

16. E. B. CHAIN. — Moderni sviluppi della chemioterapia antibatterica (1).

Riassunto. — Vengono esaminati i progressi e le ricerche in corso nel campo della chemioterapia antibatterica. La scoperta dei sulfamidici e degli antibiotici è passata in rivista. Un gran numero di antibiotici con nuove strutture chimiche sono stati trovati, e si mostra come con un certo numero di queste nuove sostanze la maggior parte delle malattie da batteri può dirsi oggi debellata.

I futuri progressi nel campo della chemioterapia antibatterica dipendono da una migliore conoscenza del modo in cui agiscono queste nuove sostanze, e ciò presuppone conoscenze sempre maggiori del metabolismo intermedio dei batteri e della cellula animale grazie all'applicazione dei metodi biochimici.

Résumé. — On donne un aperçu de l'origine et des progrès de la chimiothérapie antibactérienne, de cette science très récente qui a eu un développement prodigieux au cours des 15 dernières années.

Après avoir rappelé les premières recherches qui ont conduit à la découverte du pouvoir antibactérien du sulfanilamide et, par une rapide succession, des milliers de ses dérivés généralement appelés sulfamides, on fait ressortir particulièrement l'importance, parmi ces derniers, des dérivés dans lesquels le groupe sulfamide est remplacé par des noyaux hétérocycliques, et particulièrement par celui de la pyridine. On décrit l'action, ainsi que les avantages et les désavantages des sulfamides en général.

On discute ensuite les avantages et les applications, beaucoup plus importants, des divers antibiotiques pour la cure d'un grand nombre de maladies infectieuses. Se basant sur le principe de l'action bactériostatique exercée par des microorganismes et sur la découverte de la pénicilline par Fleming, une recherche systématique fut commencée par Chain et Florey à l'Université d'Oxford en 1938, par laquelle on put démontrer la puissante action thérapeutique de la pénicilline contre un grand nombre d'infections bactériennes, ainsi que les avantages pratiques tout à fait exceptionnels de ce remède.

Beaucoup d'autres antibiotiques ont été isolés de pénicilles, aspergilles, mycètes et bactéries; entre autres, on mentionne divers polypeptides qui ont trouvé application en médecine. Parmi les antibiotiques produits par les actinomycètes, on s'occupe plus particulièrement de la streptomycine,

(1) Relazione alla XLII Riunione della Società italiana per il Progresso delle Scienze — Roma, 28 novembre 1949.

de sa structure chimique, de ses avantages et de ses inconvénients dans les applications cliniques, surtout dans la tuberculose.

Bien qu'on puisse affirmer que par l'utilisation des antibiotiques déjà connus on est en mesure de combattre efficacement la plus grande partie des infections bactériennes, des progrès ultérieurs sont encore à attendre dans le domaine de la chimiothérapie antibactérienne. Ces progrès dépendront d'une connaissance plus approfondie du mécanisme d'action de ces nouveaux médicaments, ce qui dépend largement d'une meilleure connaissance du métabolisme intermédiaire des bactéries dans des cellules animales, donc de l'application des méthodes biochimiques. Le succès futur dépendra aussi de la collaboration entre le biochimiste, le chimiste organique, le microbiologiste, le génésiole et le pharmacologue.

Summary. — A survey is taken of the origin and progress of bacterial chemotherapy, this recent branch of science which has developed prodigiously in the last 15 years.

After reporting the first investigations that led to the discovery of the antibacterial power of sulphanilamide and, in rapid succession, of its many thousand derivatives generally called sulphonamides, the importance is pointed out, among the latter, of the derivatives in which the sulphamido group is substituted by heterocyclic ring systems, especially by the pyridine ring. The action as well as the advantages and drawbacks of the sulphadruugs are dealt with.

The far more conspicuous advantages and applications of the various antibiotics for the treatment of many infectious diseases are then discussed. Acting upon the principle of the growth inhibition produced by microorganisms and on the discovery of penicillin by Fleming, a systematic investigation was started by Chain and Florey at the University of Oxford in 1938, whereby the wonderful chemotherapeutic action of penicillin against many bacterial infections and its highly prominent advantages could be demonstrated, leading to the universal application of this drug.

A large number of other antibiotics have been isolated from penicillia, aspergilli, fungi and bacteria, such as the polypeptides, some of which are named, which have found also application in medicine. Among the antibiotics produced by actinomycetes, streptomycin is particularly discussed; its chemical structure, its advantages and disadvantages in clinical applications, particularly with regard to tuberculosis, are dealt with.

Though it can be said that with the most important already known antibiotics the larger part of bacterial infections can now be controlled, further progress is expected in the field of bacterial chemotherapy. This progress will depend on a better knowledge of the mode of action of the

new drugs, and this is bound up with a better knowledge of intermediate metabolism of bacteria in animal cells, hence with the application of biochemical methods. Future success will depend also on the collaboration of the biochemist, organic chemist, microbiologist, geneticist and pharmacologist.

Zusammenfassung. — Zunächst wird über den Ursprung und die Fortschritte der antibakteriellen Chemotherapie berichtet, dieser neuesten Wissenschaft, die sich in den letzten 15 Jahren in wunderbarer Weise entwickelt hat.

Nach Hinweis auf die ersten Untersuchungen, die zur Erfindung der antibakteriellen Wirkung der Sulfanilamide und in rascher Folge, der Tausende von Derivaten führten, welche unter dem Namen Sulfonamide bekannt sind, wird besonders auf die Wichtigkeit jener Derivate hingewiesen, in denen die Sulfamidgruppe durch heterocyclische Ringe und im besonderen durch einen Pyridinring substituiert ist. Es werden die Wirkung sowie die Vor- und Nachteile der Sulfonamide im allgemeinen beschrieben.

In der Folge werden die weit wichtigeren Vorteile und Anwendungen der verschiedenen Antibiotica zur Heilung vieler ansteckender Krankheiten besprochen. Auf Grund der von den Mikroorganismen ausgeübten bakteriostatischen Wirkung und der von Fleming gemachten Erfindung des Penicillins, wurde im Jahre 1938 von Chain und Florey an der Universität von Oxford eine systematische Untersuchung begonnen, durch welche die überraschende therapeutische Wirkung des Penicillins gegen bakterielle Infektionen, sowie die ausserordentlich grossen Vorteile dieses Mittels, welches in kurzer allgemeine Anwendung fand, nachgewiesen wurden.

Zahlreiche andere Antibiotica sind aus Penicillin, Aspergillus, Pilzen sowie Bakterien isoliert worden; unter anderen werden verschiedene Polypeptide, die auch in der Medizin ihre Anwendung fanden, erwähnt. Unter den aus Actinomyceten produzierten Antibiotica wird besonders das Streptomycin besprochen; es werden speziell seine chemische Struktur und seine Vor- und Nachteile bei der klinischen Anwendung gegen die Tuberkulose behandelt.

Obschon man sagen kann, das man mit Hilfe der wichtigsten bis jetzt bekannten Antibiotica heute den Grossteil der Bakterieninfektionen bekämpfen kann, sind noch weitere Fortschritte auf dem Gebiete der antibakteriellen Chemotherapie zu erwarten. Diese Fortschritte werden von der genaueren Kenntnis der Wirkungsweise der neuen Heilmitteln abhängen und dies steht im Zusammenhang mit einer besseren Kenntnis des Metabolismus der Bakterien und der Tierzellen und deshalb mit der Anwendung

biochemischer Methoden. Der Erfolg der Zukunft wird auch von der Zusammenarbeit der Biochemiker, der organischen Chemiker, der Mikrobiologen und der Pharmakologen abhängen.

Mi sembra davvero una felice idea l'aver prescelto come tema di questa sessione inaugurale della 42.ma Riunione della Società Italiana per il Progresso delle Scienze, gli orientamenti della terapia moderna, perchè la medicina terapeutica è una delle rare branche della scienza alla quale viene unanimemente riconosciuto, almeno fin'ora, di aver recato all'umanità soltanto benefici, e nessun danno.

Abbiamo appena finito di ascoltare il Professore Bovet che, in una interessantissima sintesi, ha esposto i vari aspetti ed i possibili sviluppi nel vasto campo della moderna farmacologia, campo questo in cui, come noi tutti sappiamo, egli stesso ha portato così numerosi e fondamentali contributi, che nella sua esposizione egli, con la sua caratteristica modestia per il proprio lavoro, non ha, però, abbastanza sottolineato.

Nella sua esauriente rassegna, il Prof. Bovet non ha fatto che menzionare appena uno dei campi più importanti della terapia moderna, quello della chemioterapia antibatterica. Eppure, nessuno è più competente e qualificato di lui per parlare con autorità anche di questo soggetto, poichè egli ha avuto una parte preminente in una delle più grandi scoperte compiute in questo campo.

Comunque, egli ha gentilmente voluto lasciare a me il compito di fare una relazione più dettagliata sulle ricerche nel campo della chemioterapia antibatterica, campo che ha attirato anche il mio particolare interesse.

Sono lieto di avere questa possibilità e apprezzo altamente l'onore ed il privilegio di indirizzarmi ad una così eletta assemblea in un'occasione così importante.

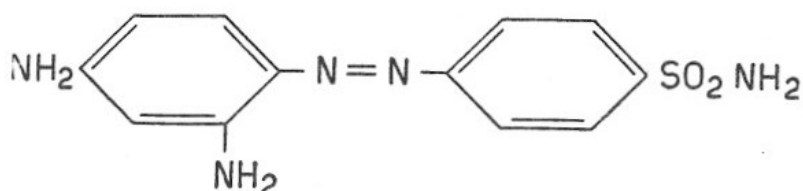
La chemioterapia antibatterica è l'arte di uccidere, per mezzo di sostanze chimiche, i batteri nel corpo umano senza arrecare a questo alcun danno. E' un'arte di origine molto recente; ha meno di 15 anni, ma in questi 15 anni essa si è sviluppata con una velocità prodigiosa, diventando in così breve tempo più che un'arte quasi una scienza esatta.

I risultati di questo sorprendente progresso sono così spettacolari e di così vasta portata che riesce difficile rendersi esattamente conto di tutto ciò che implicano, particolarmente dal punto di vista sociologico; in ogni modo, non vi è dubbio che noi siamo entrati in una nuova era della medi-

cina terapeutica e che i nostri metodi di terapia delle infezioni batteriche sono stati completamente rivoluzionati.

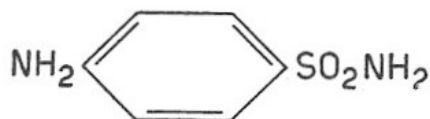
E' mia intenzione tracciare qui, brevemente, le tappe essenziali di questo sviluppo, ed indicare a grandi linee le attuali correnti di ricerche.

La chemioterapia antibatterica si inizia nel 1935, con la scoperta di Domagk che il colorante azotato prontasil aveva la possibilità di curare, nei



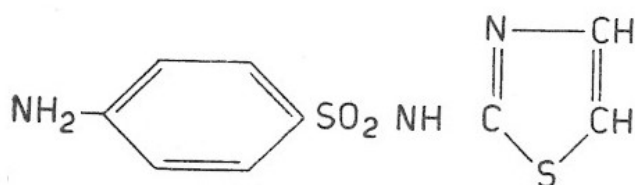
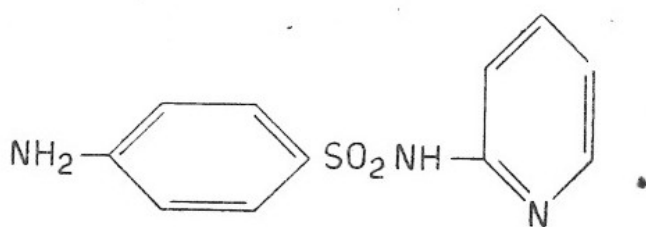
topi, le infezioni streptococciche. Questa scoperta derivava direttamente dalle idee di Ehrlich, il quale, nel corso dei suoi famosi studi istologici, aveva scoperto come alcune materie coloranti di anilina avessero una notevole azione battericida, ma fossero anche, disgraziatamente, molto tossiche per l'organismo animale. Ehrlich sperava, però, che come esistevano materie coloranti di anilina capaci di colorare specificamente alcune cellule e di essere senza effetto su altre, così un giorno si sarebbe potuto scoprire un colorante battericida, che presentasse affinità solo per le cellule batteriche senza avere alcuna azione sulle cellule del tessuto animale.

Con la scoperta di Domagk sembrava che le speranze di Ehrlich fossero finalmente divenute una realtà, ma solo alcuni mesi dopo, nello stesso anno 1935, fu dimostrato da un gruppo di ricercatori dell'Istituto Pasteur di Parigi, Trefovél, Bovet e Nitti — e la prematura scomparsa del Dottore Federico Nitti, scienziato di eccezionale talento, è stata una grave perdita per la microbiologia — fu dimostrato, dicevo, che l'azione antibatterica della molecola del prontasil era legata alla parte sulfanilamidica che è incolore.

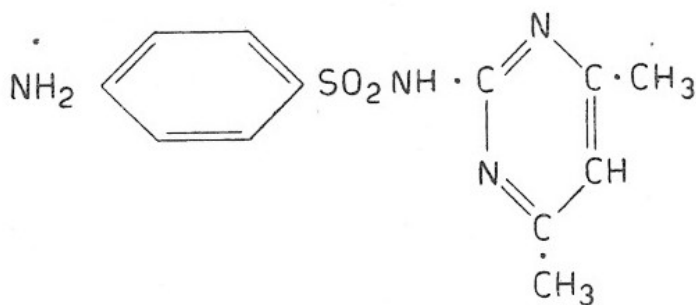
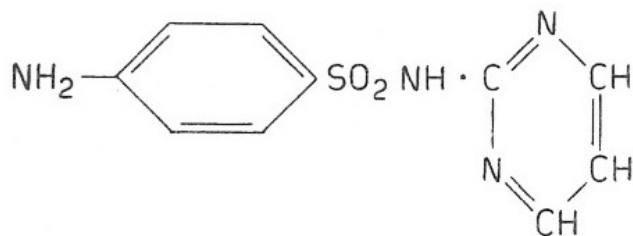


Con questa scoperta si iniziò una nuova epoca nella medicina terapeutica. Il sulfanilamide è una sostanza chimica molto semplice che può essere modificata in molte direzioni ed offre una palestra ideale per i chimici organici. Ne sono stati sintetizzati più di 5000 derivati i cosiddetti sulfamidici, tra i quali hanno dato risultati particolarmente soddisfacenti quelli il cui gruppo sulfamidico era stato sostituito con un sistema anulare eterociclico.

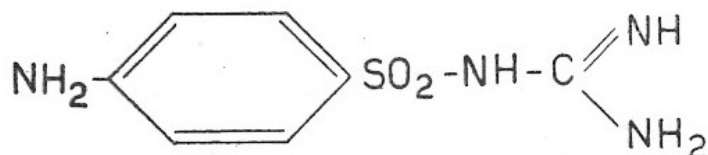
La sostituzione con un anello piridinico o tiazolico ha dato i prodotti sulfopiridina e sulfotiazolo che hanno trovato una larga applicazione pra-



tica, ma la sostituzione con l'anello pirimidinico, meno tossico, ha portato ai prodotti superiori sulfodiazina e sulfometiazina che sono considerati oggi come i più efficaci fra i sulfonamidici.



La sulfoguanidina è un prodotto che viene lentamente assorbito dallo intestino ed è, perciò, particolarmente indicato in alcune infezioni intestinali, specialmete nella dissenteria bacillare.



I sulfonamidici sono efficaci in molte malattie causate da batteri gram-positivi e gram-negativi, e risultati particolarmente spettacolari sono stati ottenuti in casi di setticemia streptococcica, polmonite pneumococcica, e meningite meningococcica. La mortalità per queste malattie è stata notevolmente diminuita, soprattutto per l'ultima che, prima dell'introduzione dei sulfamidici, era del 100%. I principali svantaggi dei sulfamidici sono l'assenza di potere antibatterico in presenza di pus, per cui sono inefficaci nelle malattie suppurative, e la loro tossicità piuttosto elevata.

La scoperta dei sulfamidici e la loro evoluzione è stata essenzialmente compiuta in laboratori di chimica organica con i soliti metodi standard della chimica sintetica. Il chiarimento del modo d'azione dei sulfamidici ha aperto nuove vie alle ricerche di chemioterapia che sono soprattutto di natura biochimica.

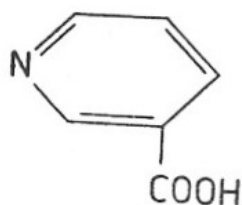


Fu dimostrato da Woods che il sulfanilamide agisce sui batteri sostituendosi all'acido p-aminobenzoico, sostanza a struttura chimica analoga e

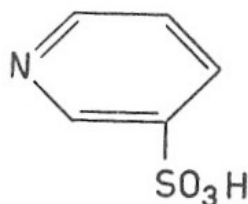


fattore essenziale di crescita per molte specie batteriche. Questa importante scoperta ha indicato la possibilità di giungere a nuovi agenti chemioterapici attraverso la sintesi di sostanze a struttura simile a quella dei fattori essenziali di crescita.

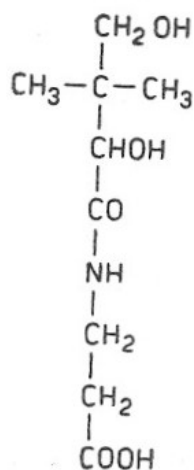
Una notevole mole di lavoro in tale senso è stata già effettuata. L'acido nicotinico è un fattore essenziale di crescita per diversi batteri, ad esem-



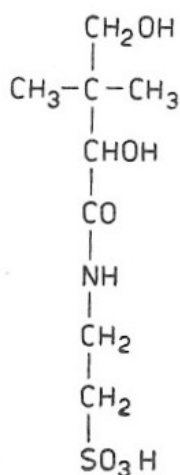
pio per il *Proteus vulgaris*, mentre l'acido piridin-3-sulfonico strutturalmente connesso al precedente e contenente un gruppo SO_3H invece del



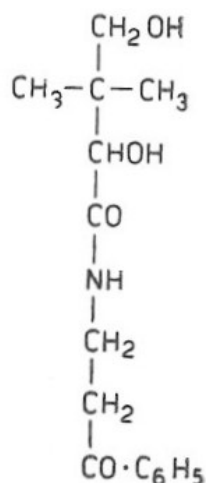
gruppo COOH inibisce la crescita di tale organismo. L'acido pantotenico è un fattore essenziale di crescita per diverse specie di batteri, tra di essi gli



streptococchi β emolitici; per questi organismi, la pantoil-aurina di struttura affine e che anche contiene un gruppo SO_3H invece del gruppo COOH



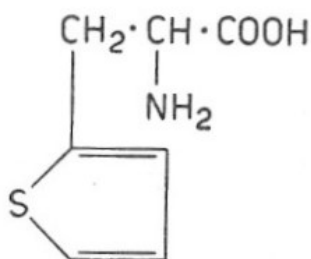
è un inibitore di crescita. Fra le altre sostanze analoghe all'acido pantotenico, il fenilpantotenone si è dimostrato abbastanza efficace nella malaria sperimentale.



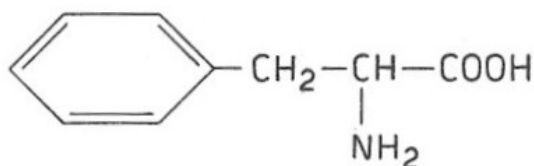
Gli aminoacidi, elementi basilari delle proteine, prendono parte a molte importanti reazioni metaboliche sia delle cellule batteriche che delle cellule animali, ed infatti, alcuni di essi sono indispensabili per la crescita di determinate specie batteriche e di animali superiori.

E' stato dimostrato che alcuni aminoacidi sintetici, con struttura simile a quella degli aminoacidi naturali, hanno una notevole azione inibitrice sullo sviluppo di alcune specie di batteri, tale azione, può essere annullata aggiungendo nel terreno di cultura il corrispondente aminoacido naturale.

Così, per esempio, la 2-L-tienilalanina, inibisce lo sviluppo dello *Streptococcus faecalis*, del *B. coli* e del *Lactobacillus delbrückii*; tale inibizione



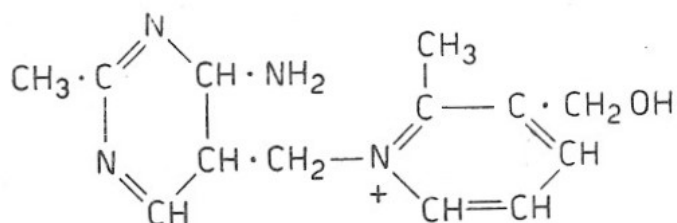
può essere annullata con la L-fenilalanina. E' molto interessante che solo l'L-isomero della tienilalanina agisca come inibitore di crescita, come solo



l'L-isomero dell'aminoacido naturale corrispondente, la fenilalanina, venga utilizzato dai batteri.

Il triptofano è un fattore essenziale di crescita per il *B. tphi*, mentre lo sviluppo di questo organismo viene fortemente inibito dal 5-metil-triptofano strutturalmente connesso al precedente.

Il tentativo di scoprire nuove sostanze chemioterapiche cercando, per così dire, di ingannare i batteri con la somministrazione di prodotti che essi possono scambiare con fattori essenziali di crescita o metaboliti importanti, non ha dato per ora risultati applicativi spettacolari; la ragione principale di ciò sta nel fatto che i fattori essenziali di crescita, isolati fin'ora, hanno anche una funzione importante sui tessuti animali, perchè connessi a reazioni metaboliche similari. Per questa ragione, le sostanze che hanno una struttura analoga a quella dei fattori essenziali di crescita, esercitano effetti tossici sui tessuti animali, effetti simili a quelli che si hanno nelle malattie da carenza, causate dalla mancanza nel cibo di questi stessi fattori di cre-



scita. Così, per esempio, la somministrazione di piritiamina che inibisce fortemente molte specie di batteri, porta ad una tipica avitaminosi B_1 . Ciononostante il principio di questo metodo per scoprire nuove sostanze chemioterapiche è molto promettente; il suo successo dipende, però, da una migliore conoscenza del metabolismo intermedio dei batteri, e dall'isolamento di fattori di crescita che siano specifici solamente per le cellule microbiche.

Passo ora ad un terzo metodo di ricerche della moderna chemioterapia antibatterica, quello che ha dato, forse, i risultati pratici più spettacolari e che ha condotto anche a scoperte di grande interesse teorico: mi riferisco allo studio delle sostanze antibatteriche naturali, ed in particolare a quelle prodotte dagli stessi microrganismi.

Che alcune specie di microrganismi producessero sostanze inibenti la crescita di altri microrganismi, era un fatto noto fin dall'epoca di Pasteur, ed è probabile che ogni batteriologo abbia avuto l'occasione di osservare, durante il proprio lavoro, sulle sue piastre di Petri, l'azione inibente esercitata da un microrganismo sullo sviluppo di un altro. Ciononostante, e per quanto curioso possa sembrare, fino al 1938 ben poco si conosceva sulle proprietà chimiche o farmacologiche delle sostanze inibenti la crescita dei germi.

Fu a quell'epoca che, allo scopo di colmare tale lacuna nelle nostre conoscenze, Florey ed io, all'Università di Oxford, decidemmo di intraprendere lo studio sistematico di queste sostanze, note ora col nome di antibio-

tici, che noi consideravamo interessanti sia dal punto di vista chimico che da quello farmacologico.

Lo studio della struttura dei composti naturali, ha spesso rivelato strutture chimiche nuove ed inaspettate; analogamente, era nostra speranza di giungere, attraverso lo studio degli antibiotici, a nuovi tipi chimici di prodotti antibatterici, tipi che avrebbero potuto indicare al chimico organico nuove vie per affrontare lo studio delle sostanze antibatteriche.

Gettando ora uno sguardo sul cammino percorso in questi dieci anni di intense ricerche sugli antibiotici, sento che le nostre speranze iniziali sono state pienamente giustificate. Sono stati isolati all'incirca 200 antibiotici, molti dei quali in forma cristallina, mentre una profusione di notizie del più grande interesse chimico, farmacologico e clinico sono venute alla luce. Questo campo è divenuto talmente vasto che anche la sua sola trattazione superficiale darebbe materia per due intere conferenze. Nel tempo a mia disposizione, non posso qui far più che illustrare con pochi esempi il sorprendente progresso realizzato nel campo della chemioterapia antibatterica in seguito agli studi compiuti sugli antibiotici.

Cominciammo il nostro lavoro con la penicillina, un prodotto metabolico della muffa *Penicillium notatum* e di altre specie di penicilli, scoperto nel 1929 dal batteriologo Alexander Fleming. Ci rendiamo conto di quanto sia stata veramente fortunata la nostra scelta della penicillina come primo antibiotico da studiare, perchè la penicillina si è dimostrata la più potente arma terapeutica conosciuta fin'ora in medicina. Oggi, dopo anni di esperienze su centinaia di migliaia di casi, la penicillina rimane ancora sempre insuperata da qualsiasi altro prodotto antibatterico efficace contro gli stessi germi. Completamente atossica, attiva sino alla diluizione di 1:100.000.000 contro la maggior parte dei batteri patogeni gram-positivi, contro gli anaerobi e contro i gram-negativi patogeni meningo e gonococchi, contro l'agente etiologico della sifilide, contro le spirochete, non influenzata nella sua attività dai costituenti istologici e dal pus, nè dalla presenza di molti milioni di batteri, le proprietà della penicillina si avvicinano a quelle dell'agente chemioterapico ideale.

L'unico suo inconveniente era rappresentato dalla rapidità con cui veniva eliminata e dalla conseguente necessità di praticare frequenti iniezioni; quest'ostacolo è ora pressochè superato con l'uso della procaina-penicillina, la quale, essendo poco solubile in acqua, viene eliminata più lentamente dei sali alcalini normalmente usati, per cui una sola iniezione al giorno è sufficiente per dare un tasso costante nel sangue.

Un pericolo al quale tutte le sostanze chemioterapiche sono esposte e che ne limita notevolmente l'utilità, è il possibile sviluppo da parte dei germi, di una resistenza alla loro azione. La penicillina ha dimostrato di

avere, anche sotto questo aspetto, proprietà eccezionalmente soddisfacenti. Alcune specie di batteri, fra cui lo stafilococco, possono essere resi, in vitro, resistenti alla penicillina praticando subculture in presenza di quantità sempre crescenti di tale sostanza; ma questa resistenza acquisita è, nella maggior parte dei casi, transitoria, giacchè i batteri riacquistano la loro sensibilità normale dopo diverse subculture in terreni privi di penicillina. Non vi sono dati di fatto che dimostrino che i germi acquistino mai una resistenza alla penicillina durante gl'interventi terapeutici.

Numerosi altri antibiotici sono stati isolati da penicilli, aspergilli ed altri funghi. Un elenco, per quanto incompleto, di quelli ottenuti allo stato cristallino è dato a p. 195, 196 e 197. Ogni sostanza elencata ha caratteristiche di grande interesse chimico o biologico, sebbene nessuna all'infuori della penicillina, abbia trovato pratica applicazione in medicina.

L'acido aspergillico deve apparentemente la sua azione antibatterica alla proprietà di legare i metalli attraverso il gruppo dell'acido idrossamico, il primo la cui esistenza sia stata scoperta in un composto naturale; il suo modo d'azione è perciò simile a quello dell'8-idrossichinolina.

I quattro antibiotici elencati alla fine dell'elenco presentano uno speciale interesse. La loro azione antibatterica è piccola, ma sono estremamente attivi contro i funghi, compresi i funghi patogeni, inibendo lo sviluppo di alcune specie in una diluizione di 1: 20.000.000. La loro struttura chimica non è stata finora chiarita.

Un notevole numero di antibiotici è stato isolato dai batteri. Particolarmente gli sporigeni sembra siano una ricca sorgente di sostanze antibatteriche. Alcuni antibiotici di origine batterica sono elencati a p. 198 e 199.

Gli studi compiuti sulla struttura chimica di questi antibiotici hanno messo in evidenza come essi siano tutti peptidi, fatto del più grande interesse per il biochimico. La composizione in aminoacidi degli antibiotici ottenuti allo stato cristallino o di alta purificazione sono riportati a p. 198 e 199. Una volta di più è stata dimostrata la straordinaria versatilità e specificità di questa classe di composti, qualità queste già ben conosciute per gli studi sugli ormoni, gli enzimi e le reazioni antigene-anticorpo.

Alcuni antibiotici di origine batterica, come per esempio, la Gramcidina S, sono molto tossici per le cellule animali, sebbene essi siano composti solo da alcuni innocui aminoacidi che non si differenziano da quelli che formano le proteine del nostro cibo quotidiano, eccezion fatta, in alcuni casi, per la loro struttura ottica.

L'antibiotico Gramcidina S è costituito da cinque aminoacidi: la L-valina, l'L-ornitina, l'L-leucina, la D-fenilalanina, e l'L-prolina. Anche la sequenza degli aminoacidi nella molecola della Gramcidina S è stata quasi completamente chiarita ed è: L-valil-L-ornitil-L-leucil-D-fenilalanil-L-prolina.

La Gramcidina S è, così, il primo polipeptide la cui struttura sia stata quasi completamente chiarita; si tratta di un semplice pentapeptide o, possibilmente, di un decapeptide ciclico che contiene due delle unità basiche pentapeptidi.

Non vi è nessuna ovvia spiegazione per l'alto grado di tossicità di questo composto che, perciò, rappresenta un problema molto interessante per il biochimico. Altri antibiotici di origine batterica, quali la subtilina, la bacitracina e le polimixine hanno una tossicità molto bassa ed, in conseguenza, hanno possibilità di applicazione clinica. Vi sono diverse polimixine chiamate A, B, C, D, E che si differenziano tra di loro per la composizione dei loro aminoacidi. Esse contengono tutte l-treonina, l'acido α - γ -diaminobutirrico, ed un acido grasso otticamente attivo, identificato come l'acido 6-metil-octaonico; le polimixine A ed E contengono inoltre d-leucina; la B contiene d-leucina e fenilalanina; la C fenilalanina e la D d-leucina e serina. Le polimixine sono attive contro alcuni importanti patogeni gram-negativi, particolarmente contro il *B. influenzae*, il *B. pertussis*, lo *Ps. pyocyanea* ed il *B. coli*. Esse sono state usate in medicina con discreto successo per la terapia della tosse convulsa e sembrano essere particolarmente efficaci nell'eliminare le infezioni dell'apparato urinario comprese quelle dovute allo *Ps. Pyocyanea* che resiste a tutti gli agenti chemioterapici, e dà non pochi fastidi ai chirurghi. A differenza della streptomicina, non sembra che esse rendano rapidamente resistenti i microrganismi sui quali agiscono.

La subtilina e la micosubtilina sono altri due interessanti membri del gruppo dei polipeptidi antibatterici, aventi una pronunciata specificità. La subtilina è molto attiva contro molti batteri gram-positivi, la micosubtilina invece, poco attiva contro i batteri, lo è estremamente contro molte specie di funghi. Potete vedere a p. 199 come i due peptidi differiscano tra di loro, per la composizione aminoacidica; la micosubtilina è la meno complessa dei due e le mancano gli aminoacidi contenenti zolfo.

Gli antibiotici batterici hanno una struttura chimica più semplice di quella degli enzimi e degli ormoni, ed è da augurarsi che uno studio più dettagliato della loro struttura possa portare ad una più chiara comprensione del fenomeno riguardante l'azione specifica delle sostanze proteinosimili, fenomeno che presenta, forse, il problema più importante della biochimica.

Debbo ricordare infine, un'altra classe molto importante di antibiotici, quella prodotta dagli actinomiceti (p. 200 e 201). L'azione antagonistica degli actinomiceti su molte specie batteriche è conosciuta da molti anni e le intense ricerche di questi ultimi tempi, hanno messo in evidenza alcune sostanze molto interessanti alcune delle quali hanno assunto una considerevole importanza clinica.

La streptomicina è un antibiotico prodotto dallo *S. griseus*, e scoperto

da Waksman e collaboratori nel 1944. La struttura di questo composto è ora completamente chiarita. Una volta di più è venuta alla luce, per un agente antibatterico, una struttura completamente nuova. Si tratta di una sostanza trisaccaridosimile, composta di un diguanidino inositolo, un nuovo tipo di esosio, streptosio e di N-metil glucosamina nella forma non naturale L. Questa è la prima volta che un derivato della forma non naturale L del glucosio è stato trovato in natura. La streptomicina è attiva in vitro contro molti germi gram-negativi, così come contro il gruppo dei micobatteri, compreso il ceppo umano e bovino del *M. tuberculosis*. L'efficacia clinica della streptomicina è, però, molto più ristretta di quel che non sia la sua attività antibatterica in vitro. E' molto efficace nella tularemia e nella meningite causata dall'*Haemophilus influenzae*, ma è di dubbio valore nelle infezioni da *B. coli* e di scarsa importanza nella febbre tifoide.

La maggiore speranza riposta nella streptomicina durante le prime fasi delle ricerche su questa sostanza, era che si dimostrasse un valido agente chemioterapico contro la tubercolosi; tale speranza non si è, però, sfortunatamente realizzata. Sebbene abbia un'azione terapeutica effettiva in alcune infezioni tubercolari, particolarmente nella meningite tubercolare acuta ed in alcune infezioni superficiali e localizzate, come la laringite tubercolare, l'azione della streptomicina contro la più importante forma di tubercolosi, quella polmonare, è stata una delusione. E' vero che la terapia streptomycinica della tubercolosi polmonare dà spesso un miglioramento, ma questo è di carattere transitorio, giacchè quasi sempre sopravviene una ricaduta. La streptomicina non ha, nel corso della malattia, che un'azione « soppressiva » e ciò è dovuto a diversi fattori. Innanzitutto sembra che, nella concentrazione ottenuta nel corpo umano, la streptomicina sia da considerarsi prevalentemente un agente batteriostatico e non battericida. Ora noi sappiamo dalle ricerche compiute con l'antibiotico acido elvolico che, se il livello dell'immunità naturale di un organismo ospite contro l'organismo infettante è basso, una sostanza per potersi considerare agente chemioterapico effettivo, deve essere battericida, deve, cioè, poter uccidere tutti gli organismi invadenti; se la sua azione è prevalentemente batteriostatica i microrganismi ricominceranno a crescere appena la somministrazione della sostanza sarà cessata. Nei tubercolotici l'immunità naturale contro il bacillo tubercolare è molto bassa, e l'organismo spesso non è in condizione di poter eliminare nemmeno una piccola quantità di bacilli tubercolari.

In tali casi un agente come la streptomicina, che non uccide tutti i bacilli della tubercolosi, ma si limita ad ostacolarne la crescita, non avrà che un effetto palliativo sul decorso della malattia, effetto che durerà soltanto durante la somministrazione del farmaco, e il bacillo riprenderà a svilupparsi non appena tale somministrazione verrà sospesa.

Da queste considerazioni risulta chiaramente come il problema della chemioterapia della tubercolosi sia sostanzialmente diverso da quello della chemioterapia delle infezioni batteriche acute e che metodi diversi devono essere adottati per combattere efficacemente contro questa malattia.

Il tempo a mia disposizione non mi permette di discutere questo problema a fondo, desidero però soltanto dire che credo che la soluzione finale del problema non sarà dovuta ai soli metodi chemioterapici, ma probabilmente, ad una combinazione dei metodi chemioterapici con i metodi immunologici. Lo studio dei fattori responsabili delle reazioni immunologiche del bacillo tubercolare, reazioni complesse e finora poco note, è un compito importante ed urgente del chimico biologo.

Un altro fattore responsabile del fallimento della streptomicina come cura definitiva della tubercolosi — fattore che ne limita seriamente il valore terapeutico anche contro infezioni dovute ad altri organismi, come il *B. typhi* ed il *B. coli* — è la rapidità con cui la streptomicina provoca in molte specie batteriche il sorgere di un forte e permanente grado di resistenza. Così, per esempio, ceppi di *B. coli*, *B. typhi* e *Ps. pyocyanea*, inizialmente molto sensibili alla streptomicina possono essere resi quasi completamente resistenti con due o tre subculture in sua presenza. Molti ceppi di bacilli tubercolari, inizialmente altamente sensibili alla streptomicina, hanno dimostrato di acquistare durante il trattamento clinico una resistenza da 500 a 1000 volte più grande. A questo proposito, una osservazione di grande interesse e che mostra lo stretto rapporto esistente tra l'inibizione e la stimolazione della crescita, è quella che ha messo in evidenza come alcuni ceppi batterici, divenuti resistenti alla streptomicina, non soltanto si sviluppino rapidamente in sua presenza, ma siano addirittura incapaci di svilupparsi in sua assenza. Il che significa che, per tali organismi, la streptomicina è divenuta un fattore indispensabile di crescita. E' ovvio che una sostanza antibatterica trasformantesi durante la terapia in fattore indispensabile di crescita per i batteri che dovrebbe uccidere, non ha prospettive molto buone come agente chemioterapico.

Infine, debbo ricordare altri due importanti antibiotici prodotti da actinomiceti: l'aureomicina e la cloromicetina. Entrambi questi antibiotici si differenziano dagli altri perchè contengono un cloro-composto organico. Ben poco è stato pubblicato finora sulla natura chimica dell'aureomicina.

D'altra parte, invece, la struttura della cloromicetina è completamente nota, per di più, la cloromicetina è stata ottenuta per sintesi: cosicchè è il primo antibiotico sintetizzato. La struttura della cloromicetina presenta altrettante caratteristiche nuove e inaspettate quanto la maggior parte degli altri antibiotici. In esso vi è un gruppo nitrobenzenico, il primo scoperto in

un composto naturale, ed il cloro combinato organicamente fa parte di un residuo dicloroacetilico.

Sono dei gruppi veramente straordinari per un prodotto naturale, e ci sarebbe voluto un chimico organico dall'immaginazione molto fertile per inventare una molecola di questa specie. La biogenesi di questa molecola pone molti interessanti problemi al chimico biologo.

La cloromicetina è molto efficace nelle infezioni da ricketsie e soprattutto nella febbre fluviale del Giappone.

Anche l'aureomicina sembra sia molto efficace contro le ricketsie, così come contro le brucellosi, le infezioni renali e dell'apparato urinario da *B. coli* e *B. Pyocyanea* ed anche contro la peste.

Da questo sguardo molto superficiale sugli antibiotici, io spero risultati chiari come siano venuti alla luce una sorprendente diversità di nuovi agenti antibatterici, e fra di essi una numerosa schiera di farmaci chemioterapici clinicamente efficaci contro la maggior parte delle malattie causate da agenti patogeni gram-positivi e gram-negativi, con la sola importante eccezione della tubercolosi, per la quale, come ho detto più sopra, valgono speciali considerazioni.

Le nuove sostanze antibatteriche forniranno per molti anni interessanti problemi sia al chimico organico, che ha ora nuovi modelli su cui sbizzarrire la propria immaginazione ed esercitare la propria abilità nel tentare la sintesi di prodotto analoghi, sia al biochimico il cui compito consiste nello studiare il modo d'azione dei nuovi e numerosi agenti antibatterici ed il meccanismo della loro biogenesi.

A p. 202 potrete trovare un elenco, senza meno incompleto, di alcune malattie causate dai più importanti batteri patogeni curabili con sostanze chemioterapiche, nonchè dei farmaci a cui reagiscono. Credo sarete d'accordo nel riconoscere che questo elenco tratteggia in modo impressionante il progresso e l'efficacia della moderna terapia antibatterica. Non ho compreso nell'elenco le infezioni da funghi, perchè l'esperienza clinica con le nuove sostanze antimicotiche, alcune delle quali estremamente attive, è troppo limitata. Non vi è dubbio, però, che anche questo tipo di infezioni sarà presto domato.

E' molto incoraggiante constatare come nell'elenco delle malattie curabili efficacemente con agenti chemioterapici, ve ne siano alcune causate da virus filtrabili, come il tifo petecchiale e la febbre Q. Non va dimenticato però, che gli organismi che causano queste infezioni, le ricketsie, sono elementi virali molto grossi, e, sotto certi aspetti, più affini ai batteri. Le malattie virali importanti, dovute ai virus più tipici, quali l'influenza e la poliomielite, non rispondono a nessuno dei farmaci chemioterapici finora conosciuti e rappresentano forse la sfida maggiore alla chemioterapia moderna.

Nonostante gli splendidi risultati raggiunti, la chemioterapia delle infezioni batteriche continuerà a porre problemi. Uno di questi è rappresentato dal fatto che importanti specie di microrganismi patogeni, la cui maggioranza di ceppi è sensibile a un determinato farmaco, presentano una percentuale di ceppi naturalmente resistenti allo stesso farmaco. E' pressochè certo che, col passare degli anni, la percentuale dei ceppi resistenti aumenterà sia per selezione, e ciò perchè i ceppi sensibili vengono eliminati, sia per mutazioni genetiche che fungeranno da meccanismo protettivo dei batteri.

E' possibile ed anche probabile che gli agenti chemioterapici attualmente efficaci possano, nel futuro, perdere parzialmente o completamente, la loro azione chemioterapica; e perciò, è indispensabile proseguire nella ricerca di nuovi farmaci antibatterici.

I metodi di questa nuova scienza, la chemioterapia antibatterica, sono molto complessi. Mentre nel passato essa era di esclusivo dominio della chimica organica, oggi, il successo della ricerca nella chemioterapia antibatterica moderna dipende da una armoniosa collaborazione fra scienziati di discipline molto diverse.

La parte del chimico organico è essenziale come sempre; lo sviluppo più notevole è stato, però, l'introduzione dei metodi biochimici che hanno assunto una importanza sempre maggiore. Essi vengono impiegati per l'isolamento dei fattori di crescita e degli antibiotici dalle sorgenti naturali, compito spesso difficile e che richiede una conoscenza ed una tecnica speciale, molto diversa dai metodi convenzionali della chimica organica. Metodi biochimici sono anche necessari per lo studio della biogenesi di queste sostanze, la cui conoscenza può condurre a un loro migliore rendimento, il che è di grande importanza pratica; sono necessari, inoltre, per lo studio del metabolismo delle cellule batteriche e di quelle del loro ospite, nonchè per lo studio del modo d'azione del farmaco antibatterico. Quest'ultimo costituisce forse l'indirizzo più promettente per la futura ricerca chemioterapica antibatterica poichè è attraverso questa via che il biochimico spera di scoprire i « talloni d'Achille » dei batteri. Per di più, la collaborazione del microbiologo, e particolarmente, quella del genetista microbiologo, è essenziale per scoprire nuovi ceppi di organismi produttori antibiotici o fattori di crescita e per migliorarne il rendimento. L'uso estensivo dei metodi farmacologici è indispensabile per saggiare l'attività fisiologica dei nuovi composti sotto tutti i suoi aspetti, prima di immetterli nell'uso pratico. Finalmente, per la produzione di sostanze naturali di origine microbica in quantità tali da permettere esperimenti anche solo su scala di laboratorio, necessitano complessi e costosi metodi di ingegneria chimica, che comportano fermentatori di notevole capacità, sterilizzatori per grandi quantità di terreni di cultura, steri-

lizzatori dell'aria, estrattori ed altre attrezzature semi-industriali per ulteriori processi.

Fino ad ora, per varie ragioni, una delle quali connessa alle conseguenze della seconda guerra mondiale, il campo degli antibiotici e dei fattori di crescita batterica è divenuto quasi esclusivamente un monopolio degli Stati Uniti d'America, per quanto in molti casi lo stimolo iniziale sia partito dall'Europa. Questo è deplorabile, giacchè l'Europa non solo ha perduto l'iniziativa in un campo molto importante della scienza, ma ha anche subito una considerevole perdita economica, poichè alcune delle scoperte fatte in questo campo hanno avuto una immensa importanza economica.

E' da sperare che gli organizzatori responsabili della ricerca scientifica in Europa, vorranno eventualmente comprendere l'importanza di questo campo e che gl'investimenti, che è loro compito procurare per un equipaggiamento adeguato, sono bene impiegati e sicuramente redditizi, come è stato ampiamente dimostrato dall'esperienza degli ultimi anni.

L'Italia sta portando un contributo quanto mai interessante e notevole in questa direzione. Grazie allo spirito d'iniziativa, alle larghe vedute ed alla magnifica figura di organizzatore del Professore Domenico Marotta — che ha così ben capito come pochi altri dirigenti scientifici in Europa, la fondamentale importanza di un pieno appoggio dello Stato allo sviluppo della scienza pura — un nuovo magnifico centro di ricerche mediche sta sorgendo in Roma presso l'Istituto Superiore di Sanità, nel quale verranno offerte allo studioso tutti i mezzi e gl'impianti necessari per la ricerca in qualsiasi campo della chemioterapia antibatterica, e sarà resa possibile la pratica applicazione di tutti quei metodi speciali di cui ho parlato più sopra.

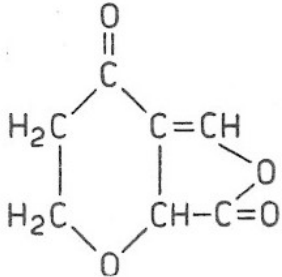
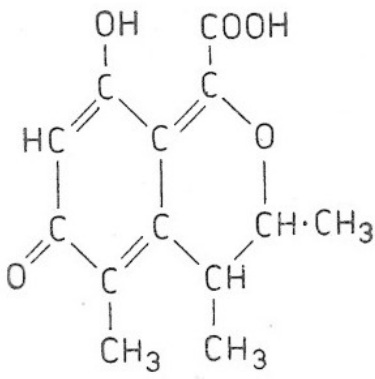
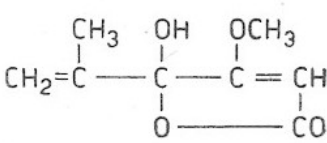
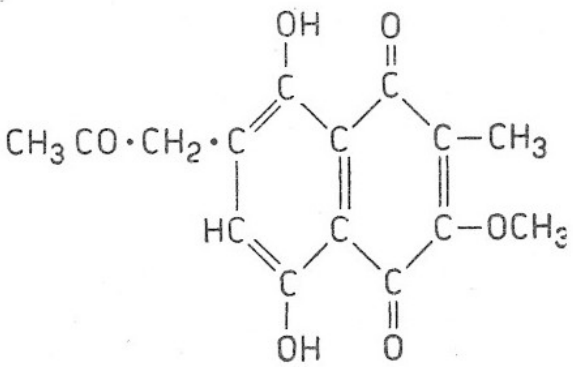
Si tratta di un grande progetto, che fin'ora non ha l'eguale in Europa, e che, una volta pienamente realizzato, darà eccezionali opportunità ai giovani scienziati Italiani di dare forma al loro talento creativo, così fertile in questo Paese, ma che, per il passato, come in tante altre Nazioni d'Europa, è stato sovente frustrato dalla mancanza di mezzi.

Ma la creazione di questo nuovo centro di ricerche ha un significato più grande di una semplice impresa nazionale: se gli sarà permesso di svilupparsi ulteriormente secondo i piani prestabiliti, come sono sicuro che avverrà, questo centro diventerà senza dubbio uno dei fulcri principali della ricerca scientifica in Europa, contribuendo così, in maniera significativa, all'aumento del potenziale scientifico europeo. Sarà inoltre, di stimolo e d'incoraggiamento agli altri Paesi d'Europa, per iniziative dello stesso genere.

Questo magnifico progetto — che ha ormai raggiunto uno stadio tale da non essere più solo un progetto — è la dimostrazione di un'iniziativa nel campo dell'organizzazione scientifica che renderà la scienza Europea largamente debitrice all'Uomo, che ne è stato il principale promotore, ed alla Nazione Italiana.

Roma, Istituto Superiore di Sanità — Laboratorio di Chimica Biologica.

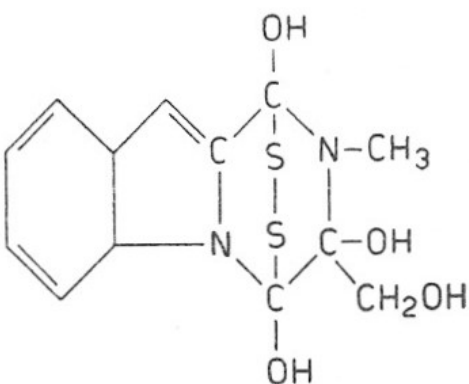
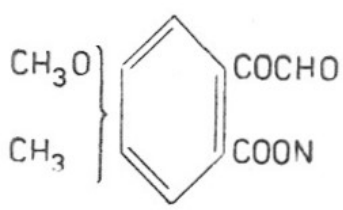
ANTIBIOTICI DA FUNGHI

Antibiotici	Formula elementare	Formula di struttura	Nomi dei funghi
Claviformina . .	$C_7H_6O_4$		Penicillium claviforme
Acido elvolico .	$C_{32}H_{44}O_8$	sconosciuta	Aspergillus fumigatus
Citrinina . . .	$C_{13}H_{14}O_5$		Penicillium citrinum
Acido penicillico	$C_8H_{10}O_4$		Penicillium puberulum
Javanicina . . .	$C_{15}H_{14}O_6$		Fusarium javanicum

ANTIBIOTICI DA FUNGHI

Antibiotici	Formula elementare	Formula di struttura	Nomi dei funghi
Penicilline . . .	$C_9H_{11}O_4N_2SR$	$ \begin{array}{c} (CH_3)_2C - CH \cdot COOH \\ \quad \\ S \quad N \\ \quad \\ CH \quad CO \\ \quad \\ CH \\ \\ NH \quad COR \end{array} $ $R = C_5H_9, C_5H_{11}, C_7H_{15},$ $C_6H_5 \cdot CH_2, OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2$	Penicillium chrysogenum
Acido aspergil- lico	$C_{12}H_{20}O_2N_2$	$ \begin{array}{c} N \\ / \quad \backslash \\ HC \quad CR_1 \\ \quad \\ R_2C \quad C=O \\ \quad \\ N \quad OH \end{array} $ $R_1 = CH_2 \cdot CH(CH_3)_2$ $R_2 = CH(C_2H_5)(CH_3)$	Aspergillus flavus
Enniatine A, B e C	$C_{22}H_{38}O_6N_2$ $C_{24}H_{42}O_6N_2$	$ \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ N \\ / \quad \backslash \\ O=C \quad CH \cdot R' \\ \quad \\ (CH_3)_2CH \cdot CH \quad C=O \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad O \end{array} $ A : $R' = CH(CH_3)(C_2H_5)$ B : $R' = CH(CH_3)_2$ C : $R' = CH_2 \cdot CH(CH_3)_2$	Fusarium orthoceras

ANTIBIOTICI DA FUNGHI

Antibiotici	Formula elementare	Formula di struttura	Nomi dei funghi
Gliotoxina . . .	$C_{13}H_{14}O_4N_2S_2$		Trichoderma lignorum
Ustina	$C_{19}H_{15}O_5Cl_3$	sconosciuta	Aspergillus ustus
Acido gladiolico	$C_{11}H_{10}O_5$		Penicillium gladioli
Viridina . . .	$C_{20}H_{16}O_6$	sconosciuta	Trichoderma viride
Glutinosina . .	$C_{48}H_{60}O_{16}$	sconosciuta	Metarrhizium glutinosum
Tricotecina . .	$C_{15}H_{18}O_4$		Trichothecium roseum

ANTIBIOTICI POLIPEPTIDICI DA BATTERI

Antibiotici	Composizione degli aminoacidi	Stato di purificazione	Nome dei batteri
Gramicidina . .	D-leucina (4) (*) D-valina (2) L-valina (2) L-alanina (2) glicina (1) etanolanmina (1) L-triptofano	Cristallina	Bacillus brevis
Tiroidina . .	L-valil-L-ornitil-L-leucil-D-fenilanyl-L-propil	Cristallina	
Polimixina A e E	L-treonina acido L- α , γ -diaminobutirrico acido 6-metil-octan-1-oico D-leucina	Naftalin- β -sulfonato cristallino	Bacillus polymyxa
Polimixina B . .	L-treonina acido L- α , γ -diaminobutirrico acido 6-metil-octan-1-oico D-leucina L-fenilalanina		
Polimixina C . .	L-treonina acido L- α , γ -diaminobutirrico acido 6-metil-octan-1-oico L-fenilalanina		
Polimixina D . .	L-treonina acido L- α , γ -diaminobutirrico acido 6-metil-octan-1-oico D-leucina L-serina		

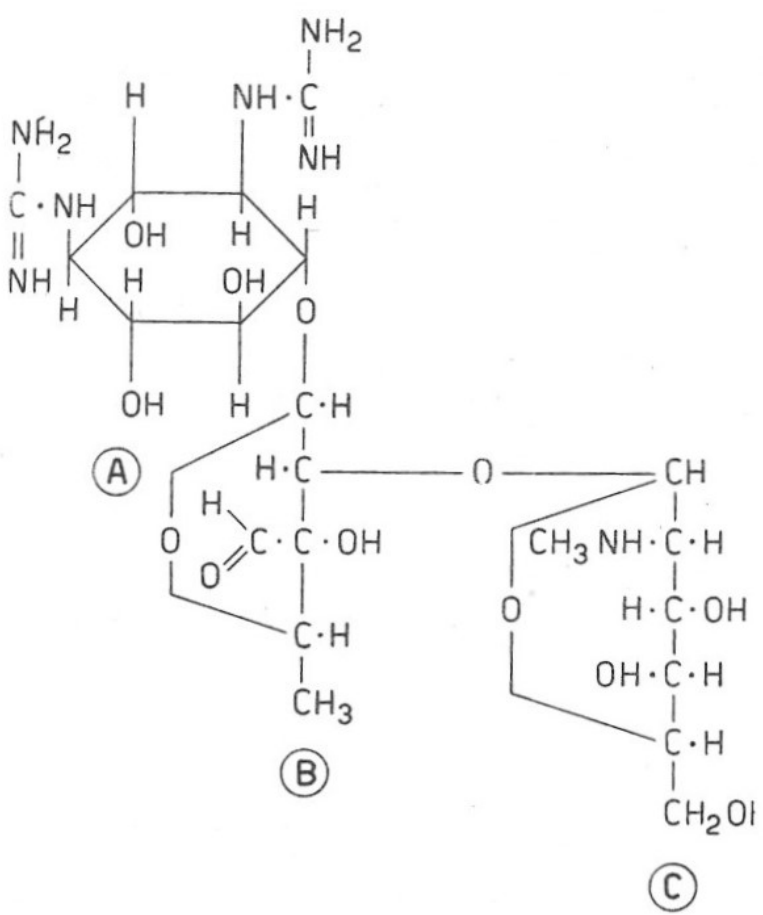
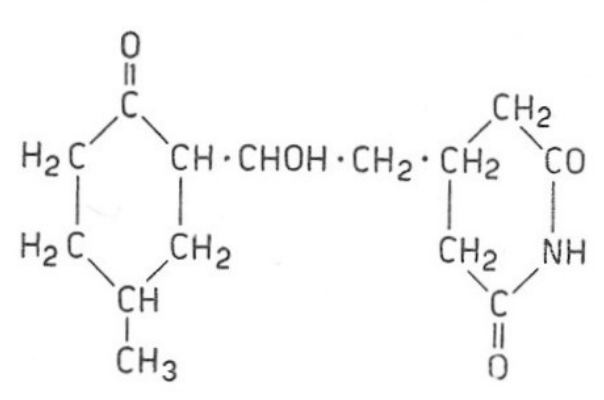
(*) Le cifre si riferiscono al numero di aminoacidi contenuti in ogni molecola di antibiotico.

ANTIBIOTICI POLIPEPTIDICI DA BATTERI

Antibiotici	Composizione degli aminoacidi	Stato di purificazione	Nome dei batteri
Subtilina . . .	glicina (4) (*) alanina (9) L-valina (2) L-isoleucina (2) L-leucina (8) L-fenilalanina (2) L-prolina (2) L-triptofano (1) L-lisina (5) acido aspartico (2) acido L-glutammico (5) lantionina aminoacido $C_7H_{14}O_4S_2$	Altamente purificata	Bacillus subtilis
Micosubtilina .	alanina valina norvalina isoleucina leucina norleucina fenilalanina prolina tirosina arginina acido glutammico acido aspartico	Cristallina	Bacillus subtilis
Bacitracina . .	L-leucina D-isoleucina D,L-fenilalanina L-istidina L-cistina acido-L-glutammico acido D,L-aspartico lisina ornitina	Altamente purificata	Bacillus sp.
Licheniformina .			Bacillus licheniformis
Circulina . . .			Bacillus circulans
Biocerina . . .			Bacillus cereus
Alveina . . .			Bacillus alvei
Laterosporina .			Bacillus laterosporus

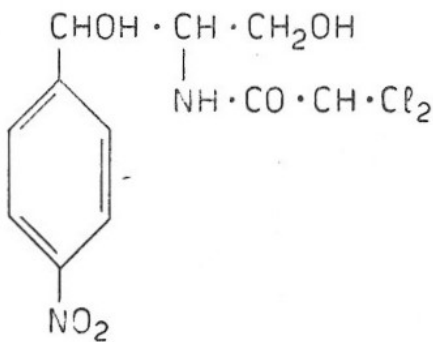
(*) Le cifre si riferiscono al num. di aminoacidi contenuti in ogni molecola di antibiotico.

ANTIBIOTICI DA ACTINOMICETI

Antibiotici	Formula elementare	Formula di struttura	Nomi degli actinomiceti
Streptomicina	$C_{21}H_{39}O_{12}O_7$		Streptomyces griseus
Streptotricina	$C_{13}H_{25}O_7O_5$	sconosciuta	Streptomyces griseus
Actidione	$C_{15}H_{13}O_4N$		Streptomyces griseus

A = 1,3-diguanidino inositolo.
 B = streptosio.
 C = L-N-metil-glucosamina.

ANTIBIOTICI DA ACTINOMICETI

Antibiotici	Formula elementare	Formula di struttura	Nomi degli actinomiceti
Antimicina	$C_{28}H_{40}O_6N_2$	seconosciuta	Streptomyces sp.
Cloromicetina	$C_{11}H_{12}O_5N_2Cl_2$		Streptomyces venezuelae
Aureomicina	(non pubblicata)		Streptomyces aureofaciens
Streptolina	(non pubblicata)		Streptomyces sp.
Neomicina	(non pubblicata)		Streptomyces sp.

INFEZIONI BATTERICHE SENSIBILI AGLI AGENTI CHEMIOTERAPICI

Agenti etiologici	Malattia	Chemioterapici
a) Batteri gram-positivi		
<i>Bacillus anthracis</i>	Carbonchio	Penicillina
<i>Clostridium perfringens</i>	Gangrena gassosa	Penicillina
<i>Clostridium tetani</i>	Tetano	Penicillina
<i>Diplococcus pneumoniae</i> (diversi tipi)	Polmonite	Penicillina Sulfamidici
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tubercolosi	Streptomicina, soprattutto in forme locali e in meningiti tubercolari acute
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	Foruncolo Osteomielite Ferite settiche Setticemia	Penicillina
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Erisipela Sepsi puerperale Setticemia Ferite settiche Infezioni delle sierose	Sulfamidici Aureomicina
<i>Streptococcus viridans</i>	Endocarditi	Penicillina
<i>Streptococcus faecalis</i>	Polmoniti atipiche	Aureomicina
b) Batteri gram-negativi		
<i>Bacillus dysenteriae</i>	Dissenteria bacillare	Sulfaguanidina
<i>Brucella abortus</i>	Febbre ondulante	Aureomicina Cloromicetina (?)
<i>Escherischia coli</i>	Infezioni delle vie urinarie: pieliti, cisto-pieliti, cistiti	Aureomicina Polimixina Cloromicetina Streptomicina
<i>Haemophilus influenzae</i>	Meningite influenzale	Streptomicina
<i>Haemophilus pertussis</i>	Tosse convulsiva	Polimicina
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorrhea	Penicillina Sulfamidici
<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningite	Penicillina Sulfamidici
<i>Pasteurella tularensis</i>	Tularemia	Streptomicina
<i>Pasteurella pestis</i>	Peste	Aureomicina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infezioni delle vie urinarie: pieliti, cisto-pieliti, cistiti	Aureomicina Polimicina
c) Spirochetes		
<i>Treponema pallidum</i>	Sifilide	Penicillina Arsenicali
<i>Leptospira</i>	Epatite infettiva	Aureomicina Penicillina
d) Rickettsiae		
	Tifo petecchiale	Aureomicina Cloromicetina
	Febbre Q	Aureomicina Cloromicetina
	Febbre Fluviale del Giappone	Aureomicina Cloromicetina

BIBLIOGRAFIA

- 1) HUXLEY e MURRAY - 1924, monografia.
 - 2) GOODPASTURE and coll. - « J. Exp. Med. », 68, 891, 1938.
 - 3) GOODPASTURE - « Arch. Path. », 30, 212, 1940.
 - 4) GOODPASTURE - « Amer. J. Path. », 18, 563, 1942.
 - 5) GRAMICCIA G. - « Ricerche sulla biologia del plasmodium gallinaceum ». Estratto dalla riv. di parassitologia. 1948.
 - 6) OAKLEY - « J. Path. Bact. », 46, 109, 1938.
 - 7) GOODPASTURE and BUDDING - « Am. J. Hyg », 21, 319, 1935.
-