

# La discuierte dai antibiotics. Peniciline: l'antibiotic che al à stentât a nassi

ROMANO LOCCI\*

**Ristret.** La peniciline e je il prin antibiotic doprât in medisine e il prin produsût da un vêr fonc. In cheste note e ven presentade la storie de discuierte dal antibiotic e lis vicendaîs che a àn puartât al sucès finâl.

**Peraulis clâf.** Antibiotic, fonc, peniciline, penicilinis semisintetichis, *Penicillium*.

**Introduzion.** Cualchi letôr di chestis rassegnis mi à fat notâ alc che o vevi dât par scontât, ven a stâi che nissun al fos stât interessât a la storie de peniciline parcè che ducj bielzà le cognossessin. O ài di scusâmi par chest e par tant o scugni tornâ indaûr e contâ alc ancje di chel che al è sucedût tal câs da la discuierte de peniciline, il prin antibiotic doprât inte medisine.

La discuierte de peniciline e segne l'inizi di une grove ete pe terapie e tal stes moment e à puartât al disvilup di tecnichis fermentativis gnovis e une vore specializadis. Lis ricercjis fatis su la peniciline a àn contribuît ancje a miorâ lis nestrîs cognossincis su la biologjie dai foncs e sul metabolism primari e secondari dai microorganismis.

## Alexander Fleming e il so Mont

«Sir Alexander Fleming, il scuvierzidôr de peniciline, al è nassût achì ai 6 di avost dal 1881».

Chestis peraulis a son scritis suntune semplice plache di granît intune massariè dal Ayrshire (Scozie). Ancjetant sempliçs a son stâts i prins agns

---

\* Dipartiment di Biologjie Aplicade a la Protezion des Plantis, Universitât dal Friûl, Udin, Italie.  
E-mail: romano.locci@uniud.it

de vite dal om ricuardât te lapide. Fi di Grace e di Hugh Fleming, un contadin scozês, Alexander al va a lis primis scuclis dongje cjase e daspò a Londre a cirî fortune.

Cuntune ereditât di un so barbe al pues lassâ il prin lavôr intune dite di traspuart navâl e notâsi al politecnic di Londre. Al lavore fuart e al rive adore a vinci un premi di studi di medisine inte universitât di Londre.

Daspò dal dottorât al passe tal ospedâl di S. Marie, là che al fasarà du-te la sô cariere professionâl. Al pâr che Fleming al vedi sielzût il puest, no dome par la nomee sientifiche dal institût, ma ancje par vê la pussibilitât di cjapâ part ae squadre di tîr al bersai dal ospedâl (Lehrer 1979).

Ai tims di Fleming l'ospedâl di S. Marie al à une buine innomine sientifiche in Europe, ma la sô organizazion e varès scaturît un sienziât dal di di vuê. Tant par scomençâ a nol à pussibilitât di disvilup, sclîçât come che al è, intune da lis plui puaris zonis de capitâl britaniche, jenfri la stazion feroviarie di Paddington e i magazens dal Grand Union Canal. La costruzion istesse e je tant folcjade che nancje il diretôr, Sir Almroth Wright, al à un studi dut par se. La scjarsetât di spazi e je compagnade di chê dai bêçs. Il diretôr al à di paiâ i zovins ricercjadôrs cun chel che al tire sù lui cun lis visitis ai malâts plui siôrs. La paie e je tant basse che ducj a scugnin vê un secont lavôr e cjapâ sù alc cun lis visitis privadis. Il diretôr al cîr di justificâ cheste obleazion, disint che e servìs par che i miedis a tegnin i pîts par tiere. Di chê altre bande il sisteme al infuarcìs la posizion dal diretôr, stant che paie e promoziions a dipendin di lui.

La situazion e scomence a metisi a bon cun lis vacinis cuintri des malatiis infetivis preparadis dal dipartiment. I miôr aventôrs a son lis scuclis privadis, là che i siôrs a mandin i fruts. Prime che e scomenci la scuclle, ducj i fruts a vegnin esaminâts, si cjapin champions de gole e a vegnin preparadis lis vacinis.

Un dai miôr miedis tal lavôr al è propit Fleming che al rive adore a fâ meracui cun chel pôc che al à sot man. Il so lavôr al ven preseât dal diretôr, il nestri al bandone la idee di diventâ un chirurc e Wright lu nomee responsabil de sezion di venereologjie. Tal 1910 al rive a Londre, a cjatâ il so amî Wright, il famôs Ehrlich e i quarte il Salvarsan. Cun chest Fleming al devente il plui innomenât venereolic di Londre, al scomence a fâ bêçs e a si compre une cjase tal Suffolk.

*La Prime Vuere Mondiâl.* Cuant che e scomence la prime vuere mondiâl, Fleming al va cul professôr Wright a Boulogne, in France, par studiâ lis complicazions infetivis des feridis di vuere (sepsi, cancrene e tetan). Al capîs che i vorès alc cuintri lis infezions, ma al à simpri tal cjâf il dogme dal so paron 'lis medisinis a son une delusion complete'.

A chest pont al va clarît cemût che a vignivin viodudis lis robis di chei tims. Naturalmentri a cincuante agns da lis discuiertis di Lister, nissun al meteve in dubi il fat che la disinfezion dai imprescj in chirurgjie e fos une condizion sostanzial par parâ indaûr lis infezions. Ancje il tratament des feridis frescjis al jere acetât. Chel che nol rive a convinci Fleming al èchel di doprâ i disinfetants di chêt volte (acit boric e carbolic, aghe ossigenade e v.i.) disore feridis bielzà infetadis dai patogjins. Lavorant in France, Fleming al dimostre come che in chescj câs i disinfetants a puedin fâ plui mâl che ben, stant che, prime dai bateris, a blochin i macrofagos da lis difesis naturâls. In altris peraulis tal so cjâf si fâs strade la idee che, in dispart dal Salvarsan, al sedi une vore dificil tirâ fûr sostancis buinis di fermâ i patogjins daspò che si son bielzà stabilîts intune feride.

Cuant che tal 1918-19 e rive la pandemie de spagnole, al cjape sù une vore di champions bacteriologjics pes sôs analisis. Al rive adore a capî che il virus al debolis i polmons e chescj a vegnin assaltâts di bateris dal gjenar dai *Streptococcus*, *Staphylococcus* e v.i. che a finissin par fâ murî i malâts.

*Il liozime.* Tornât in Inghiltera, tal ospedâl di S. Marie, Fleming al tache a studiâ i agjents bacteriolitics, ven a stâi, sostancis buinis di disfâ i bateris ricuardâts parsore.

Tal 1922 e rive la discuierte dal liozime, un prodot presint intune schirie di secrezions di nemâi (lagrimis, mucus e v.i.) e tal blanc dal ûf. Fleming al note che lis celulis di un bateri (clamât plui tart propit par chel *Micrococcus lysodeikticus*) a vegnin disfatis dai materiâi sore nomenâts. L'esam al mostre come che l'ingredient atîf al è il liozime. Chest al è bondant intes parts dal cuarp plui esponudis, come lis membranis dai voi e dal nâs e par Fleming al varès la funzion di prime difese cuintri l'assalt dai patogjins.

In ogni câs la discuierte e je ancje une mieze delusion. *M. lysodeikticus* nol cause dams al om e il liozime nol è tant atîf cuintri i patogjins

plui triscj. Une conferme, une volte di plui, par il seticisim di Fleming a rivuart des virtûts terapeutichis dai gnûfs prodots.

Il valôr di chestis ricercjîs par solit al ven sotvalutât. Par altri al va notât che, cence lis cognossincis e lis esperiencis fatis cul lizozyme, dificilmentri Fleming al varès capît la impuartance de sô discuierte a la fin de istât dal 1928.

*La personalitât di Fleming.* Alexander Fleming al è simpri stât une persone di pocjîs peraulis. Al jere famôs par il so intrinsic pidiment a comunicâ, no dome fevelant in privât ma ancje cuant che si tratave di fâ un rapuart sientific. Ai 13 di fevrâr dal 1929, te cunvigne dal *Medical Research Council*, cuant che al cjacare dai prins risultâts de sô ricercjie su la peniciline, la presentazion no je par nuie brillante e cuasi nissun al somee capî il rilêf de discuierte. Nancje la publicazion tal mêis di mai dai risultâts tal *British Journal of Experimental Pathology* e fâs efiet.

Ancje i siei amîs no puedin fâ di mancûl di notâ chest handicap. Il prof. Ernst Chain, il chimic responsabil de purificazion de peniciline, che pôcs agns plui tart al dispartirà cun lui il premi Nobel, daspò dal prin incuintri cun Fleming al note “chest om al à une incapacitât cuasi patologjiche tal comunicâ”.

La atore Marlene Dietrich e veve passât l’ultin an de seconde vuere mondiâl cjantant par lis trupis aleadis. Tai ospedâi e veve vût mût di preseâ i risultâts de peniciline e par jê Fleming al jere diventât un eroi. Finide la vuere, a Londre e fâs savê al scritôr di cjançons Mischa Spoliansky che e varès vût tant gust di cognossilu. Nuie di plui facil, i rispuint lui e al cumbine daurman un ‘party’ cu la cene.

Marlene e prepare di persone il mangjâ, e rive fintremai a telefonâ a New York al so amî, il scritôr Erich Maria Remarque (autôr dal libri *Nuie di gnûf sul front occidentâl*) par fâsi conseâ sui vins. A lis vot Fleming al rive puntuâl a cjase dai Spoliansky, ma la conversazion e je dificil. Stant che e capîs subit che lui al è timit, par no metilu a discomut, Marlene e schive di cjacarâ de peniciline. Fleming al mangje e al bêf e, come simpri, cence fâ masse compliments. Cuant che si spostin tal tinel la atmosfere e somee un pôc plui asiade. Si cjacare des cjançons dal paron di cja-se che al si met al piano e Fleming al mostre ancje di cognossi cualchi strofe. Marlene e pense che la serade no sedi dal dut un faliment. Però

no je sigure fintremai che Fleming al met la man te sachete de sô gjache e cun grant sfuarç al barbote: “Cheste e je la uniche robe che o ai pensât di dâus, e je la prime culture de peniciline”. Al mole intes mans di Marlene une piçule ampole di veri e al scjampe vie.

*La discuvierte de peniciline.* Tal 1928 Fleming al ven nomenât professôr di bacteriologie, simpri tal ospedâl di S. Marie di Paddington. Nissun, nancje lui, al sa cun precision cuant che al à fat lis primis osservazions su la ativitât de peniciline. Al à di jessi stât un lunis a la fin di avost o ai prins di setembar dal 1928. In ogni câs, il 10 di mai dal an dopo, Fleming al mande une note sientifiche al *British Journal of Experimental Pathology* cul titul “Ativitât antibateriche di culturis di *Penicillium* cun speciâl riuart al lôr implei pal isolament di *B. influenzae*”. In altris peraulis, la uniche aplicazion che i ven tal cjâf e je chê di doprâlis par isolâ cualchi bateri in laboratori. Ma viodin un moment ce che al è sucedût pardabon.

Come che o vin dît, il professôr al à un obietîf di ricercje une vore dret, al è impegnât a cirî prodots bacteriolitics. Par chest al arleve bateris diferents (e fra chescj ancje culturis di *Staphylococcus*) in provins e piastris. Cuant che al partîs pes vacancis, il materiâl al reste sul banc dal laboratori. Lis piastris cu lis culturis dai bateris a jerin stadis viertis plui di une volte par jessi studiadis e naturalmentri cualchidune si jere contaminate. Il timp al è fresc e al jude la spore di une mufe, rivade cuissà di dulà, a cressi e a formâ une grosse colonie intune des piastris (Mann 1992).

Tornât des ferîs Fleming al scommence a meti in ordin lis sôs culturis. Al tache a rangjâ chês vecjis intun contignidôr cuntun disinfetant (par precision si trate di lysol) prime di lavâlis e sterilizâlis, ma stant che al è un ricercjadôr scrupulôs al cjale ben prime di butâlis vie. Intune piastre al lampe une colonie di mufe che e à

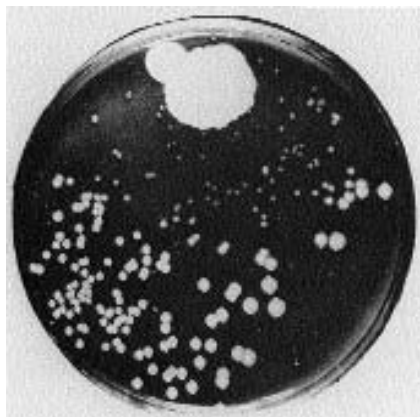


Figure 1. La innomenade piastre dal 1928, dulà che Fleming al veve arlevât i siei stafilococs prime di lâ in ferîs. Bandonade sul bancâl dal laboratori e je stade colonizade di un *Penicillium*. Ator de colonie dal fonc (*adalt*) si viodin lis coloniis lissadis dal bateri.

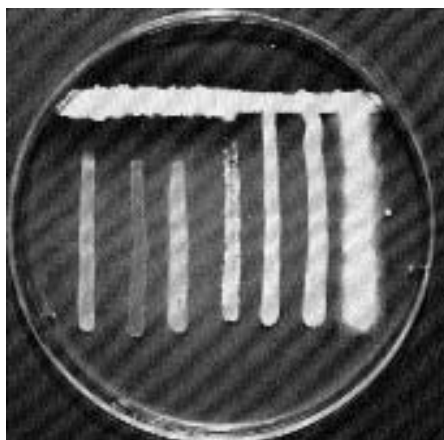


Figure 2. Un dai metodis doprâts par testâ la ativitât antibiotiche. La culture ative e ven inoculade intune rie orizontâl (*adalt*) e chês dai patogjins in riis verticâls a 90 grâts, tacadis a la prime. L'antibiotic al bloche la incressite dai patogjins dongje dal produtôr. Inte figure dome i prins cuatri a son inibîts.

La divignince de mufe contaminante no je clare. Par Fleming e podarès jessi rivade dal barcon dal so laboratori che al da su Praed Street a Paddington. Di chê altre bande, tal instès fabricât dal ospedâl, al lavore sui fons un coleghe irlandês, il dotôr C.J. La Touche.

Fleming al manten la mufe in culture e al tache a studiâl par cjatâ lis condizions plui adatis pal arlevament e la produzion dal principi atîf cuintri i siei bateris (Figure 2). Il coleghe micolic al identifice il fonc come une specie dal gjenar *Penicillium*, *P. rubrum*. Cualchi an plui tart il non al ven gambiât dal micolic american Charles Thom in *Penicillium notatum* (Figure 3).

Tal jenfri la mufe e ven arlevade in culture licuide e, une volte tirât vie par filtrazion il miceli cressût, la ativitât dal filtrât de culture e ven provade cuintri une schirie di bateris. La prove e mostre prin di dut che l'antibiotic al passe tal filtrât, ma anje che chest al funzione, no dome cuintri i stafilococs ma anje cuintri une schirie di altris bateris cognossûts come Gram positîfs (streptococs, pneumococs, gonococs e cuintri il bacteri de difterite). In altris peraulis al presente une ativitât une vore plui grande di chê dal liozime. Par vie de sô divignince di une mufe dal gjenar *Penicillium*, l'antibiotic al ven nomenât peniciline.

blocât la cressite dai stafilococs. Invezit di butâle vie, le fotografe e al scomence a propagâle (Figure 1). Tal so rapuart intal *British Journal of Experimental Pathology* al marche che "ator di une colonie di mufe contaminante, lis coloniis di stafilococs a jerin trasparentis e sogjetis a fenomenis di lisi", in altris peraulis a vignivin blocadis e fatis fûr.

Si pense che la fortune e vedi zuiât une part fundamentâl inte discuierte dal antibiotic, ma par dî il vêr alc di simil al capite in dutis lis impresis científichis. Alexander Fleming, impegnât di agns a cirî prodots bateriolitics al à il voli par capî dibot la impuartance de sô osservazion.

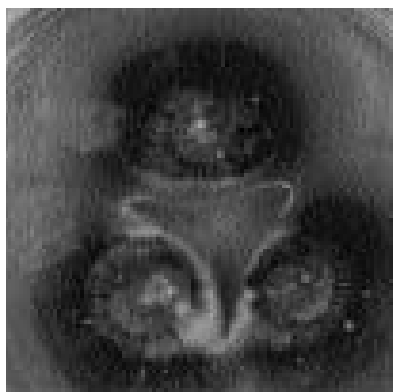
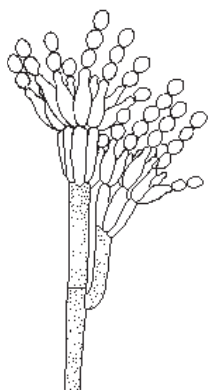


Figure 3. La morfologjie dai foncs dal gjenar *Penicillium* e je tipiche, stant che lis cjadenis des sporis a son rangjadis come i pei di un pinel (di chi il non latin: piçul pinel). A man çampe un disen de strutture e a dret coloniis di *Penicillium chrysogenum*.

Par altri a rivin ancje i prins disingjans. Cuant che si prove a concentrâ il prodot, al è subit clâr che nol resist al calôr (al è termolabil), di chê altre bande al è solubil tal alcul e di consequence no si pues tratâ di une proteine. Par di plui la peniciline e à une vite biologjiche limitade e no funzione intun ambient acidic. Il potenziâl terapeutico al somee disaistrôs.

Fleming al scomence a pierdi interès pe sô discuierte. A dispriet dal so pessimisim, il lavôr tal laboratori al ven puartât indenand di doi assistents, Frederick Ridley e Stuart Craddock, che a arlevin la mufe in cuantitât tâl di podê valutâ la ativitât a nivel biologjic. Une prime maravee e je che il filtrât nol è tant tossic. Inietât tai cunins nol presente sintoms particolârs.

Fleming al prove il prodot sul so assistent Craddock che al à une infezion nasâl e suntun pazient cuntune seticemie di amputazion. Craddock nol ricêf nissun benefici, chel altri pazient al mûr. Ma cualchi sucès al salte fûr, un dai tecnics dal laboratori (K.B. Rogers) che al à di partecipâ a une gare di tîr al bersai, al ven colpît di une conjuntivite intun voli. No savìn nuie dal risultât de gare, ma cualchi gotute di estrat di peniciline e funzione, al mancual pal voli. Fleming al è une vore braurôs di chest risultât par vie che Rogers al fâs part de scudare sportive di tîr a bersai dal ospedâl.

*Provis di purificazion de peniciline.* Cumò si trate di isolâ il principi atîf dal filtrât. No esistin chimics tal ospedâl di S. Marie. Il diretôr, Almroth Wright, al pense che no “vedin avonde umanisim par jessi considerâts tant che coleghis”. Fleming al afide il lavôr a Craddock e a Ridley. Che-



st ultin al à fat un cors di biochimiche ae universitàt di Birmingham, ma nissun dai doi al à la capacitât par frontâ il probleme.

Di chê altre bande il compit al è formidabil. Tirâ fûr alc di un filtrât, che di lui no si sa nuie e che al piert la sô ativitât dopo di une setemane o a pene scjaldât, no je une imprese di pôc. Al di di vuê une operazion dal gjenar e fâs ridi, ma o vin di tignî iniment che lis technichis di separazion di trê cuarts di secul indaûr a jerin un ninin plui primitivis.

A dispiet di dut i doi zovins a rivin cuasi al sucès finâl. Il prodot al è termolabil (ven a stâi che al piert la ativitât ancje a 37°) e par tant nol è pussibil doprâ lis technichis classichis di distilazion. Pe instesse reson, par tirâ vie i solvents si scugne lavorâ sot vueit. Al S. Marie no son pompis e, par fâ il vueit, un al à di tacâsi al spinel de aghe, ma la pression de aghe e je basse, e cussì indenant.

Però alc al salte fûr. Ai 20 di març dal 1929 i doi ricercjadôrs a preparin un estrat che al funzione a maravee. Vincj dîs dopo a àn in man une soluzion in alcul, ative ancje a diluizions dal 1:30.000. Par altri l'interès pe peniciline al cale, il stes Fleming al è come al solit pessimist. Te vier-te dal 1929 al finìs dut. Craddock, ancje cu la raccomandazion dal professôr, al cjate un bon lavôr tai *Wellcome Laboratories* di Londre. Ancje Ridley al lasse l'ospedâl par diventâ un preseât oftalmologicjic.

Aromai la peniciline no je nuie altri che une curiositât. Doi agns plui tart al monte in sene il preseât Harold Raistrick de Scuele di Igjen e Medisine Tropicâl di Londre. Di timp il professôr al è interessât ai prodots des mufis, al è il diretôr dal dipartiment di biochimiche, al à assistents valents, al à let i lavôrs su la peniciline e al vûl provâ a studiâ il principi atîf. Fleming a nol à problemis a passâ la culture di *Penicillium* al grup di Raistrick. Nol dîs nuie su ce che a àn fat Craddock e Ridley, par altri nissun i al à mai domandât.

Raistrick al tache dal inizi. Prin di dut al clarìs che l'organism responsabil de produzion de peniciline nol è chel che ducj a pensin. Il so coleghe american, Charles Thom, al decrete che si trate di *Penicillium notatum* e no di *P. rubrum*. Il secont pont plui impuartant al è che Raistrick al rive adore a arlevâ la mufe suntun teren tant plui sempliç di chel doprât di Fleming.

Come chimic Raistrick si lasse cjapâ la man di un prodot secondari che al cjate tal teren di culture. Si trate de crisogenine e ducj i sfuarçs a



van spindûts par clarî la nature chimiche di cheste sostanze, par altri di nissune impuartance terapeutiche. Dopo un pôc il grup al scomence a stufâsi, il prin assistent Lovell al cjate un bon lavôr tal Real College di Veterinarie di Londre e come se nol bastàs, a rivin ancje lis disgraciis, H.V. Charles, chel altri assistent, al va a finî sot di un autobus.

*Il Prontosil e i sulfamidics.* Tal stes timp, a dispiet di chel che a pensin Wright e Fleming, la ricercje di un prodot chimic atîf cuintri lis malatiis e va indenant. A son i chimics de grandonone *I.G. Farben Industrie* todescje a sfondâ. Si trate de instesse dite che pôcs agns dopo e fasarà il gas Zyklon B di trement ricuart. I chimics de Farben a son daûr a cirî colorants par stofis plui resistentis a la lûs e al salte fûr il Prontosil. Gerhard Domagk, diretôr de Bayer, une sussidiarie de Farben, al comande un grup di ricercjadôrs cul compit di testâ in mût sistematic ducj i gnûfs prodots cuintri i agjents di infezion. La sô tecniche e je une vore moderne. Si è inacuart che cualchi prodot, inatîf *in vitro*, al funzione cuintri infezioni dai nemâi di laboratori e la idee e paie. Il Prontosil al salve la vite di une surîs infetade cun streptococs emolitics letâi. Al funzione ancje tal om e ancje cun sô fie. La piçule Hildegarde Domagk si jere feride un dêt cuntune gusiele e il Prontosil le salve di une seticemie. Il prodot al funzione a maravee, ma la prime comunicazion uficiâl e rive dome trê agns dopo sul *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. La Bayer e vûl jessi sigure di vê un brevet a prove di bombe sul Prontosil. Denant a dut chest Fleming nol reste indiferent e biel planc, ancje se un pôc in ritart, al scomence a convignî cu lis pussibilitâts de chemioterapia.

Di un pont di viste comerciâl la manovre de Bayer no je stupide, ancje se pôc preseade umanitariementri. E di fat dome nûf mêis dopo doi ricercjadôrs francês maridâts, Jacum e Taresie Tefouel, a declarin che tal cuarp il Prontosil al ven sdrumât in doi prodots e che un di chescj e je la sulfonamide. La conferme e rive un an plui tart, cuant che il dotôr Albert Fuller al scuvierç la sulfonamide te urine di un malât tratât cul Prontosil. Al salte fûr che il prodot al è stât discuiert bielzà tal 1908 e publicât inte tesi di lauree dal chimic vienês Pauli Gelmo. Risultât: la Farben no pues fâ il brevet.

Tal 1939 Gerhard Domagk al ven onorât cul premi Nobel pe medisine ma, come a Richard Kuhn tal 1938 e a Adolf Butenandt tal instès an

pe chimiche, i ven improibît dal guvier di acetâ il premi. Par di plui la notizie no ven nancje publicade intai gjornâi todescs (Bruskier 2003). Dome vot agns dopo, ai 10 di dicembar dal 1947, al ricevarà des mans di Gustâf V il premi, in realtât dome une medaie di aur. Ma ancje cheste e je une sodisfazion.

### **La Scuele di Oxford**

*Al monte in sene Howard Florey.* Howard Florey al nas a Adelaide, tal sud de Australie ai 24 di setembar dal 1898. Il pari, Josef, al è un piçul imprenditôr tal setôr des scarpis, ma al à avonde bêçs par mandâ il fi tes miôr scuelis de citât. Par colpe di un resonâr dionest, la dite e va in faliment e Josef al mûr a Melbourne, là che al è lâ par viodi di comedâ lis sôs facendis. Cun borsis di studi Howard al rive a lâ indenant. Al cjape une medaie in chimiche, al frecuente cun profit la scuele di medisine de universitât di Adelaide e al vinç un premi par studiâ par doi agns tal preseât *Magdalen College* di Oxford in Ingletiere. Al continue i studis a Cambridge e daspò tai Stâts Unîts. Tal 1931 al torne in Ingletiere come patologjist a Sheffield e, cualchi an plui tart, al vinç la catedre di patologjie de *Sir William Dunn School of Pathology* a Oxford, une des positions de medisine plui innomenadis dal Ream Unît.

Cuant che al torne a Oxford Florey al à lis ideis ben claris, al vûl meti in pîts un dipartiment di patologjie gnûf, metint adun bateriologjie, chimiche e biochimiche cuntune mentalitât che al di di vuê e podarès jessi clamade multidisiplinâr. Tal so grup al à la fortune di cjatâ un biochimic une vore valent. Ernst Boris Chain al è un ebreu todesc, scjampât di Berlin a la rivade di Hitler. Par un pêl Chain a nol devente un pianist professionâl, ma ancje come biochimic al è un talent. Cuntune cjavelade fisse e nere e un biel pâr di moschetis al somee une fotocopia di Einstein. A Oxford, sot di Florey, al complete il lavôr sui velens dai madracs, scomençât a Cambridge cul innomenât Hopkins. Florey lu met prime a fâ ricercje sul liozime, probleme che al fronte brilamentri, e dopo a tachin a lavorâ insieme su la peniciline.

Il lavôr sul antagonisim microbic al va indenant ben, ma un altri antagonisim al nas, chel jenfri Florey e Chain. Lis dôs personalitâts a son masse fuartis, lis relazioni fra l'australian e il todesc a passin da la cordialitât a la barufe. Cuant che agns plui tart Chain al va a meti in pîts un

dipartiment di biochimiche tal Institut Superiôr di Sanitât a Rome al conte che cun Florey a no si cjaravin, si scrivevin.

A dispiet di dut, la colaborazion e funzione, il probleme a son i bêçs e in Ingletere a'ndi son pôcs. Par fortune che, viers la fin dal 1939, Florey al rive a fâsi finanziâ da la *Rockefeller Foundation* di New York. Chain al tache a studiâ la produzion de peniciline cu la culture di *Penicillium notatum* di Fleming. Lui nol è un bateriolic e al è ben content di molâ il lavôr a Norman Heatley par stâ daûr a la purificazion e al isolament dal antibiotic.

*Norman Heatley e lis sôs padielis.* Par mieç secul Norman Heatley al à vivût sot de ombrene di Fleming, Florey e Chain, ma dulà che lôr cul premi Nobel a son rivâts a diventâ cognossûts e famôs, Norman un pôc a la volte al è stât dismenteât. Dome tal 1990, a 80 agns, i ven dât il Doctorât Onorari di Medisine de universitât di Oxford. Nô o sin usâts a lis laureis *honoris causa* des nestrîs universitâts, però si scugne ricuardâ che, in 800 agns di storie, la facultât di medisine de universitât di Oxford chest onôr no lu veve mai dât a nissun e par di plui mai a un che nol fos un miedi (Moberg 1991).

Il prin contribût di Heatley al è chel di tirâ fûr une metodiche par misurâ la ativitât de peniciline. E somee une stupidade, ma al è difìcil valutâ la potenzialitât di une culture, la influence de temperadure e dal pH su la cressite, in altris peraulis lis condizions otimâls di arlevament di un fonc o il moment plui adat intune fermentazion par estrai l'antibiotic, e v.i., cence vê une unitât di misure. Dut chest tignint cont che di chei tims la struture chimiche de peniciline no jere ancjemò cognossude.

Heatley al invente une unitât arbitrarie che e à sucès e che e cjape il non di unitât Oxford. Par fâ chest al dopre une piastre inoculade cul bateri di testâ. Piçui cilindris di veri a vegnin

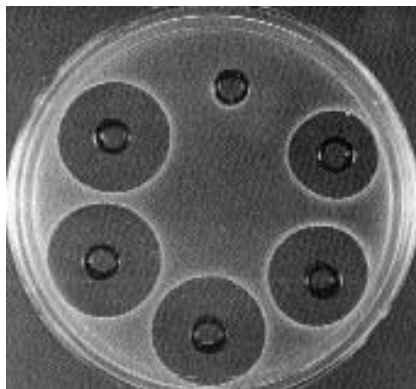


Figure 4. Il metodi di Heatley par fissâ lis unitâts Oxford. Il bateri nol cres ator dai piçui cilindris di veri cul antibiotic e la aree di inibizion e je proporzionâl a la concentrazion dal prodot.

implantâts tal teren (substrât) di culture e jemplâts cun concentracions diferentis di peniciline. Il diametri des zonis ator dai cilindris cence cressite bateriche al è proporzionâl a la concentracion dal antibiotic. La unitât Oxford de peniciline e ven definide come la ativitât buine avonde par blocâ la cressite di *Staphylococcus aureus* a une distance di 24 mm. Dome dopo vê sclarît la formule di strutture de peniciline al è pussibil stabilî che un miligram di peniciline al vâl alc come 1665 unitâts Oxford (Figure 4).

Il secont probleme al è chel de instabilitât de peniciline. Ancje in chest câs e salte fûr la genialitât di Heatley. Cuntune estrazion licuit-licuit a ledrôs al rive a fâ concentrâts di peniciline bogns avonde par lis provis clinichis. I risultâts su lis surîs a son sflandorôs. Ai 25 di mai dal 1940 vot surîs a vegnin inietadis cuntun streptococ virulent e, une ore dopo, cuatri di lôr a vegnin tratadis cul estrat di Heatley. Come che al conte Heatley, che al stâ sù dute la gnot a fâ la vegle, “a lis 3 e 45 di gnot lis cuatri surîs no tratadis a son dutis muartis, i *controls* a son sans e plens di vite”. Heatley al torne a cjase par durmî cualchi ore, ma al ven fermât di un da la Teritoriâl che nol capîs ce che al stâ fasint un *gentleman* in biciclete, a chê ore de gnot e in timp di vuere, par lis stradis di Oxford.

Stant il risultât, Florey al vûl sperimentâ sul om. Hearley al à cualchi dificultât di produzion. Un om al è 3.000 voltis plui grant di une surîs e par tratâ pôcs malâts al à di produci alc come 5 etolitris di filtrât e purificâlu. O sin in timp di vuere e al mancje dut. Prime di dut a coventin i contignidôrs adats par arlevâ il fonc. Chest al è aerobic (ven a stâi che al à bisugne di ossigjen) e di consequence al à di jessi arlevât tal aiar. Heatley al prove dut ce che al è disponibil, butiliis di lat, di bibitis, scjatulis di biscots, e v.i. I miôr imprescj par altri a son i urinâi a padiele dai ospedâi. Quant che te aministrazion al rive l’ordin par 500 di chescj imprescj, il responsabil al è sigûr che cualchidun i stedi fasint un mateç pes fiestis e si refude di cuintrifirmâ l’ordin dal diretôr. Il dì di Nadâl dal 1940, Heatley al rive tal laboratori cun 174 dai prins 500 imprescj, cjarîats su la sô Morris e al fâs la prime inoculazion.

A la fin ancje Heatley al à vût il ricognossiment meritât. Te universitât di Oxford no si fasin batudis. Par altri a la fin de fieste, quant che il retôr dal Lincoln College si jeve sù par trussâ la tace, il brindis al è “a Norman Heatley e a lis sôs padielis!”. Heatley al mûr ai 5 di zenâr dal 2004 a 93 agns (Lax 2004).

*La visite di Fleming.* Trê mêis pluî tart dal famôs esperiment su lis suriis, i risultâts a vegnin publicâts inte riviste sientifiche *Lancet*. La domenie dopo de publicazion dal lavôr Alexander Fleming al telefone a Florey, domandant di podê vignî a visitâ i laboratoris di Oxford. “Fleming?” al dîs Chain maraveât, cuant che al sint la gnove, “o crodevi che al fos muart di agns”. Fleming al rive la dì dopo: “O ai sintût che o vês fat alc cu la mê peniciline! O sarès une vore curiôs di fâ un zirut”. Daûr de conte di Florey, cheste e sarès stade la frase pluî lungje che al dîs in dut il dì. I fasin viodi il laboratoris e i spiegjin il procès di estrazion e di purificacion de peniciline. “Al cjale tant, ma al cjacare pôc” al comente Chain. A la fin de visite Fleming al torne a Londre e no si fararà pluî viodi.

Ai 17 di zenâr e ven tratade une sioie, Elva Akers di Oxford, che e stâ murint par un tumôr. Naturalmentri la peniciline no funziona, ce che al preoçupe a son i sintoms secundaris di incomut, causâts dal fat che il prodot nol è purificât avonde. Chain si met in vore cul so assistent Abraham. A doprin une colone cromatografiche e la peniciline provade suntun cunin no da efjets colaterâi. Cumò par altri al salte fûr il probleme de quantitât di peniciline.

Il secont malât al è Albert Alexander, un poliziot di 43 agns che si à gratade la muse suntune spine. La piçule feride si à infetade cul *Staphylococcus aureus* e doi mêis dopo l'om al è in pericul di vite. Al à bielzà pierdût un voli, al è plen di assès te muse e intun braç, cundiplui a saltin fûr complicazions polmonâr e il tratament cu la sulfanimide nol da risultâts. Ai 12 di fevrâr dal 1941, il dotôr Fletcher, che tal grup a si interesse des aplicazions de peniciline ai cristians, i iniete 400 mgr di peniciline e lu met sot dispense continue intravenose. A la cuarte zornade lis feridis si stan suiant e la fiere e je sparide. Dut ben ancje la dì dopo, ma la peniciline e je finide. Fletcher al mande tal laboratoris ancje la urine dal malât par tirâ fûr l'antibiotic, ma no'nd è avonde e un mêis dopo dal inizi dal tratament il poliziot al mûr di seticemie. Une plache tal ospedâl, e ricuarde il prin tratament systemic cu la peniciline. Un altri malât al è pluî fortunât. Al à disvilupât une seticemie, dopo une operazion al ombul. In cinc dîs, e dopo jessi stât tratât cun 3,4 grans di peniciline al vuaris.

*La peniciline industriâl e il Nobel.* La tragjiche fin dal poliziot Alexander, ma ancje i risultâts otignûts daspò, a mostrin che l'antibiotic al funziona. I

ricercjadôrs a concludin cussì l'articul su *Lancet*: “O pensìn di vê tirât dongje avonde provis par dimostrâ che la peniciline e je un gnûf e zovevul agent chemioterapeutic, cun carateristichis mai segnaladis prime in altris prodots antibaterics”. Cun chestis peraulis scletis i autôrs a vierzin la ete dai antibiotics.

La peniciline e devente populâr, i gjornâi a butin fûr storiis su ‘la cure jentrade pal barcon’ e a nassin lis primis leiendis sul antibiotic. Pôcs agns plui tart Graham Green al scriverà il *Tierç Om*, une storie sul cuintribant di peniciline, ambientade te Viene dal daspò vuere, par un innoenât film cun il stes titul, diret di Carol Reed, cun Orson Wells, Joseph Cotten, Alida Valli e Trevor Howard.

Florey e Heatley a van in Americhe a cirî finanziaments e par provâ a convinci i SUA a cooperâ inte produzion dal antibiotic. Impuartante e je la colaborazion cul *Bureau of Agricultural Chemistry* di Peorie tal Illinois, là che a vegnin aplicadis lis tecnicis de fermentazion industriâl.

Di chê altre bande la industrie farmaceutiche inglese e je lente a capî il potenziâl de peniciline e a movisi, stant che e je impegnade une vore cui problemis de vuere. Un pôc a la volte la ruede e scomence a zirâ. In Ingletiere al nas il comitât de peniciline (*Penicillin Committee*) e a vegnin tiradis dongje lis grandis ditis farmaceutichis come ICI, Glaxo e Burroughs Wellcome. Di chê altre bande dal Atlantic si metin in moto gjigants come Merck, Pfizer, Squibb e Upjohn. Cu la jentrade in vuere dai SUA il sucès de peniciline al è sigurât.

A rivuart de produzion dal antibiotic, i americans a son une vore plui pragmatics e a van direts al struc (Ramsbottom 1960). Par lôr lis cuestions di disberdeâ a son praticis e tiere tiere e a si domandin: a) *Penicillium notatum* ise la uniche specie dal gjenar buine di produsi l'antibiotic? b) isal pussibil innessi la produtivitât dal fonc? c) il substrât di culture doprât dai inglês isal il miôr pussibil? d) la tecniche di arlevament doprade tes fermentazions industriâls puedie jessi aplicade ancje inte produzion di peniciline?

Lis soluzions a son imediadis. Di un melon, comprât al marcjât di Peorie, e ven isolate une culture di *Penicillium chrysogenum*, une vore plui produtive. La culture originâl di Fleming e prodûs 2 u/ml (ven a stâi, dôs unitâts Oxford par mililitri). Cul isolât dal melon di Peorie (200u/ml), dopo un tratament cui rais X e ultraviolets, si rive a plui di

1000 u/ml. La zonte di *corn steep liquor* (il licuit concentrât di ce che al reste dopo de estrazion dal amit de blave) al teren di arlevament dal fons al fâs innessi di dîs voltis la produzion. A vegnin bandonadis lis padielis di Hartley. Tai fermentadôrs gjigants, e in culture licuide, la produzion di peniciline e va indenant a nivel industriâl.

Par dut il timp de vuere Florey al è impegnât cu lis provis clinichis, la peniciline cumò no mancje e lui al discuvierç che l'antibiotic al funzione a maravee ancje cuintri de gonoree. Chest nol è pôc, stant che fra lis trupis intal Nord Afriche la malatie segrete (il scolament) al fâs plui vitimis che no lis feridis di vuere.

Come simpri il sucès al puarte ancje cuestions e polemichis, massime fra Fleming e Florey. Il prin si sint l'unic inventôr de peniciline, al à il favôr complet de stampe inglese che lu svante tant che un eroi nazionâl e naturalmentri la int no viôt di bon voli un sucès dai 'forescj'. Par altri cuasi dut a si comede cuant che tal 1945 a Fleming, a Florey e a Chain ur ven assegnât il premi Nobel pe Medisine e Fisiologjie.

*Lis penicilinis semisintetichis.* Finide la vuere lis ricercjis no si fermin. A restin ancjemò problemis di risolti, par esempi la stabilitât dal antibiotic, il fat che nol pues jessi cjolt par bocje e che plui di cualchi malât al sedi allergjic.

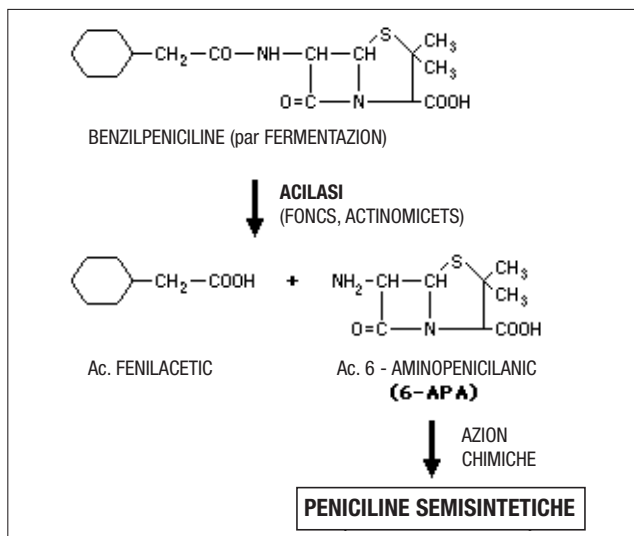
Si trate di modificâ un ninin la struture de formule chimiche de peniciline, in altris peraulis di gambiâ la cjadene laterâl de molecole classiche (la peniciline G). Tai SUA la Eli Lilly, zontant dai precursôrs adats tal substrât de fermentazion, e rive a otignî la peniciline V, plui stabile in ambient acit e che e pues jessi cjolte par bocje.

Une altre strade e je chê di partî dal nusel de molecole, dal acit 6-aminopenicilanic (6-APA) e introdusi i grups interessâts par sintesi chimiche. La soluzion plui logjiche e drete e sarès chê di estrai la peniciline dopo la fermentazion e rompi par vie chimiche la molecole, lassant intat il 6-APA. Inte pratiche la idrolisi chimiche e je une vore complicade. A si scugne doprâ reagjents pericolôs, come il  $\text{PCl}_5$  (pentaclorûr di fosfar), fintremai carcinogjînic (come la dimetilaniline) e lavorâ a temperaduris di  $-40^\circ\text{C}$ .

La reazion e ven fate invezit facilmentri doprant acilasis di altris fons o di actinomicets. A chest pont al jentre in azion il chimic, par zontâ i diviers grups al 6-APA. La secunce des operazions e je par tant: produ-



Figure 5. Scheme de produzion des penicilinis semisintetichis. Da la molecule originâl de peniciline al ven distacât l'acit fenilacetico, doprant enzimis di foncs e actinomicets. Cuntune reazion chimiche a vegnin zontadis al 6-APA gnovis cjadenis.



zion de peniciline tal fermentadôr, idrolisi microbiologjiche e, par finî, introduzion des gnovis cjadenis laterâls par vie chimiche (Figures 5 e 6).

Il procès al à come risultât la produzion di une schirie di gnovis penicilinis, clamadis par chest semisintetichis, che no presentin i incomut ricuardâts prin e che a àncje une ativitât antibateriche plui amplie (Casida 1968, Prescott et al. 1993).

*La resistence dai bateris a la peniciline.* Validitât, bondance e pussibilitât di ministrâlu plui facilmentri, a àncje vêt come consequence une incesitate grandonone dal implei e fintremai àncje un abûs dal antibiotic.

A scomençâ dai agns '60, a àncje tacât a saltâ fûr culturis resistentis a la peniciline. Ce jerial sucedût? O vin di pensâ che un bateri a si doplee, plui o mancûl, ogni vîncj minûts e, stant il grant numar, la probabilitât che si selezionin formis mudadis e resistentis e je plui fuarte che in altris organisims. Lis penicilinis a displesin la lôr ativitât cuintri i bateris Gram+ parcè che a interferissin inte formazion di gnove parêt de cellule bateriche, cuant che cheste a si divît. I bateris resistentis a formin enzimis speciâi, lis  $\beta$ -lactamasis che, diferentementri des acilasis viodudis prime, a rompin l'anel centrâl de molecule de peniciline. Une volte capît il mecanisim de resistence bateriche, al devente pussibil cjatâ i mûts par contrastâle.

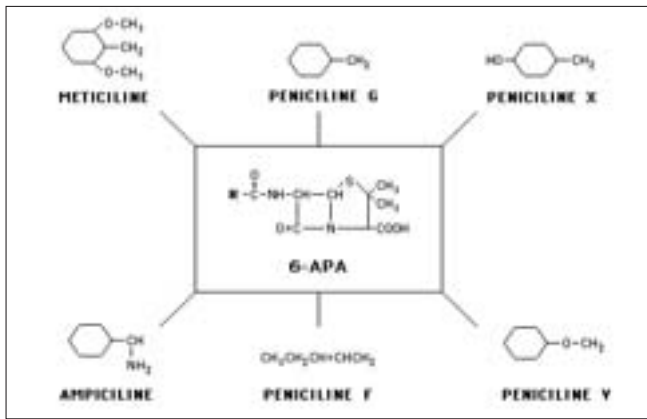


Figure 6. Penicilinis diferentis, ognidune cul so grup chimic specific zontât inte posizion R dal 6-APA.

La prime strategjie e je chê di doprâ, insieme cul antibiotic, ancje inibidôrs des  $\beta$ -lactamasis. Chescj prodots, come par esempi l'acit clavulanic, no son par nuie antibaterics. La lôr funzion e je dome chê di blocâ i enzimis.

Une altre pussibilitât, in cheste direzion, e je chê di cjatâ prodots che no vegnin atacâts des  $\beta$ -lactamasis, come lis cefalosporinis. Tal 1945 il professôr Brotzu (1885-1976), diretôr dal Institut di Igjen di Cagliari, al reste maraveât dal fat che la aghe dal mâr de sô citât e sedî cussî pôc contaminade dai bateris patogjins, cun dutis lis lavuachis che a rivin tal golf e cence nissun tratament. Intes zonis ator dai scarics, al isole un fonc, *Cephalosporium acremonium*, che al mostre une ativitât cuintri i patogjins.

O sin tal 1945. Il professôr Brotzu al à let alc sui esperiments di Fleming, ma nol pues fâ plui di tant. La sostanze dal fonc, seont lui, e funzione ancje cuintri il bateri dal tif. Al cîr di vê un supuart, ma nissun i bade. Imagjinâsi se i politics a àn timp di pierdi daûr dai mateçs di un igjenist sart. Brotzu al publiche i risultâts des sôs ricercjis intune riviste locâl (*Relazioni dal Institut di Igjen de Universitât di Cagliari*) e al mande une copie de sôs note a un coleghe in Inghiltera. Il *Medical Research Council* al informe Florey, che a si met in contat cun Brotzu, e doi siei assistents a scomencin a studiâ il fonc.

I prins risultâts a son une mieze delusion. Lis cefalosporinis N e P no àn nuie di speciâl a rivuart de peniciline. La ricercje e je ferme, fintremai che tal 1953 e ven isolate la cefalosporine C, ative no dome cuintri i Gram positîfs e negatîfs, ma ancje cuintri i stafilococs resistentis a la pe-

niciline. Il brevet al va a la *National Research Corporation*, ma tal 1971, cinc agns prime di murî, il professôr Brotzu al ven onorât cuntune laurea *honoris causa* in biologjie da la universitât di Oxford.

Il professôr Brotzu al à vût cualchi sucès ancje in patrie, ancjeben che no tes sciencis. President de facultât di Medisine, al devente retôr de universitât e fintremai sindic di Cagliari. Dome di pôc a si è scomençât a preseâ la sô ativitât sientifiche.

**Conclusions: la fin des penicilinis?** Ai 12 di mai dal an passât, intun gjornâl nazionâl (Remuzzi 2005) e ven fûr une notizie impuartante: “La Peniciline e va in pension”.

Cuntune letare “Peniciline G sodiche, suspension de produzion”, inviade ai ospedâi talians, la uniche dite che e prodûs penicilinis in Italie, e fâs savê che e ferme la comercializazion dal medisinal nomenât.

Nancje une peraule di plui, fale il consei di spandi la informazion a ducj chei interessâts.

Si trate di alc une vore seri, leât a la politiche e ai interès des ditis farmaceutichis. La peniciline e je impuartante in dì di vuê ancje cuintri la sifilide, la endocardite bateriche e altris malatiis plui raris (fasite necrotiche, malatie di Lemierre e v.i.). Il probleme al è tremant considerant la situazion sanitarie dal nestri mont globalizât. Ma su chest o tornarìn cuntune note sul implei dai antibiotics che o vin a disposizion in dì di vuê.

## Bibliografie

- Bruskier A. (2003). Gerhard Johannes Paul Domagk. Nobelpreisträger Medizin 1939. *Chemotherapie Journal*, 12 (4): 97-105.
- Casida L.E. (1969). *Industrial Microbiology*. New York: J. Wiley & Sons.
- Lax E. (2004). *The Mould in Dr. Florey's Coat: The Remarkable Story of the Penicillin Miracle*. Brown: Lewis.
- Lehrer S. (1979). *Explorers of the Body*. New York: Doubleday.
- Mann J. (1992). *Murder, Magic, and Medicine*. Oxford: Oxford University Press.
- Moberg C.L. (1991). Penicillin's forgotten man: Norman Heatley. *Science*, 253: 734- 735.
- Prescott L.M., Hartley J.P., Klein A. (1993). *Microbiology*. 2<sup>nd</sup> Ed., Dubuque: Wm. C. Brown Publ.
- Ramsbottom J. (1960). *Mushrooms & Toadstools*. London: Readers Union - Collins.
- Remuzzi G. (2005). E la penicillina va in pensione. *Corriere della Sera*, 12 Maggio 2005.