



SOSTANZE NATURALI E ANTIBIOTICO-RESISTENZA

La crescente frequenza di infezioni microbiche resistenti agli antibiotici in medicina umana, medicina veterinaria, agricoltura e nel settore zootecnico, dovuta al grande e talvolta inappropriato uso degli antibiotici, dimostra chiaramente che sono fondamentali nuove molecole sicure ed efficaci, a sostegno delle sempre più limitate opzioni terapeutiche, per affrontare questa grave problematica di salute pubblica: l'antibiotico-resistenza.

***Francesca Mondello,
*Antonietta Girolamo,
Maura Di Vito

Le sostanze o prodotti naturali comprendono un gruppo ampio e diversificato di elementi provenienti da animali, piante, suolo, acqua e mondo microbico. Il termine comprende estratti complessi, ma anche componenti isolati derivati da tali estratti e include inoltre vitamine, minerali e probiotici (<https://nccih.nih.gov/grants/naturalproducts>).

Storicamente, quasi tutte le preparazioni medicinali sono state ottenute da sostanze naturali e poi utilizzate come rimedi potenziali o effettivi contro una notevole vastità di malattie. Considerando solo il mondo vegetale, attualmente oltre 35.000 specie vegetali sono utilizzate per scopi medicinali in tutto il mondo ("herbal medicines" secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS e il *National Center for Complementary and Integrative Health* - NCCIH), ma si stima che esistano circa 420.000 specie vegetali per le quali si hanno conoscenze ancora molto limitate. Nella medicina occidentale convenzionale, circa l'80% dei farmaci antimicrobici, cardiovascolari, immunosoppressori e antitumorali contengono uno o più ingredienti derivati dalle piante o sviluppati sinteticamente da esse (Pan S.Y. *et al.*, 2013) (tabella 1). L'OMS (<https://www.who.int/traditional-complementary-integrative-medicine/en/>) stima che i farmaci a base di erbe medicina-

li forniscano assistenza sanitaria primaria per circa 3,5 - 4 miliardi di persone in tutto il mondo e circa l'85% della medicina tradizionale comporta l'impiego di estratti vegetali (Pan S.Y. *et al.*, 2013). Nel loro ecosistema, le piante sono continuamente esposte a una vasta gamma di stress e condizioni ostili. I fattori di stress che influenzano la "fitness" delle piante includono fattori ambientali cosiddetti abiotici (come carenza di nutrienti, ipossia / anossia, siccità, salinità, mancanza di ossigeno, fluttuazioni di temperatura, alta intensità della luce), fattori ambientali derivati da attività antropogeniche (come pesticidi, inquinanti, aumento delle radiazioni UV) e fattori biotici quali batteri, funghi, virus, nematodi, insetti ed erbivori. A causa della loro struttura sessile e delle continue sollecitazioni stressanti le piante hanno imparato a co-evolversi con i loro nemici naturali e a resistere ai loro attacchi per oltre 350 milioni di anni. Sebbene prive di un sistema immunitario paragonabile a quello degli animali, esse si sono evolute in modo sorprendente con una serie di difese chimiche denominate metaboliti secondari contro predatori, per la competizione interspecifica o per facilitare i processi riproduttivi. Questi composti possono essere o costitutivi, immagazzinati in forme inattive, o inducibili in risposta all'attacco di agenti patogeni. I primi sono conosciuti come fitoanticipine e i secondi come fitoalessine. Alcune fitoanticipine (comprese saponine, glicosidi cianogenici e glucosinolati) si trova-

Farmaci e/o potenziali rimedi terapeutici di origine vegetale		Specie vegetali da cui sono estratti i principi attivi	Provenienza delle specie vegetali
Analgesici	Aspirina	<i>Salix species</i>	Europa
	Morfina	<i>Papaver somniferum</i>	Iran, Iraq
	Codeina		
Cardiotonici	Digitalina	<i>Digitalis purpurea</i>	UK-Europa
Anti-malarici	Chinino	<i>Chincona species</i>	Amazzonia
	Artemisinina	<i>Artemisia annua</i>	Cina
Anti-ipertensivi	Reserpina	<i>Rauwolfia serpentina</i>	India
Stimolanti per la memoria	Fisostigmina	<i>Physostigma venenosum</i>	Africa occidentale
Rilassanti muscolari	Tubocurarina	<i>Chondrodendrum species</i> <i>Strychnos species</i>	Amazzonia
Anti-tumorali	Taxolo (paclitaxel)	<i>Taxus brevifolia</i> <i>Taxus baccata</i>	Costa pacifica degli USA
	Vincristina	<i>Catharantus roseus</i>	Madagascar
	Vinblastina		
	Podofilottossine	<i>Podophyllum hexandrum</i> <i>Podophyllum peltatum</i>	Regioni orientali dell'America settentrionale
Antimicrobici	Allicina	<i>Allium sativum</i>	Asia
	Berberina	<i>Berberis species</i>	Nord America, Sud America, Eurasia e Nord Africa
	Aloina e altri antrachinoni	<i>Aloe barbadensis</i> <i>Aloe vera</i>	ubiquitaria
	Oli essenziali e componenti	Varie specie di piante aromatiche	Europa, Asia, Africa, America, Australia
Immuno-soppressori	Fitocannabinoidi	<i>Cannabis sativa</i>	Asia centrale, Cina
	Tetrandrina	<i>Stephania tetrandra</i>	

Tabella 1.
Alcuni esempi di farmaci e /o potenziali rimedi terapeutici di origine vegetale

no sulla superficie della pianta, mentre altre sono presenti in vacuoli o organelli e vengono rilasciate tramite idrolisi enzimatica dopo l'attacco da parte dei patogeni. Le fitoalessine (inclusi terpenoidi, glicosteroidi, flavonoidi e polifenoli) sono piccole molecole sintetizzate e accumulate nella pianta dopo il riconoscimento di particolari molecole, dette elicitori, che segnalano alla pianta l'attacco dell'aggressore. Quindi comprendere come le piante si difendono è essenziale non solo per proteggere le nostre risorse alimentari, ma anche per trarre dalla loro ricca composizione chimica, eventuali farmaci e /o potenziali rimedi terapeutici.

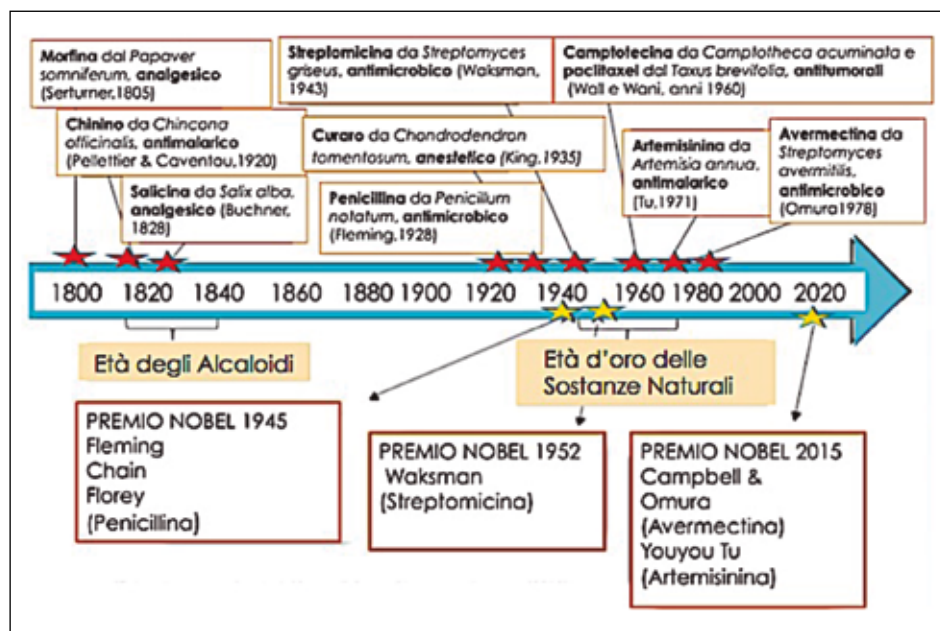
La figura 1 riporta alcuni esempi, dal 1800 a oggi, di molecole derivate da sostanze naturali che hanno cambiato la storia della medicina e i vari premi Nobel assegnati per le scoperte in tale campo: dalla morfina usata come analgesico ed estratta dai semi di *Papaver somniferum* dall'apprendista farmacista di 21 anni Friedrich Sertürner nel 1805 (Hamilton G.R. *et al.*, 2000), al chinino, antimalarico, scoperto in *Chincona officinalis* nel 1920, passando poi alla scoperta della penicillina, estratta dal fungo *Penicillium notatum* nel 1928, fino alla scoperta di altri antibiotici, quali per esempio la streptomicina nel 1943 da *Streptomyces griseus*.

dialfarm
S.r.l.

Tel. 06.92.01.20.78 - 06.92.70.20.06
Fax 06.92.01.17.58
Via Goito, 20 - 04011 Aprilia (LT)
www.dialfarm.it
Servizi di consulenza per prodotti dietetici e di erboristeria

Assistenza presso il Ministero della Sanità
Studio e messa a punto formulazioni
Messa a punto testi di legge per etichette ed astucci
Stesura schede tecniche
Stesura e revisione testi materiali pubblicitari
Formazione tecnico scientifica della rete di vendita
Pratiche di notifica prodotti dietetici ai sensi del D.L. 111
Pratiche di autorizzazione Ministeriale per officine di produzione
Ricerca fornitori qualificati
Fornitura capsule gelatina molle

Figura 1. Cronologia che illustra le scoperte eccezionali dal mondo naturale: dal 1800 a oggi alcuni esempi di molecole derivate da sostanze naturali che hanno cambiato la storia della medicina (in alto) e premi Nobel per le scoperte in questo campo (in basso). (modificata da Maroccia et al., *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018)



Un problema in crescita

Tra le sostanze di origine naturale, la scoperta degli antibiotici di origine microbica, nella cosiddetta epoca d'oro della metà del 20° secolo, ha permesso la realizzazione di procedure mediche come farmaci salvavita, per esempio per interventi chirurgici complessi, protesi d'anca, chemioterapie antitumorali, trapianti d'organo e altro. Tuttavia la crescente frequenza di infezioni microbiche resistenti agli antibiotici in medicina umana, medicina veterinaria, agricoltura e nel settore zootecnico, dovuta al grande e talvolta inappropriato uso degli antibiotici, dimostra chiaramente che sono fondamentali nuove molecole sicure ed efficaci, a sostegno delle sempre più limitate opzioni terapeutiche, per affrontare questa grave problematica di salute pubblica: l'antibiotico-resistenza. Attualmente negli USA almeno 2 milioni di persone contraggono infezioni resistenti agli antibiotici e, di queste, ogni anno ne muoiono 23.000 (<https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html>); mentre si stima che ogni anno, nell'Unione Europea le infezioni

resistenti ai medicinali siano responsabili del decesso di almeno 33.000 pazienti (un terzo solo in Italia) con un costo maggiore di 1,5 miliardi di euro in spese sanitarie supplementari e in perdita di produttività. Questi risultati sono estrapolati dalla rivista *Lancet Infectious Diseases* in merito a dati del 2015 ottenuti, per cinque infezioni resistenti, dal network di sorveglianza dell'*European Centre for Disease Prevention and Control*. Nel lavoro gli autori sottolineano come il numero di decessi europei sia pari a quello dovuto a HIV, tubercolosi e influenza insieme e, come l'aumento delle infezioni antibiotico-resistenti sia largamente dovuto a *Escherichia coli* produttore di β -lattamasi ad ampio spettro (ESBL) e a *Klebsiella pneumoniae* produttore di carbapenemasi (Tacconelli E., Pezzani M.D., 2019; Cassini A. et al., 2019).

L'OMS ha messo chiaramente in evidenza che i batteri patogeni multi-resistenti potrebbero, molto probabilmente, portare il mondo alla rinascita di una nuova epoca pre-antibiotica. Di conseguenza, per impedire tale fenome-

no, si ritengono necessari e di primaria importanza continui sforzi per promuovere non solo un uso prudente degli antimicrobici, ma anche misure di prevenzione e di controllo delle infezioni a livello globale e soprattutto nuove alternative o integrazioni terapeutiche. Nel 2016 Jim O'Neill, in *"The Review on Antimicrobial Resistance"*, ha presentato uno scenario apocalittico per cui, se non si interviene a frenare il fenomeno entro il 2050, i batteri resistenti agli antibiotici saranno la prima causa di morte nel mondo, con un tributo annuo di oltre 10 milioni di vite che sorpasserà il numero dei decessi per cancro (O'Neill J., 2016). Nonostante l'impellente necessità di nuovi farmaci per le motivazioni suddette, negli ultimi 20 anni sono stati approvati solo pochi nuovi antibiotici per uso clinico e in particolare dal 1962 al 2000 non è stata registrata alcuna nuova classe di antibiotici (Fischbach M.A., Walsh C.T., 2009). Di fronte a sfide scientifiche, economiche e normative, il settore farmaceutico non ha risposto prontamente all'eventuale minaccia di un'epoca pre-antibiotica e

ha preferito investire in farmaci più redditizi.

L'industria farmaceutica ha in gran parte abbandonato lo studio delle sostanze naturali a favore dello studio di grandi librerie di molecole sintetiche a causa delle difficoltà nell'identificazione di nuovi *scaffolds* di antibiotici dal prodotto naturale. Attualmente le nuove piattaforme tecnologiche (genomica, bioinformatica, proteomica, metabolomica, trascrittomica, biologia dei sistemi, etc.), insieme alle conoscenze etnofarmacologiche, potrebbero consentire altre strategie di identificazione di nuove molecole antimicrobiche nel campo delle sostanze naturali (Pan S.Y. *et al.*, 2013; Cragg G.M., Newman D. J., 2013).

Per fronteggiare le tante problematiche di salute pubblica, i vari enti di ricerca hanno preso in considerazione l'enorme biodiversità del mondo vegetale, in quanto notoriamente fonte importante di potenziali farmaci quali per esempio molecole anti-infettive, anche se con un'attività antimicrobica generalmente inferiore di diversi ordini di grandezza di quella dei comuni antibiotici prodotti da batteri e funghi (Tegos G. *et al.*, 2002; Borges A. *et al.*, 2016).

Tra i possibili approcci antimicrobici di origine naturale, la letteratura scientifica mette in evidenza i peptidi, piccole molecole naturali che fanno parte del sistema immunitario innato di diversi organismi, tra cui le piante, e gli oli essenziali, complesse miscele di origine vegetale con proprietà biologiche uniche e poliedriche.

Sia i peptidi antimicrobici, sia gli oli essenziali insieme ai loro derivati presentano conclamate attività antibatteriche, antiparassitarie, antivirali e in base a ciò potrebbero diventare un'integrazione promettente a quegli antibiotici ormai quasi inefficaci nella lotta contro i batteri multi-resistenti.

Le grosse potenzialità degli oli essenziali per la prevenzione e il trattamento delle diverse infezioni microbiche, anche farmaco-resistenti, risiedono non solo nell'ampio spettro di attività biologiche, ma anche per la loro biodegradabilità e la loro esigua tossicità, nonché per la loro sinergia d'azione in combinazione con gli antibiotici e l'attuale assenza di acquisizione di resistenza batterica ai loro costituenti (Sienkiewicz M. *et al.*, 2012).

Queste complesse miscele di metaboliti secondari volatili ottenuti dalle parti più svariate delle piante aromatiche, vengono definite dalla Farmacopea Europea (*Euro-*

pean Pharmacopoeia 8th edition. Strasbourg: Council of Europe; 2014) come "prodotti odorosi, solitamente di composizione complessa, ottenuti da una materia prima vegetale botanicamente definita, attraverso distillazione in corrente di vapore, distillazione a secco o un appropriato processo meccanico senza riscaldamento. Sono di solito separati dalla fase acquosa attraverso un processo fisico che non influenza significativamente la loro composizione". Come sostanze di origine vegetale sono parti integranti della Fitoterapia, medicina complementare riconosciuta dall'OMS e in Italia secondo l'importante accordo

CICLISTA QUOTIDIANO?



VIENI A SCOPRIRE **ABC**

LA RIVISTA PER TE CHE AMI E VIVI LA BICI

COLLEGATI A WWW.RIVISTABC.COM
E SCARICA SUBITO LA TUA COPIA OMAGGIO



Foto di S. Deckard

Un campo di lavanda

Stato-Regioni, sancito il 7 febbraio 2013.

La ricerca in Italia: le potenzialità degli oli essenziali

Il nostro gruppo di ricerca, presso il Reparto di Antibiotico Resistenza e Patogeni Speciali (AR-PS) del Dipartimento di Malattie Infettive (DMI) dell'ISS in collaborazione con altri gruppi di ricerca dell'Istituto stesso, con alcune Università e associazioni scientifiche, tra cui la Società Italiana per la Ricerca sugli Oli Essenziali (SIROE), ha maturato esperienza nella validazione dell'efficacia di principi farmacologicamente attivi, estratti da oli essenziali come possibili mezzi integrativi per ridurre l'uso degli antibiotici e per contrastare la crescente resistenza agli antibiotici, nel campo della prevenzione e terapia delle infezioni batteriche e fungine invasive e mucosali. Sono state eseguite e, sono attualmente in corso di studio, rigorose ricerche su vari oli essenziali, idrolati e i loro principi attivi in tema di: attività microbica *in vitro* anche in combinazione con farmaci convenzionali; attività microbica *in vivo* in infezioni sistemiche e mucosali causate dai vari agenti patogeni; meccanismo di azione a livello cellulare e molecolare; attività antinfiammatoria ed eventuali effetti tossicologici su linee cellulari. Particolare attenzione è stata sempre data al concetto di qualità del prodotto e all'impatto in termini di tossicità e sicurezza d'uso sull'uomo e sul microbiota. Il gruppo di ricerca ha studiato in particolare *in vitro* e *in vivo*, con metodi validati, il *tea tree oil* (TTO), un olio essenziale estratto dalla pianta aromatica di origine australiana *Melaleuca alternifolia*, conforme alla farmacopea europea e a norme ISO, condizione importante per poter eseguire una sperimentazione rigorosamente scientifica.



Foto di S. Deckard



Foto di S. Deckard

Ha quindi dimostrato per la prima volta l'efficacia del TTO e del suo componente principale, il terpine-4-olo, contro le infezioni mucosali farmaco-resistenti causate da *Candida albicans* non solo *in vitro*, prendendo come riferimento metodi standardizzati, ma anche *in vivo* utilizzando un modello preclinico, usato anch'esso per validare i farmaci convenzionali (Mondello F. *et al.*, 2003; Mondello F. *et al.*, 2006).

Sulla rivista scientifica *Phytotherapy Research* ha poi pubblicato con la dott.ssa Maura Di Vito, al tempo interna presso il dipartimento di Malattie Infettive, che dispositivi medici vaginali, a base di TTO e regolarmente in commercio, sono efficaci antifungini *in vitro* e che, degno di nota, non danneggiano il microbiota vaginale alle concentrazioni prescritte (Di Vito M. *et al.*, 2015).

Sulla base di questi risultati si è potuto effettuare, grazie anche alla collaborazione con altri gruppi di ricercatori afferenti ad altrettanti prestigiosi gruppi di ricerca dell'Università di Bologna e dell'Università di Bari, un ulteriore studio per valutare l'efficacia anti-*Candida* e la sicurezza dell'associazione di probiotici, per via orale, e ovuli vaginali a base di TTO in volontarie con candidosi vaginale. Per la prima volta abbiamo individuato l'attività benefica di questa associazione, volta da un lato ad aggredire il fungo, decontaminando il canale vaginale con il TTO, e dall'altro a contrastare la sua colonizzazione reintegrando la flora benefica con ceppi probiotici, il tutto senza riscontrare alcun residuo dei componenti del TTO a livello sistemico, tanto meno effetti collaterali associati a questi compo-

nenti naturali. Sebbene la ricerca sia stata condotta su un campione ristretto di donne e sia necessario sviluppare ulteriori studi su gruppi più ampi, i dati raccolti rappresentano un buon viatico per ulteriori indagini che potrebbero aprire nuove strade alla cura della candidosi (Di Vito M. *et al.*, 2016).

Alla luce dei nostri studi preclinici pregressi, insieme a quelli di altri ricercatori e al nostro studio pilota sopra citato, sarebbero utili studi clinici randomizzati controllati per determinare l'indice terapeutico del TTO e del suo principale componente, il terpine-4-olo, contro la candidosi vulvovaginale ricorrente, per cui attualmente nessuna cura eradicante è disponibile.

Si è dimostrata inoltre, anche in questo caso per la prima volta, l'efficacia *in vitro* sempre del TTO



Foto di James Steakley

Cinchona officinalis

e del suo principale componente, il terpinene 4-olo, non solo in forma liquida, ma anche sotto forma di vapore nei confronti del batterio *Legionella pneumophila* ai fini della problematica del controllo a lungo termine della contaminazione da *Legionella* spp. nei sistemi di distribuzione idrica (Mondello *et al.*, 2009). Tali studi hanno poi portato alla formulazione di un brevetto su un disinfettante naturale anti-*Legionella* a base di terpinene-4-olo (Mondello F., Ricci ML *et al.*, 2012).

Oltre al TTO, il nostro gruppo di ricerca ha collaborato allo sviluppo di studi volti a indagare l'efficacia di altri oli essenziali e idrolati (prodotti di scarto del processo di distillazione utilizzato per la produzione del corrispondente olio essenziale) nei confronti di ceppi fungini e batterici multi-resistenti fino ad arrivare alla formulazione di un brevetto di un presidio medico per la cura o la prevenzione di patologie microbiche cutanee (inventori: Maura Di Vito, Paola Mattarelli, Monica Mariana Modesto del DISTAL dell'Università *Alma Mater Studiorum* – Università di Bologna, Francesca Bugli del dip. di Microbiologia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma e Francesca Mondello del DMI dell'ISS) (<https://www.unibo.it/it/ricerca/imprese-e-ricerca/brevetti/2019/presidio-medico-per-la-cura-di-patologie-cutanee>).

I nostri dati pubblicati su riviste nazionali e internazionali sono stati molto citati dalla comunità scientifica e hanno dato notevole impulso ad altre pubblicazioni scientifiche in questa area di ricerca. I risultati riportati dalla letteratura risultano molto incoraggianti per poter contrastare la farmacoresistenza microbica in futuro, ma la qualità della ricerca e le evidenze scientifiche disponibili devono assolutamente essere implementate per confermare pienamente le proprietà terapeutiche e gli eventuali effetti colla-

terali di tali sostanze di origine vegetale.

Gli oli essenziali infatti presentano oltre a notevoli vantaggi suddetti anche alcune limitazioni, come il forte sapore dato dalle proprietà organolettiche, la bassa solubilità in acqua e la bassa stabilità chimica, anche se studi recenti (Rai M *et al.*, 2017) hanno dimostrato che nanoparticelle funzionalizzate con oli essenziali possono significativamente aumentare il potenziale antimicrobico contro i patogeni multi-resistenti, sia a causa di un aumento della stabilità chimica e della solubilità, sia per la diminuzione della rapida evaporazione e della degradazione dei componenti attivi dell'olio essenziale.

Tuttavia, ancora poco si sa sulle interazioni che portano a effetti antimicrobici additivi, sinergici o antagonisti o addirittura modulanti i fattori di virulenza. Sebbene il meccanismo d'azione di alcuni componenti degli oli essenziali sia stato chiarito in molti lavori pionieristici nel passato, manca ancora una conoscenza dettagliata della maggior parte degli oli essenziali, dei loro componenti e del loro meccanismo d'azione. Tra i meccanismi d'azione ormai noti degli oli essenziali ricordiamo i danni alla membrana dei microrganismi, la soppressione di alcuni fattori di virulenza, tra cui enzimi e tossine, e l'inibizione della formazione di biofilm microbici.

Lo sfruttamento delle sinergie tra gli oli essenziali, i loro componenti e i farmaci convenzionali quando usati a concentrazioni sub-inibenti, insieme all'applicazione di oli essenziali incapsulati, caratterizzati dal loro rilascio controllato e prolungato, potrebbero migliorare l'indice terapeutico di alcuni medicinali (attualmente tossici per l'ospite alle dosi terapeutiche) e costituire in un prossimo futuro un buon supporto o un'eventuale integrazione alla terapia antibiotica.



Amici PER NATURA

Dalle piante officinali, una linea di prodotti dedicata al benessere dei nostri animali

Mangime complementare in compresse e in polvere con ingredienti a effetto fisiologico e nutritivo indicati per favorire la normale funzionalità digestiva dell'organismo



APA-CT Srl

Tel. 0543 705152

Fax 0543 707315

info@greenvet.com

www.greenvet.com



Foto di S. Deckard

Un antico
carretto per la
raccolta della
lavanda e i
contenitori per
l'olio essen-
ziale dopo la
distillazione

Non in ultimo è fondamentale sottolineare l'urgenza di robusti investimenti in modo da incoraggiare ricerche approfondite, meccanicistiche e non esclusivamente descrittive ed empiriche. Solo così la ricerca potrà portare a risultati che dimostrino la reale prospettiva di nuove soluzioni preventive e/o terapeutiche, che superino alcune aree di criticità largamente presenti nel settore. In ogni caso, per poter includere gli oli essenziali nell'armamentario terapeutico contro le infezioni microbiche, anche farmacoresistenti, sono ovviamente fondamentali ulteriori studi farmacocinetici, clinici e controlli, ai quali i farmaci sono sottoposti, per verificare la sicurezza d'uso e l'efficacia di tali fitoestratti.

Per concludere si può evincere che il successo delle sostanze naturali nella scoperta di nuovi farmaci e di nuove armi contro le infezioni microbiche emergenti

e resistenti, è fondamentale associato alla loro complessa diversità strutturale, nonché al continuo progresso tecnologico nella comprensione di nuovi meccanismi di azione.

***Dipartimento di Malattie Infettive (DMI), Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma**

***Dipartimento di Scienze e Tecnologie Agro-Alimentari (DISTAL), Università di Bologna "Alma Mater Studiorum", Bologna**

Bibliografia

Borges A, Abreu AC, Dias C, Saavedra MJ, Borges F, Simões M. New Perspectives on the Use of Phytochemicals as an Emergent Strategy to Control Bacterial Infections Including Biofilms. *Molecules*. 2016 Jul; 21(7): 877.
Cassini A, Diaz Högberg L, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Skov Simonson G, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim Driss A, Cravo Oliveira T, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL. At-

tributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):55-56.

Cragg GM, Newman DJ. Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jun;1830(6):3670-95.

Fischbach MA, Walsh CT. Antibiotics for emerging pathogens. *Science*. 2009;325(5944):1089-93.

Di Vito M, Mattarelli P, Modesto M, Girolamo A, Ballardini M, Tamburro A, Meledandri M, Mondello F. In Vitro Activity of Tea Tree Oil Vaginal Suppositories against *Candida* spp. and Probiotic Vaginal Microbiota. *Phytother Res*. 2015 Oct;29(10):1628-33.

Di Vito M, Fracchiolla G, Mattarelli P, Modesto M, Tamburro A, Padula F, Agatensi L, Giorlandino F R, Girolamo A, Carbonara G G, Carrieri A, Corbo F, Mondello F. Probiotic and Tea Tree Oil Treatments Improve Therapy of Vaginal Candidiasis: A Preliminary Clinical Study. *Med J Obstet Gynecol*. 2016; 4(4): 1090.

Hamilton GR, Baskett TF. In the arms of Morpheus the development of morphine

for postoperative pain relief. *Can J Anaesth*. 2000 Apr;47(4):367-74.

Mondello F, Marella AM, Bellardi MG, Di Vito M. (Ed.). *Oli essenziali per la salute dell'uomo e la salvaguardia dell'ambiente*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/6).

Mondello F, Girolamo A, Scaturro M, Ricci ML. Determination of *Legionella pneumophila* susceptibility to *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil by an improved broth microdilution method under vapour controlled conditions. *J Microbiol Methods* 2009;77:243-8.

Mondello F, Ricci ML Inventors: Brevetto - International Application PCT/IT2011/000267 Patent WO/2012/014, 244, 2012. *Use of terpinen-4-ol as antimicrobial agent against bacteria of Legionella genus*.

Mondello F, De Bernardis F, Girolamo A, Salvatore G, Cassone A. *In vitro* and *in vivo* activity of tea tree oil against

azole-susceptible and-resistant human pathogenic yeasts. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1223-9.

Mondello F, De Bernardis F, Girolamo A, Cassone A, Salvatore G. *In vivo* activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic *Candida* species. *BMC Infect Dis*. 2006 Nov 3;6:158.

O'Neill J. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. The Review On Antimicrobial Resistance. May 2016.

Pan SY, Zhou SF, Gao SH, Yu ZL, Zhang SF, Tang MK, Sun JN, Ma DL, Han YF, Fong WF, Ko KM. New Perspectives on How to Discover Drugs from Herbal Medicines: CAM's Outstanding Contribution to Modern Therapeutics. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:627375

Rai M, Paralikar P, Jogee P, Agarkar G,

Ingle AP, Derita M, Zacchino S. Synergistic antimicrobial potential of essential oils in combination with nanoparticles: Emerging trends and future perspectives. *Int J Pharm*. 2017, 519(1-2):67-78.

Sienkiewicz M, Kowalczyk E, Wasiele M. Recent patents regarding essential oils and the significance of their constituents in human health and treatment. *Recent Pat Antimicrob Drug Discov*. 2012 Aug;7(2):133-40. Review.

Tacconelli E, Pezzani MD. Public health burden of antimicrobial resistance in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):4-6.

Tegos G, Stermitz FR, Lomovskaya O, Lewis K. Multidrug pump inhibitors uncover remarkable activity of plant antimicrobials. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2002;46:3133-3141.

Wohlleben W, Mast Y, Stegmann E Ziemert N. Antibiotic drug discovery. *Microb Biotechnol*. 2016 Sep;9(5):541-8.

A. MINARDI & FIGLI S.R.L.

Via Boncellino 32 - 48012 Bagnacavallo (Ra) - Tel. 0545 61460 - Fax 0545 60686

DAL 1930 LAVORAZIONE E COMMERCIO PIANTE OFFICINALI



www.minardierbe.it

info@minardierbe.it

