfs ancje cuintri i bateris gram-negatîfs a bachete), la resistance a la penicilinasî, la pussibilitât di jessi cjapâts par vie orâl e v.i. Amossiciline e ampiciline a mostrin une ativitât plui largje e a funzionin par vie orâl, la meticiline e je resistente a la penicilinasî. L'acit clavulanic nol è un antibiotic, ma al ven zontât a lis penicilinis semisintetichis, stant che al bloche i enzimis beta lactamasi. Ancje se no son tossichis, cualchi volte lis penicilinis a puedin causâ alergiis. Lis *cefalosporinis* a funzionin tal stes mût des penicilinis e a son produsudis di speciis dal fonz *Cephalosporium*. A mostrin une tossicitât plui basse e une miôr ativitât, a vengnin dopradis cuintri i bateris gram-negatîfs (come alternative a lis penicilinis) e inte profilassi chirurgjiche. Lis cefalosporinis a puedin jessi degradadis di cualchi beta lactamasi bateriche ma, almancul par il moment, a resistin a chês di *Staphylococcus aureus*. Ancje la *bacitracine*, un polipeptit otignût di speciis dal gjenar *Bacillus*, e funzione blocant il disvilup de parêt des celulis e e mostre ativitât ancje su la sintesi dal acit teicoic, un altri component de parêt. E je une vore plui tossiche e e funzione in aplicazions topichis e, stant che no ven assorbide dal intestin, si le dopre par netâlu prime di une operazion chirurgjiche.

2. *Inibidôrs de membrane celulâr*. Chescj antibiotics a disorganizin la strutture o a blochin la funzionalitât des membranis baterichis. La inte-

gritât de membrane e je vitâl par il bateri e i prodots cun chestis proprietâts a fasin fûr a la svelte lis celulis. Di chê altre bande lis diferencis des membranis (dai bateris e dai anemâi) no son tant grandis e la ativitât e je dome da râr specifiche. Dome un antibiotic di chest grup al cjate aplicazion inte cliniche. La *polimissine*, produsude di *Bacillus polymyxa*, e je ative cuintri i bateris gram-negatîfs ma e ven doprade dome par aplicazions topichis. L'antibiotic a si lee ai fosfolipits e di consequence al interferîs su la funzionalitât de membrane. Dome cualchi volte a ven somministrade par curâ lis infezions dal sisteme urinari, causadis di speciis dal gjenar *Pseudomonas*, resistentis a gentamicine, carbeniciline e tobramicine. I confins tra ativitât cuintribateriche e dams ai rognons e a altris orghins a son cetant vicins e la aplicazion e va fate sot strent control medic.

3. *Inibidôrs de sintesi des proteinis*. Une vore di antibiotics di interès terapeutico a funzionin blocant il procès di traslazion. Par solit la azion e rivaude cualchi passaç a nivel dai ribosomis. Cuasi ducj a mostrin ativitât e afinitât pai ribosomis 70S (e no i 80) e cheste e je la reson de lôr specificitât. I principâi antibiotics che a agjissin in chest mût a son lis tetraciclinis, i macrolidîs (come la eritromicine) e i aminoglicosidîs (come la streptomisine). I *aminoglicosidîs* a son produsûts di speciis dal gjenar *Streptomyces* e a son rapresentâts de streptomisine (Locci 2004), kanamicine, tobramicine e gentamicine (Locci 2005). I antibiotics a son atîfs parcè che a si lein ai ribosomis e a blochin il començament da la sintesi proteiche e a son doprâts cuintri une gruesse schirie di infezions bacterichis. La *streptomisine* e je stade il prodot principâl cuintri la TB, la *gentamicine* e la *tobramicine* a funzionin ancje cuintri *Pseudomonas aeruginosa* e la kanamicine (un complet di trê antibiotics, A, B e C) e je ative ancje cuintri stafilococs resistentis a lis penicilinis. Doprâts a dilunc i aminoglicosidîs a àn il difiet di modificâ la funzionalitât dai rognons e di causâ disturps tes orelis. Lis *tetraciclinis* a son rapresentadis di vot antibiotics une vore similârs, come la *tetraciline*, *clortetraciline*, *dossiciline*, ducj otignûts par fermentazion di speciis di *Streptomyces*, ancje se in di di vuê cualchidun al pues jessi produsût par vie chimiche. Lis tetraciclinis a blochin il tRNA aminoacilic tal sît A dai ribosomis. Cuasi ducj i bateris a presentin un sisteme di traspuart des tetraciclinis une vore atîf e chest al puarte a une fuarte concentrazion dal antibiotic e al claris la re-

son de buine ativitât. La basse tossicitât par i anemâi e à puartât a un abûs di chescj antibiotics cun dutis lis consecuencis su la presince di culturis resistentis. Ancje il *cloramfenicol* al presente un grant *spectrum* di ativitât e par solit al à un efiet bateriostatic. Al funzione une vore ben cuintri i parassîts intracelulârs (che a vivin dentri lis celulis) come lis rickettsiis. In cualchi câs (1 su 50.000) al pues causâ anemie. Chest antibiotic al è stat discuiert par fermentazion di une specie di *Streptomyces*, ma cumò al ven produsût dal dut par vie chimiche. Il cloramfenicol al bloche l'enzimi bateric peptidiltransferasi e di consequence al ferme la cressite de cjadene polipeptidiche tal cors de sintesi proteiche. I *macrolidîs* a son une famee di antibiotics caraterizâts di une molecule cun anei latonics leâts a aminozucars. I rapresentants plui impuartants a son la *eritromicine* e la *oleandomicine*. A funzionin simpri blocant la sintesi des proteinis baterichis, stant che a si lein cu la subunitât 50S dai ribosomis. La eritromicine e je ative cuintri cuasi ducj i bateris gram-positîfs, come *Neisseria*, *Legionella* e *Haemophilus*, ma no cuintri i enterobateris.

4. *Inibidôrs dai acîs nucleîcs*. Une schirie di antibiotics a àn une azion su la sintesi dal DNA (o dal RNA) o pûr a si lein al DNA (o al RNA) di mût che la informazion gjenetiche no pues jessi lete. In ogni câs, che si trati di une o di chê altre molecule, chest al bloche la cressite. La maiorance di chescj prodots no je seletive, stant che a agjissin sedi cuintri lis celulis baterichis che cuintri chês dai anemâi. Par fortune che cualchidun di chescj inibidôrs (come lis rifamicinis) al mostre une azion seletive cuintri i bateris. Ancje lis *rifamicinis* a son produsudis da actinomicets (speciis dal gjenar *Streptomyces*). La *rifampicine* e je un derivât semisintetic otignût de rifamicine, ative cuintri i bateris gram-positîfs (e ancje *Mycobacterium tuberculosis*). La rifampicine e funzione in mût une vore specific cuintri la RNA polimerasi dai bateris, ma no cuintri chê dai anemâi, a si lee cu la subunitât beta de polimerasi, e bloche la jentrade dai nucleotidîs e di consequence ancje la sintesi dal mRNA. L'antibiotic al pues jessi cjapât par vie orâl, al è bon di passâ tal licuit cerebrospinâl e par chest al ven doprât cuintri la meningite causade de *Neisseria meningitidis*.

I problemis dal futûr dai antibiotics. Purtrop tai ultins agns l'interès des ditis farmaceutichis par i antibiotics al è calât une vore (Tabele 1).

Tabele 1. Gnûfs antibiotics fats bogns de FDA (*Food and Drug Administration*) tai SUA tai ultins vincj agns (Shlaes et al. 2004).

Agns	Numar di antibiotics
1983-1987	16
1988-1992	14
1993-1997	10
1998-2002	7

O vin finît l'ultin articul di cheste schirie cuntune conclusion pluitost garbe, in Italie no si prodûs plui la peniciline. A nivel internazionâl la situazion e je ancjemò piês. Cu la fin dal secont mileni, tal 1999, ancje la Hoffmann-La Roche e à sierât il so dipartiment dai antibiotics. O sin a front di une incessite de resistance dai principâi patogjins ai antibiotics e tal istès timp lis plui grandis ditis farmaceutichis a stan pierdint dut l'interès intun cjamp cussì impuartant par la salût dal om. La calade de produzion, ma ancjemò piês chê de ricercje e chê dal disvilup di gnovis sostancis antimicrobichis, e à un rivoc trement, considerant chel che o vin di frontâ. Culturis di *Staphylococcus aureus*, resistantis a la vancomicine, bateris gram-negatîfs cun resistance multiple e v.i., a son une menace. Par di plui a tornin a zirâ malatiis aromai dismenteadis (tant par no fâ nons, in prime file la TB). Come che o viodarìn, o sin cuasi disarmâts devant da lis infezions secundariis dai foncs. Il probleme al è urgjent e al coventarès che i sorestants politics a fasesin un piçul pinsîr a rivuart (Shlaes et al. 2004). In Afriche a murin di TB doi millions di personis ad an (alc come 200 personis ogni ore), une vore di plui di chei copâts de AIDS e de malarie, metûts insieme (Bazzi 2005), e la Afriche no je tant lontane. E vâl la pene di dâ une cjalade a chei che a son i problemis dal futûr.

Antibiotics cuintri lis infezions di foncs. La cure cui antibiotics cuintri i foncs e funzione mancul ben che no tal câs dai bateris, stant che la organizazion biologjiche dai prins e je plui dongje a la nestre. Une vore di sostancis a son buinis di blocâ i foncs, ma di chê altre bande a son tossichis ancje pes nestris celulis. Par tant dispès si doprin metabolitis mirâts, ven a stâi che a àn come bersai passaçs metabolics che a son ugnui dai foncs, come la sintesi dai sterolis de membrane (une vore diferents dai nestris), la parêt des celulis (chês dai anemâi no àn parêt) e

v.i. Cun di plui la cure, par solit, e à bisugne di aplicazions ripetudis tal timp. Lis infezions causadis dai foncs a vegnin dividudis in micosis superficialis (esternis) e infezions sistemichis (= generalizadis). Diviers prodots a puedin curâ lis primis, ma i problemis plui pericolôs a son chei causâts da lis infezions sistemichis che a puedin ancje puartâ a la muart. Al è propi in chest setôr, ancje par vie de difusion des infezions secundariis in personis indebolidis (imunossopressis), che si sint la mancjançe di bogns antibiotics.

Il probleme de resistance ai antibiotics. La difusion di patogjins resistentis ai antibiotics e je une da lis plui gravis menacis intal tratament des infezions baterichis. I bateris a puedin diventâ resistentis in mûts diferents. Par acuisizion orizontâl di gjens di resistance (puartâts di plasmidis o transposons), par ricombinazion di DNA forest tai cromosomis o par mutazion. Prime di dut si à di tignî cont che il mecanisim particolâr de resistance nol è simpri colegât a un antibiotic specific. Doi bateris a puedin doprâ mecanisims diviers par frontâ il stes agent. Cun di plui, mutants resistentis dai bateris a saltin fûr ancje cence che si vedi une esposizion direte a un antibiotic specific, al è dome dopo che si à une selezion dai bateris mutants in so presince. Une vore di bateris gram-negatîfs a resistin a la peniciline G, stant che cheste no je buine di passâ zontratravers de membrane esterne. Altris a diventin resistentis parcè che a rivin adore di rindi inative la molecole cuntune modificazion chimiche. L'esempli plui cognossût al è chel de idrolisi dal anel beta-lactam des penicilinis par opare dal enzimi penicilinasî. Cun di plui, cuant che un antibiotic al ven mirât suntun bersai specific, il bateri al pues modificâlu e rindilu mancûl sensibil al antibiotic. Cussì l'efiet sui ribosomis de eritromicine e dal cloramfenicol al ven ridusût, cambiant la strutture dal 23rRNA. I gjens responsabii de resistance a son presints no dome tai cromosomis dai bateris, ma ancje tai plasmidis, piçulis moleculis circolârs di DNA. I plasmidis che a puartin un o plui gjens de resistance a son clamâts plasmidis R (= resistance) e a son stâts colegâts cu la resistance a une vore di antibiotics (aminoglicosidis, penicilinis, cefalosporinis, tetraciclînis, eritromicine e v.i.). Cuant che une cellule bateriche e à un plasmidi R, chest al pues jessi trasferît a altris celulis par mieç dai procès normâi di scambi (coniugazion, trasduzion, trasformazion). Stant che un

plasmidi ugnul al è bon di puartâ gjens di resistance a diviers antibiotics, une popolazion di patogjins a sta pôc a diventâ resistente a plui sostancis, ancje se il malât al ven curât dome cuntun antibiotic. La resistance dai patogjins ai antibiotics no je une robe gnove, come che tancj a pensin. Baste pensâ che bielzà tal 1940 Chain, un dai scuvierzidôrs de peniciline, prime ancjemò che l'antibiotic al fos doprât in cliniche, al veve descrit cul so assistent (Abraham & Chain 1940) un enzimi dal bateri *Escherichia coli*, bon di distruzi la molecole de peniciline. In gjenerâl e esist une strente relazion tra il moment di introduzion di un antibiotic inte cliniche e la discuvierte des primis culturis resistentis. Come che si pues viodi da la Tabele 2, chest interval al è une vore piçul e al met in evidence la capacitât grandonone di adatament dai bateris.

Tabele 2. Agns de discuvierte di culturis resistentis di bateris patogjins ai principâi antibiotics.

ANTIBIOTIC	Discuvierte	Introduzion inte cliniche	Culturis resistentis
Streptomicine	1944	1947	1956
Tetraciline	1948	1952	1956
Eritromicine	1952	1955	1956
Vancomicine	1956	1972	1987
Gentamicine	1963	1967	1970

Naturalmentri il probleme nol è par nuie dome academic. Par esempi, tal 1968 si à vude une epidemie di dissenterie intal Guatemala che e à interessât plui di cent mîl personis cun dîs mîl muarts. Il bateri *Shigella* al jere diventât resistant a streptomicine, cloramfenicol e ai sulfamidics par la presince di un plasmidi R. Tal nestri mont siôr no si sta tant miôr. Un câs une vore preocupant al è chel dal MRSA, ven a stâi chel dal *Staphylococcus aureus*, resistant a la meticiline, che al cause une des plui impuartantis infezions nosocomiâls (= asociadis cul ambient dai ospedâi) e che di bessole e fâs murî sù par jù cinc mîl personis ad an dome in Inghiltere. Di pôc a son saltâts fûr ancje i prins VRSA, bateris de stesse specie che a resistin ancje a la vancomicine, e chest al fâs cressi la pôre che la rivade di un *S. aureus* super-resistant no sedi po tant lontane. La selezion di bateris resistentis e je inevitabil in biologie, ma l'om al à acelerât une vore il fenomen cul abûs dai antibiotics cjapâts cence bisugne (baste pensâ al câs classic dai rafredôrs virâi) e al lôr implei tai arle-

vaments e in agriculture. In medicine veterinarie i antibiotics a vegnin doprâts in cuantitâts grandononis, no dome par curâ lis bestiis, ma come misure preventive e adiriture par acelerâ la cressite. Altris antibiotics, ancje se in dosis plui piçulis, a van a finî intai cjamps. In Italie no si pues doprâ antibiotics in agriculture, ma tai SUA la streptomisine e je registrade e doprade suntune dozene di pomârs, verduris e rosis e la ossitetraciline su cuatri. In conclusion, metât dai antibiotics produsûts tai SUA no vegnin doprâts par curâ la int. Fin a pôcs agns indaûr si crodeva che i responsabii de resistance a fossin prime di dut i antibiotics mâl doprâts, cumò al salte fûr che une vore di prodots a puedin stiçâ il fenomen de resistance. Par esempli i disinfetants, i calmants e altris, a son bogns di indusi la espresion *mar* (*multiple antibiotic resistance*), ven a stâi une resistance a plui antibiotics in bateris come *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e v.i. Fintremai lis droghis dopradis ogni dì in cusine come l'ai, il pevar, la mostarde a puedin causâ il fenomen. Seont un studi fat in Danimarche il ram, che si dopre di un continui inte vigne, al puarte a une inressite tal teren di bateris resistentis ai antibiotics. Il fat che il sulfât di ram al sedi cussì popolâr inte agriculture biologjiche o organiche (si ben che i dams al fiât a sedin bielzà documentâts) nol constituìs une bieles prospetive.

La posizion des ditis farmaceutichis. Par vieri, lis industriis farmaceutichis a àn vût grancj merits. Isolâ, identificâ, produci a nivel industriâl metabolitis secundaris di microorganisims e adatâju al implei in farmacologjie no je stade une robe di pôc. D'acuardi che al rint ancje alc, ma in ogni câs si trate di une ativitât che nus à dât peniciline, streptomisine, sulfonamidis e pôc daspò tetraciclinis, isoniazide, macrolidis, glicopeptidis, cefalosporinis e une schirie di altris prodots. Il progrès al è stât continui tal timp, tant che cualchi espert al veve anticipât che lis malatiis infetivis a saressin cuasi disparidis. Invezit tai agns '80, a dispiet dal fat che tai ospedâi merecans a saltin fûr epidemiis di *Staphylococcus aureus* e di *Streptococcus pneumoniae*, resistentis ai antibiotics, la industrie farmaceutiche e tache a intardâsi. Daûr di une ricercje di *marketing* dal 1989, metât des industriis dai SUA e dal Gjapon a àn fermât i studis sui gnûfs prodots antibaterics (Shlaes et al. 2004). Par altri si scugne ancje capî chê che e je, in di di vuê, la politiche di une cjase farmaceutiche, che e je un tic diferente di chê di une istituzion di caritàt. Cirin di metisi tai bregons

di un che al è responsabil di une organizazion dal gjenar. Baste pensâ che il cost di presentazion sul marcjât di un gnûf prodot farmaceutic al è astronomic, tai SUA alc come 800 milions di dolars. I bêçs spindûts te ricercje e te produzion (provis clinichis, autorizacions e v.i.) a àn di tornâ a cjase par contentâ i azionists. Stant une situazion dal gjenar, al è plui che naturâl che une dite si dedi une scjale di prioritâts, e i bêçs no son l'ultin metri inte sielte. Cemût fasie une dite farmaceutiche a stabilî lis sôs prioritâts? Lis multinazionâls no puedin lâ indenant a nâs, in altris peraulis a àn di adotâ cualchi parametri di valutazion. Un di chescj imprescj al è chel di fissâ, par ogni progjet, il Valôr Net Presint (NPV: *Net Present Value*), ven a stâi chel che al vâl in di di vuê un progjet, une volte calculadis spesis e profits, ma cence tignî cont des variazions de monede, tal timp che al covente par puartâlu indenant. In funzion de fase di disvilup a puedin jessi considerâts ancje i fatôrs di riscli e in chest mût si rive al rNPV. Naturalmentri chest valôr al è une vore indicatîf, par altri pal moment nus interesse dome come parametri di riferiment. Po ben, par esempi, une sostanza cuintridgepressive pronte par lis provis clinichis e à un rNPV di cirche 720 milions di dolars, intant che chel di un prodot cuintribateric al è ator ai 100 milions (Shlaes et al. 2004). Si intint che une dite no si base dome sul rNPV. Altris elements di valutazion a son il potenziâl di marcjât, la vite dal prodot e v.i.. Par esempi, une dite e pues metisi come *target* (bersai) chel di rivâ a venditis ator ai 200 o 500 milions di dolars e fâ di mancûl di puartâ indenant progjets che no sigurin chest nivel. In gjenerâl un antibiotic, di cjapâ par vie orâl e atîf cuintri lis infezions gjeneralizadis intune comunitât, al à une vore di pussibilitâts in plui di vignî disvilupât che no un di somministrâ par iniezion e specific cuintri, par esempi, enterococs resistentis a la vancomicine. In ogni câs, ducj i doi a son disfavorîts a riuart di un cuintridgepressîf. Al è clâr che chestis a son dome analisis di marcjât, cence riferiments ai risultâts clinics o a la virtût dal prodot. Altris fatôrs che a influencin la decision di continuâ o mancûl la ricercje e il disvilup di prodots cuintriinfetîfs a son il numar di potenziâi utilizadôrs (bisugne tignî cont che i antibiotics cuintripatogjins rârs a vendin pôc), come che il gnûf prodot al puedi diferenziâsi di altris, in competizion pal stes grup di pazients, il presit che al podarâ jessi aplicât, l'investment necessari par puartâ il prodot sul marcjât e la pussibilitât di cuvierzi lis spesis. Un element impuartant di valutazion al è chel dai coscj des regulis pes organizacions sanitariis, che

a rivuardin produzion, sigurece e virtûts di un prodot farmaceutic e che a diventin simpri plui rigidis. Tant par no fâ nons, al sarès dificil in di di vuê che la peniciline originâl e passi jenfri lis çatis de FDA (*Food and Drug Administration*). I coscj in chest cjamp a podevin rivâ, bielzà cualchi an indaûr, ancje a 800 milions di dolars par prodot. Dutis chestis spe-sis in plui a oblein la industrie farmaceutiche a preseâ i prodots che a rispuindin miôr al investment.

Par finî cuntune note lizere: A scuele des furmiis? Cincuante milions di agns indaûr, te Americhe dal Sud une specie di furmiis e à bandonât la classiche ativitat di cjace e, come l'om primitîf, e à decidût di dâsi ae agrarie. Cjatât come soci un fonc a ombrene, di buine massarie e à imparât a semenâ, ledanâ e coltâ par fâ cressi ben il so *partner* e intal stes timp sigurâsi la mangjative. In chest mût e je nassude une gnove clape di furmiis (alc come plui di 120 speciis), che a vivin tai boscs tropicâls de Americhe dal Sud. Lis furmiis dal gjenar *Atta* a son cetant innomenadis par la lôr ativitat di taiadoris di fueis e par la lôr socie cui foncs, un matrimoni che al va indenant cun sucès daspò milions di agns. Un furmiâr di *Atta* al pues rivâ a contâ ancje vot milions di individus, une biomasse che e corispuint a chê di une vacje e par tant ogni di e à bisugne di ancjetant materiâl vegjetâl. Lis furmiis a puartin a cjase quantitâts grandononis di fuee a fruçons ma no lis mangjin. Lis fueis a vegnin netadis, mastiadis e trasformadis intun papot otimâl come teren (substrât) par l'arlevament dal fonc. Si trate di chê che i biolics a clamin une tipiche simbiosi, ven a stâi un vivi insieme e a vantaç l'un dal altri. Lis furmiis a preparin di gustâ par il fonc, lu netin (a rivin fintremaî a tirâ vie la cere e altris parts de fuee che no i plasin al fonc) e lu predigjerissin. Il fonc al forme struturis particolârs, clamadis gongilidis, che a son la mangjative des furmiis. Come che o vin dit, l'afâr al va indenant di milions di agns, ma l'om al à stât un pôc di timp par capî ce che a fasessin lis furmiis cu lis fueis. Ator dal 1860 il naturalist inglês H.W. Bates al à pensât che lis fueis a vignissin dopradis par taponâ lis galariis dal furmiâr, cuintri lis plois tropicâls (Schultz 1999). Ai volarà un inzegnâr minerari, Thomas Belt, che al lavorave in Nicaragua e che a timp pierdût al faseve il naturalist, par capî chel che al è sot. Dal sigûr e je une bieles storie, ma ce fâ âe cui antibiotics? Po ben, prime di dut la storie no je complete. Come in dutis lis flabis si scugne vê ancje un boboros. E di fat al rive, si trate di

un fonc parassît, une specie di *Escovopsis*, che al infete i arlevaments dal furmiâr. Par solît il parassît al ven tignût in brene da lis furmiis de netisie urbane dal furmiâr, ma cuant che la colonie si indebulis i dams a puedin jessi grandonons. Pôcs agns indaûr, ricercjadôrs dal Panama e dal Canada (Currie et al. 1999) a àn discuiert che lis furmiis a arlevin ancje un bateri, che o cognossin bielzà, un actinomicet dal gjenar *Streptomyces* e cul so antibiotic a tegnin bot a lis infezions dal fonc parassît. In fin dai fats chel che al jere un matrimoni a doi al devente un afâr a cuatri (furmie, fonc bon, fonc parassît e actinomicet) o a cinc se no dismentein la plante e li sôs fueis. Tornant a proposit, cheste ricercje nus interesse no tant pal so valôr naturalistic ma propi pe cusion dal antibiotic. Come che o vin dit prime, dopo la introduzion inte pratiche cliniche, a passin dome pôcs agns prime che si selezionin bateris resistentis ai antibiotics, cun grues intops inte terapie cliniche. La domande imediade che e ven tal cjâf e je rude e sclete: cemût fasino lis furmiis a no vê problemis di cheste sorte intai lôr arlevaments, no si dîs daspò cualchi an, ma nancje daspò milions di agns? La soluzion dal probleme e sarà, se mai e saltarà fûr, di grande impuartance, ancje pratiche. Al è ben vêr che, invezit di considerâsi il re dal univiers, l'om al fassarès miôr a sbassâ la creste e lâ a scuele des furmiis.

Conclusions. Chê dai antibiotics e je stade la plui grande discuierte dal ultin secul, inte terapie des malatiis infetivis. Miârs e miârs di vitis a son stadis, e a son ancjemò in di di vuê, salvadis cui antibiotics. Bielzà vie pe seconde vuere mondial la peniciline e à curât une cuantitât grandonone di soldâts che se no a saressin dal sigûr muarts par seticemie. Di chê altre bande i risultâts principai a son stâts otignûts tal mont civîl. La terapie e à vût efets a level mondiâl, slungjant la vite de int (massime ridusint la murie infantîl) e puartant ancje a la esplosion demografiche dal ultin secul. Prime de ete dai antibiotics in ospedâl si cjatave cuasi dome int cun malatiis infetivis (TB, meningjite, mâl segret e v.i.), une situazion che e continue intai paîs sotsvilupâts. In particolâr lis malatiis polmonârs a fasevin cetante pôre. Tant par di, citadinis a la mode come Davos o St. Moritz a àn inviade la lôr fortune tal Votcent come centris grandonons di sanatoris. I clients di cumò a son une vore diferents e no àn idee di ce che a jerin chescj puest dome pôcjs desenis di agns indaûr. In Ingletiere la introduzion de peniciline e subit daspò chê de streptomicine, bielzà tal

1947, e à parât jù la mortalitât dal 30% rispjet al 1938, e slungjât la speranza di vite di 42 a plui di 70 agns tal 1967 (Bryskier 2005). Simpri in Ingletere, tal 1954, la peniciline G e à ridusût dal 1,5 al 0,01 par mîl la murie infantîl. E je opinion comun che in di di vuê lis malatiis infetivis, se no son scomparidis dal dut, a puedin almancul jessi tignudis sot control. Lassant di bande par un moment la resistance dai bateris ai antibiotics, par cumò chest al vâl dome pal nestri ambient, ma intal tierç mont la situazion invezit e je tragjiche. O vin bielzà ricuardât il probleme de TB, ma seont lis informazions de OMS, ogni an o vin alc come 15 milions di muarts par malatiis infetivis (plui di 1/4 de mortalitât mondiâl). L'AIDS al fâs colp, ma no si pues dismenteâ che un tierç dai 40 milions di personis cun HIV/AIDS a son ançe colpîdis dal bateri de TB e che l'80% dai tiscis a son HIV-positîfs. Come che o vin viodût, il probleme di fonde al è chel de resistance dai patogjins ai antibiotics. Chest al sta ridusint simpri di plui la eficacie dai antibiotics e al menace di fânus tornâ indaûr inte ete pre-antibiotiche, cence pussibilitâts di difese cuintri lis malatiis infetivis. La selezion di formis resistantis e je un fat naturâl e no pues jessi blockade, ma dal sigûr ralentade doprant lis sostancis in mût coret, cirint prodots gnûfs e modificant moleculis bielzà discuiertis (come che al è sucedût, p.e., cun lis penicilinis semisintetichis). La resistance e discouragje ancje il lavôr di ricercje di antibiotics gnûfs. Compagniis interessadis al disvilup di agjents cuintribaterics a son frontadis da la sveltece e da la regolaritât de compare dal fenomen de resistance dai bateris ai antibiotics. In altris peraulis l'implei di antibiotics al puar-te a la resistance, e cheste po a mene a cirî antibiotics gnûfs che a varan come consequence une gnove resistance e v.i. Lis ditis farmaceutichis a stan taiant une vore di programs di ricercje sui antibiotics par lis resons che o vin dite prime. Al è cetant plui profitevul, invezit di curâ une malatie infetive, produsi alc che al funzioni tes condizions cronichis (artrite reumatiche, nivel di colesterûl, depression e v.i.), là che il malât al à bisugne di cjoli la medisine a dilunc par agns e fintremai pal rest de sô vite. La situazion e je drammatiche e la ISDA (Societât Americane par lis Malatiis Infetivis) e à començât une campagne par convinci il Congrès dai SUA a intervignî cun incentîfs finanziariis par fâ sî che lis ditis farmaceutichis no bandonin la ricercje e la produzion di antibiotics (Leeb 2004). In particolâr la ISDA e propon une schirie di azions, che a varessin di

jessi aplicadis ancje fûr dai SUA, come: a) ridusi lis tassis a lis ditis che a lavorin tal cjamp dai antibiotics; b) slungjâ la durade dai brevets; c) introdusi regulis realistichis par la aprovazion uficiâl dai gnûfs antibiotics. Cheste ultime condizion e je une vore impuartante, stant che in di di vuê tai SUA un prodot gnûf par jessi certificât al à di jessi miôr di chei za esistents cuintri il bateri specific. Chest al è cuasi impossibil, stant che i antibiotics che o vin in man a son za une vore bogns, almancul fintremai che i bateris no diventin resistentis, e lis provis fatis seont lis regulis di cumò su prodots atîfs cuintri organisims resistentis a son une vore plui dispensiosis. Cun chestis condizions lis ditis no varessin dificolât a frontâ il probleme. Cognossincis sientifichis, talent, capacitât tecniche no mancjin e, une volte sigurât il consens dai azioniscj, la ricercje e tornarès a lâ indenant. Par di plui, a diference di une desene di agns indaûr, in di di vuê o vin in man secuencis gjenomichis di divers patogjins e o sin intune buine posizion par discuvierzi moleculis ativis cuintri bersais specifics. Par concludi cuntune considerazion otimistiche, lis ultimis ricercjis (cun sondis e altris tecnicis molecolârs) a àn dimostrât che di fat o cognossin (e di consequence o vin profitât de lôr ativitât) dome l'1-5% di dutis lis formis microbichis esistentis intal mont. Al reste un potenziâl ceant grant di ativitât biologjiche che al spiete dome di jessi esplorât.

Bibliografie

- Abraham E.P., Chain E. (1940). An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 146: 837.
- Bazzi A. (2005). Africa, la tubercolosi uccide piû di Aids e malaria. *Corriere della Sera*, 20 Novembre.
- Bryskier A. (2005). Historical review of antibacterial chemotherapy. In Bryskier A. (Ed) *Antimicrobial Agents*. Washington, ASM Press, pp. 1-12.
- Chopra I. (2002). Antibiotics. *Encyclopedia of Life Sciences*. London: Macmillan Publ. Ltd.
- Currie C.R., Scott J.A., Summerhill R.C., Malloch D. (1999). Fungus-growing ants use antibiotic-producing bacteria to control garden parasites. *Nature*, 398: 701-704.
- Leeb M. (2004). A shot in the arm. *Nature*, 431: 892-893.
- Locci R. (2004, 2005, 2006). La discuvierze dai antibiotics. *Gjornâl Furlan des Siencis*, 5: 113-121; 6: 129-137; 7: 139-156.
- Schultz T.R. (1999). Ants, plants and antibiotics. *Nature*, 398: 747-748.
- Shlaes D.M., Projan S.J., Edwards J.E. (2004). Antibiotic discovery: state of the state. *ASM News*, 70: 275-281.