



A fianco e nella prima pagina dello speciale, medici e infermieri in due ospedali lombardi in questi giorni di pandemia (foto LaPresse)

(segue dallo speciale 1)

Tutto ciò che ha portato al primo utilizzo pratico della penicillina, esattamente nella preparazione di differenti terreni di coltura. C'era una profonda distinzione tra microbi sensibili o insensibili perché agguerriti della penicillina al terreno di coltura tutti i microbi sensibili venivano inibiti, mentre tutti quelli insensibili crescevano senza ostacoli. Fu semplice isolare i microbi come il bacillo *Bordetella pertussis* o il bacillo dell'influenza di Pfeiffer, che normalmente si trovano nel tratto respiratorio in associazione con un gran numero di cocci, che sono sensibili alla penicillina.

Nei primissimi tempi usavo la penicillina anche per mostrare l'antagonismo batterico in maniera evidente e lo combinavo con l'uso di un metodo che avevo sviluppato per i batteri cromogeni in stato di crescita. Se un disco di carta viene steso su un agar in una lastra di coltura, il materiale nutriente si diffonde sulla carta e supporta la crescita del batterio sulla superficie. Se questi batteri sono cromogeni come gli *Stafilococchi aurei*, *B. prodigiosus* o *B. violaceus*, sviluppano il loro colore sulla carta bianca. [...]

Ma torniamo alle proprietà della penicillina. Abbiamo stabilito le sue specificità. Abbiamo scoperto che era così resistente da poter diluire fino a un migliaio di volte il fluido di coltura e comunque riusciva a inibire la crescita degli *Stafilococchi*. In aggiunta è bene ricordare che il fenolo perde il suo potere inibitorio dopo essere stato diluito più di 300 volte. Quindi in confronto il fluido di coltura in cui il fungo era cresciuto era tre volte più potente del fenolo. Poi, la sua azione sul microbo. Tutti gli esperimenti che ho citato mostravano che era batteriostatico, cosa che è visto che inibisce la crescita dei microbi. Ma sono riuscito a dimostrare che fosse anche battericida - e cioè che li uccideva.

La prima vera osservazione della penicillina mostrava come inducesse cambiamenti litici nei batteri. Perciò era batteriostatica, battericida e batteriolitica - proprietà che da allora sono state dimostrate appartenere alla penicillina purificata. [...]

Sin dagli anni della guerra 1914-18 mi sono interessato agli antisettici e nel 1924 ho descritto quello che probabilmente è il miglior esperimento che abbia mai fatto. Mostro in maniera drammaticamente feroce l'attività relativa di un agente chimico su un batterio o su un leucocita umano.

Il sangue umano ha un forte potere battericida sulla famiglia dei cocci ordinari, per esempio gli *Stafilococchi* e gli *Streptococchi*, ma il potere viene completamente disperso se i leucociti sono rimossi dal sangue. Se il sangue defibrinato viene infettato da un gran numero di *Stafilococchi* (4.000 per esempio) e incubato in uno spazio capillare - una cellula o un tubo capillare - i cocci che sopravvivono crescono all'interno di colonie che possono essere facilmente contaminate. Però solo il 5 per cento di esse cresce. Se invece il fenolo viene aggiunto alla concentrazione di sangue in proporzione di 1 a 600, tutti i cocci crescono liberamente. In questo caso il fenolo, in una concentrazione che non interferisce con la crescita batterica, ha distrutto i leucociti che costituiscono una delle più potenti difese

“Vi ho parlato degli inizi della penicillina. Di come una muffa avesse contaminato una delle mie piastrine... Di come io abbia scoperto poi che essa aveva un effetto potente su molti dei comuni batteri che ci infettano” (Alexander Fleming)

contro le infezioni.

Avevo testato tutte le sostanze chimiche che erano usate come agenti antibatterici e tutte si erano comportate nello stesso modo: in qualche concentrazione distruggevano i leucociti e permettevano ai batteri di crescere. Quando ho testato nello stesso modo la penicillina sullo *Stafilococco*, è stata un'altra storia. La penicillina grezza inibirebbe la crescita degli *Stafilococchi* se diluita fino a 1 su 1.000 quando testata su sangue umano, ma senza un effetto tossico sui leucociti maggiore di quello dell'originale terreno di coltura in cui la muffa era cresciuta. "L'ho iniettata anche in alcuni animali e non si è rivelata tossica. Era la prima sostanza che io avessi testato che era più antibatterica che antileucocitaria, e fu soprattutto questo a convincermi che un giorno, quando si sarebbe potuta concentrare a rendere più stabile, sarebbe stata usata per il trattamento delle infezioni.

Fossi stato un clinico, l'avrei senza dubbio usata più estensivamente. Quando ho avuto della penicillina attiva, ho avuto grandi difficoltà a trovare il paziente adatto per la sua sperimentazione, e a causa della sua instabilità non c'era generalmente riserva di penicillina se saltava fuori un caso adatto. Poche sperimentazioni diedero risultati favorevoli, ma niente di miracoloso, e io ero convinto che prima che si potesse usare estensivamente doveva essere concentrata e doveva essere rimossa parte del fluido di coltura grezzo.

Provammo a concentrare la penicillina, ma scoprimmo quanto essa può essere facilmente distrutta, e fallimmo a tutti gli effetti. Eravamo batteriologi, non chimici, e le no-

stre procedure, relativamente semplici, erano vane, il che non sorprende vedendo le difficoltà che hanno avuto i chimici con la penicillina negli anni recenti.

Comunque, io ho conservato la coltura della muffa e ho usato la penicillina abitualmente per colture differenziali.

Nel 1929 ho pubblicato i risultati che vi ho brevemente esposto e ho suggerito che ciò sarebbe stato utile per il trattamento delle infezioni da microbi sensibili. Ho indicato di nuovo la penicillina in una odue pubblicazioni fino al 1936, ma in pochi vi hanno prestato attenzione. È stato solo quando una decina d'anni più tardi, dopo che l'introduzione dei sulfamidici aveva completamente cambiato la mentalità medica riguardo alla chemioterapia delle infezioni batteriche, e dopo che Dubos aveva dimostrato che un potente agente antibatterico, la gramicidina, è prodotta da certi batteri che i colleghi con cui condivido questo premio Nobel, il dottor Chain e Sir Howard Florey, hanno avviato la ricerca. Hanno ottenuto il mio ceppo di *Penicillium notatum*, sono riusciti a concentrare la penicillina con il risultato che ora abbiamo penicillina concentrata che è attiva oltre ogni più rosea aspettativa che potessi avere in quei primi giorni.

I loro risultati sono stati pubblicati per la prima volta nel 1940 nel mezzo di una guerra, quando l'economia ordinaria è in sospenso e quando la produzione va avanti a prescindere dai costi. Quest'estate ho avuto l'opportunità di vedere in America qualcuno di questi grandi impianti di produzione della penicillina che sono stati realizzati a costi enormi e in cui la muffa cresceva in vasche larghe e

violemente agitate. Per me era di particolare interesse vedere come una semplice osservazione fatta in un laboratorio batteriologico d'ospedale a Londra si era alla fine sviluppata in una vera e propria industria e come ciò che tutti una volta pensavano fosse solo un mio balocco fosse diventato, così depurato, il più vicino approccio alla sostanza ideale per curare molte delle nostre comuni infezioni.

E non siamo ancora alla fine della storia della penicillina. Forse siamo solo all'inizio. Siamo in un'era della chimica e la penicillina può essere trasformata dai chimici in modo che tutti i suoi svantaggi possano essere rimossi e si possa produrre un nuovo e migliore derivato.

Poi il fenomenale successo della penicillina ha condotto a una ricerca intensa nell'ambito dei prodotti antibatterici prodotti dalle muffe e da altri umili componenti del regno vegetale. Sono state trovate molte sostanze ma sfortunatamente la maggior parte di esse si sono rivelate tossiche. Ce n'è una, comunque, la streptomicina, trovata da Waksman in America che apparirà certamente nella pratica terapeutica, e ce ne sono molte altre ancora da studiare.

Ma vorrei suonare un campanello d'allarme. La penicillina è a tutti gli effetti non tossica e pertanto non ci si deve preoccupare di somministrarla al paziente oltre la dose consigliata. E tuttavia ci può essere un pericolo nel sottodosaggio. Non è difficile creare in laboratorio microbi resistenti alla penicillina, esponendoli a concentrazioni insufficienti per ucciderli, e lo stesso è accaduto occasionalmente al corpo.

Verrà il tempo in cui la penicillina potrà essere acquistata da tutti in farmacia. E ci sarà allora il pericolo che le persone poco informate possano facilmente usare un dosaggio insufficiente, in modo che l'esposizione dei propri batteri a quantità non letali del farmaco li rendano resistenti. Mi spiego con un ipotetico esempio. Il signor X ha la gola irritata. Compra della penicillina e se la somministra, in quantità insufficiente a uccidere gli streptococchi ma sufficiente a educarli a resistere alla penicillina. Quindi infetta la moglie. La signora X contrae una polmonite ed è trattata con penicillina. Dal momento che gli streptococchi ora risultano resistenti alla penicillina, il trattamento fallisce. La signora X muore. Chi è il primo responsabile della morte della signora X? Il negligente uso della penicillina da parte del signor X? Il negligente uso della penicillina da parte del signor X? Il negligente uso della penicillina. Morale: se usate la penicillina, usatene abbastanza.

Vi ho parlato degli inizi della penicillina. Di come una muffa che non era voluta avesse contaminato una delle mie piastrine. Di come avesse prodotto un effetto che richiedeva una ricerca. Di come io abbia studiato le sue proprietà e scoperto poi che mentre essa aveva un effetto potente su molti dei comuni batteri che ci infettano, era apparentemente quasi atossica sulle cellule del sangue umano animale o umano. Di come sia instabile come sostanza e di come non riuscissimo a concentrarla e a stabilizzarla.

Ma ora lascio la parola a Sir Howard Florey per continuare la storia della penicillina.

Alexander Fleming

IL FOGLIO

INNOVAZIONE

L'opzione liberale (e per la privacy) al tracciamento del virus
C'è un cibo tecnologico che è perfetto per la quarantena
Il Covid-19 e la startup nation: come si vive la pandemia in Israele

Martedì 7 aprile in allegato con il Foglio