



Estrazione  
di olio es-  
senziale di  
lavandino

## OLI ESSENZIALI

### *Sinergia con antibiotici ed azione anti-virulenza di oli essenziali e spezie nella lotta contro l'antibiotico-resistenza*

*Il fenomeno della resistenza agli antibiotici da parte dei batteri è un problema sempre più rilevante nella lotta alle malattie infettive. Lo sguardo della ricerca scientifica si sta rivolgendo con sempre più attenzione ai rimedi derivati dalle piante medicinali, in particolare agli oli essenziali, che nella loro composizione chimica annoverano centinaia di molecole chimiche differenti, e alle spezie. Dagli studi sulla loro attività farmacologica emerge la possibilità di una potenziale azione sinergica con i farmaci antibiotici, che può essere un valido modo di contrastare l'antibiotico-resistenza e offrire anche nuove possibilità terapeutiche con minori effetti collaterali.*

\* **Emanuela Marini**

\* **Gloria Magi**

\* **Bruna Facinelli**

**L**a medicina basata sull'uso delle piante è nata quando il pensiero scientifico non esisteva e ha avuto una sua formulazione e codificazione che non è anti-scientifica, bensì pre-scientifica. Nel passato le piante sono state la fonte di quasi tutte le preparazioni medicinali e ancora oggi sono presenti nella moderna farmacopea. La ragione sta nel fatto che le piante producono una grande varietà di metaboliti secondari con un largo spettro di attività biologiche, inclusa quella antimicrobica. Un esempio di piante utilizzate nella medicina tradizionale per la loro attività antimicrobica è rappresentato da *Chincona officinalis*, una pianta arborea autoctona delle Ande e importata dai gesuiti in Europa nel '600, e da *Artemisia annua*, una pianta erbacea utilizzata come infuso nella medicina tradizionale cinese, entrambe impiegate contro la malaria fin dall'antichità. La malaria è una malattia infettiva causata da un protozoo del genere *Plasmodium*, che si trasmette all'uomo attraverso la puntura di zanzara *Anopheles*. Attualmente è diffusa nelle regioni tropicali e sub-tropicali dove causa 200-300 milioni di casi/anno con una mortalità che si aggira sui 2-3 milioni morti/anno soprattutto tra i bambini in Africa. In passato era molto diffusa anche in Italia dove è stata

praticamente eradicata grazie alle campagne antimalariche a base di insetticidi e alla bonifica delle zone paludose; l'ultima epidemia si è verificata in Sicilia negli anni '50. In Italia, attualmente, si verificano solo casi di malaria da importazione ma la possibilità che possa ripresentarsi esiste in quanto sacche di *Anopheles* persistono in alcune zone umide della nostra Penisola. Le piante sopra menzionate contengono due potenti composti antimalarici: il chinino (*Cinchona officinalis*), che oltre ad avere proprietà antimalariche possiede proprietà antipiretiche e analgesiche, e l'artemisinina (*Artemisia annua*) isolata per la prima volta nel 1972 dalla scienziata cinese Tu Youyou, insignita per questa scoperta del premio Nobel per la Medicina nel 2015.

Il potere antimicrobico delle piante costituisce un pilastro della medicina tradizionale ma, a partire dagli anni '40 con l'avvento degli antibiotici, è stato dimenticato, anzi snobbato dalla medicina convenzionale. Tuttavia, negli ultimi anni, l'aumento e la diffusione dei batteri antibiotico-resistenti ha risvegliato l'interesse nei confronti di fitocomposti come possibili agenti antimicrobici adiuvanti e/o alternativi agli antibiotici. La diffusione dell'antibiotico resistenza nei batteri è un fenomeno segnalato fin dall'inizio degli anni '90 nel libro "*The antibiotic paradox. How Miracle Drugs are Destroying the Miracle*"<sup>1</sup> in cui l'autore, Stuart B. Levy, dimostrava come le migliaia di tonnellate di antibiotici utilizzati in medicina umana, medicina veterinaria (compreso l'uso come promotori della crescita nel bestiame), in agricoltura e acquacoltura facilitavano la selezione di microrganismi resistenti. Levy, Professore di Biologia Molecolare e Microbiologia alla *Tufts University School of Medicine* di Boston e Presiden-

te di "*Alliance for the Prudent Use of Antibiotics*", è un'autorità riconosciuta nel campo degli antibiotici e della resistenza, e le sue spiegazioni sul fenomeno dell'antibiotico resistenza rimangono valide oggi come allora. Gli antibiotici sono classificati secondo il loro bersaglio nella cellula batterica, cioè parete cellulare, DNA e RNA, membrana citoplasmatica, sintesi proteica e vie metaboliche. I batteri possono diventare resistenti essenzialmente per inattivazione dell'antibiotico, modificazione del bersaglio dell'antibiotico, o per la presenza di pompe di efflusso che espellono l'antibiotico fuori dalla cellula. Gli antibiotici, spiegava Levy, esercitano una forte pressione selettiva in quanto agiscono su bersagli vitali e selezionano all'interno della popolazione le cellule resistenti, per mutazione di geni endogeni o per acquisizione di geni di resistenza esogeni. Inoltre, la presenza nel genoma batterico di elementi genetici mobili in grado di diffondere la resistenza tra batteri appartenenti alla stessa specie, ma anche a specie e generi diversi, ha determinato la disseminazione della resistenza nella popolazione batterica. Il ruolo svolto da pressione selettiva ed elementi genetici mobili è oggi ampiamente dimostrato ed è ormai chiaro che sono stati gli stessi antibiotici, usati ed abusati, i responsabili della resistenza. Levy includeva inoltre nelle sue considerazioni sulla pressione selettiva anche i disinfettanti e gli antisettici, in quanto i geni di resistenza a queste sostanze possono essere localizzati sugli stessi elementi genetici mobili che veicolano la resistenza agli antibiotici.

L'emergenza globale dell'antibiotico-resistenza, unitamente al mancato/ridotto sviluppo di nuove molecole antibiotiche, rappresenta attualmente un grave

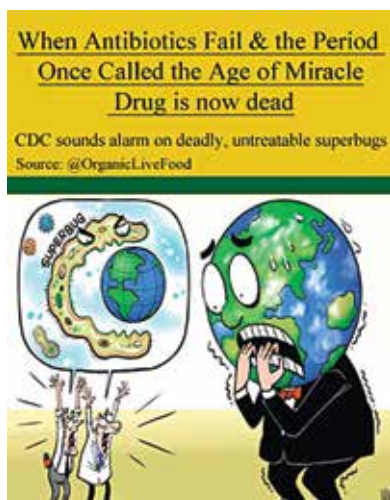


Figura 1. Allarme CDC

problema di salute pubblica in quanto può significare il ritorno a un'era pre-antibiotica in cui le infezioni causate da patogeni multi-resistenti risultano intrattabili (Figura 1). Nel febbraio 2017, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stilato una lista dei principali batteri patogeni antibiotico-resistenti per i quali sono indispensabili nuove molecole antibiotiche, suddivisi in tre gruppi in base alla priorità<sup>2</sup>. I patogeni più critici sono rappresentati da patogeni nosocomiali multi-resistenti come *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e molte Enterobacteriaceae, tra cui *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli* produttori di *Extended Spectrum Beta Lactamases* (ESBL), *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp. e *Morganella* spp.. Nel secondo gruppo sono compresi sia patogeni nosocomiali come *Enterococcus faecium* Vancomicina-Resistente (VRE) e *Staphylococcus aureus* Meticilino-Resistente (MRSA), sia *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Salmonella* spp. e *Neisseria gonorrhoeae*. Per i patogeni nosocomiali multi-resistenti è stato coniato l'acronimo ESKAPE: *E. faecium* VRE; *S. aureus* MRSA; *K.*

*pneumoniae* ed *E. coli* ESBL-produttori; *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae. Nel terzo gruppo sono compresi patogeni comunitari come *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, e *Shigella* spp. Si stima che nel 2050, se non si interviene, ci saranno più morti da infezioni resistenti che di tumore<sup>3</sup>. È quindi stringente la necessità di nuove strategie e di nuovi agenti antimicrobici che abbiano modalità di azione diverse rispetto a quelle degli antibiotici tradizionali. Numerosi studi, condotti secondo il metodo scientifico e pubblicati su riviste *peer-reviewed*, dimostrano le diverse azioni antimicrobiche di metaboliti secondari di numerose piante, suggerendo che le piante possono fornire strategie alternative per la lotta contro i batteri resistenti. Anche l'OMS si è pronunciata favorevolmente a proposito dell'utilizzo terapeutico di piante medicinali, stimolando la ricerca scientifica nella direzione dell'approfondimento chimico, farmacologico e clinico, al fine di "confermare, spiegare e precisare le molte proprietà medicamentose delle piante allo scopo di consolidare e sviluppare un'importante realtà terapeutica dal profondo significato scientifico, sociale ed economico"<sup>4</sup>.

Le principali sostanze di origine vegetale con proprietà antimicrobiche includono oli essenziali e spezie, o i loro componenti attivi<sup>5,6</sup>. Come gli antibiotici, molti composti derivati da piante possono avere azione antimicrobica. Alcuni fitocomposti possono essere battericidi, cioè in grado di uccidere i batteri o batteriostatici, capaci di inibire o limitarne la replicazione. La più bassa quantità di sostanza in grado di inibire la moltiplicazione batterica è indicata con il termine di Minima Concentrazione Inibente (MIC). Alcuni fitocomposti a concentra-

zioni più basse della MIC, cioè a concentrazioni sub-MIC, possono agire in sinergia con concentrazioni sub-MIC di antibiotici convenzionali. La sinergia si verifica quando la combinazione di due sostanze antimicrobiche produce un effetto complessivo superiore alla somma dei singoli effetti. L'azione sinergica è in grado di ripristinare la sensibilità di un determinato patogeno a un antibiotico verso il quale è resistente. Infine, alcuni fitocomposti sono in grado di ridurre la virulenza batterica interferendo per lo più con il sistema di comunicazione dei batteri, *quorum sensing*, utilizzato dai patogeni per coordinare l'espressione di geni di virulenza che determinano l'instaurarsi di un'infezione. L'inibizione dei fattori di virulenza disarmo il patogeno, anziché agire direttamente sulla vitalità o la crescita.

### Azione antimicrobica di oli essenziali

In tutte le culture, le piante aromatiche hanno goduto di uno *status* particolarmente importante, probabilmente e originariamente proprio per le loro caratteristiche organolettiche che ne hanno certamente favorito l'individuazione. Se sfregiamo tra le mani un rametto di lavanda, rosmarino, timo, menta o di camomilla, oppure sbucciamo un'arancia è possibile percepire un intenso profumo che consente di riconoscere immediatamente la pianta. Il profumo deriva dall'olio essenziale, una miscela di sostanze aromatiche piuttosto complesse (metaboliti secondari a basso peso molecolare) presenti sotto forma di minuscole goccioline nei fiori, nelle foglie, nella buccia degli agrumi, nella resina e nel legno di molte piante. Gli oli essenziali, prodotti dalla pianta per attirare gli impollinatori o per difendersi dagli attacchi di patogeni sono

volatili, sono solubili in olio e in alcool ma non in acqua e si possono ottenere attraverso diversi metodi di estrazione, tra i quali il più diffuso è la distillazione in corrente di vapore. Nonostante questo tipo di estrazione sia molto antico e sia stato sviluppato dagli arabi più di mille anni fa, la distillazione non veniva utilizzata per isolare gli oli essenziali, bensì per ottenere le acque aromatiche, considerate le vere “essenze” delle piante. Poiché non tutte le molecole odorose e volatili sono insolubili in acqua, alcune di queste (quelle più idrosolubili) rimangono in soluzione a una concentrazione di solito molto bassa (raramente più dell'1%) ma sufficiente per emanare profumo ed esercitare alcuni effetti. Le piante ricche di oli essenziali sono utilizzate da millenni a fini terapeutici per la loro azione antimicrobica e i loro aromi hanno rappresentato una delle merci più importanti nel mondo antico poiché rappresentavano la principale forma di prevenzione contro le epidemie. A partire dal XIX secolo, lo sviluppo della chimica permise per la prima volta di identificare i vari componenti degli oli essenziali. In seguito, la sintesi di sostituti sintetici pose le basi della moderna industria farmaceutica e decretò il rapido declino degli oli essenziali. Dall'inizio degli anni '90, si è sviluppato però un rinnovato interesse nei confronti degli oli essenziali che vengono ora studiati secondo il metodo scientifico per le loro innumerevoli proprietà e le possibili applicazioni in campo medico, veterinario e agrario. Ogni olio essenziale può contenere oltre 100 diversi componenti, comprendenti aldeidi, alcoli, chetoni, esteri, fenoli, e terpeni. L'aroma di un olio essenziale è dato dalla combinazione di tutti i suoi componenti. In genere, 2 o 3 componenti sono presenti in con-

centrazione relativamente alta (20-95%) e altri in quantità minori o in tracce, ma anche quelli presenti in concentrazioni minime giocano un ruolo fondamentale nel determinare le proprietà organolettiche e biologiche. I terpeni, idrocarburi con formula generale  $(C_5H_8)_n$ , rappresentano la classe più abbondante di metaboliti secondari e comprendono più di 22.000 composti descritti. L'attività antimicrobica di un olio essenziale varia da un microrganismo all'altro ed è strettamente connessa alla composizione chimica e alla concentrazione dei suoi costituenti, che non dipendono solo dalla specie, ma anche da altri fattori come la provenienza della pianta, la parte usata, lo stadio di sviluppo, le condizioni di crescita e la distillazione.

Gli oli essenziali possiedono un elevato potere battericida e batteriostatico, cioè sono in grado di uccidere o inibire la moltiplicazione dei batteri patogeni. Molte piante utilizzate tradizionalmente nella preparazione e conservazione degli alimenti, come *Citrus aurantium* (arancio), *Citrus limon* (limone), *Lavandula angustifolia* (lavanda), *Matricaria chamomilla* (camomilla), *Mentha* spp. (menta), *Ocimum basilicum* (basilico), *Origanum vulgare* (origano), *Rosmarinus officinalis* (rosmarino), *Thymus vulgaris* (timo), *Salvia officinalis* (salvia), *Syzygium aromaticum* (chiodi di garofano), *Cinnamomum* spp. (cannella) etc. producono oli essenziali con azione diretta microbica nei confronti di importanti patogeni umani come *S. aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *P. aeruginosa*, *E. coli* enteroemorragico O157:H7<sup>7</sup>. L'azione microbica può essere determinata dall'olio essenziale *in toto* o da qualche componente principale come il carvacrolo (5-isopropil-2-metil-

fenolo) e il suo isomero timolo, presenti nell'olio essenziale di origano e timo; la cinnamaldehyde [(2E)-3-fenilprop-2-enale], presente nell'olio essenziale di cannella; l'eugenolo [2-metossi-4-(prop-2-en-1-il)-fenolo], presente nell'olio essenziale di chiodi di garofano e della cannella; il geraniolo, presente nell'olio essenziale di molte piante.

In particolare, l'attività antimicrobica del carvacrolo è nota da tempo. Attualmente il carvacrolo è classificato come GRAS (*Gene-*

*Herbo Veneta*  
Azienda Artigianale  
di prodotti fitoterapici e cosmetici



Herbo Veneta  
Via Umbria, 24 - 35043 Monselice -PD-  
[www.herboveneta.it](http://www.herboveneta.it) [info@herboveneta.it](mailto:info@herboveneta.it)

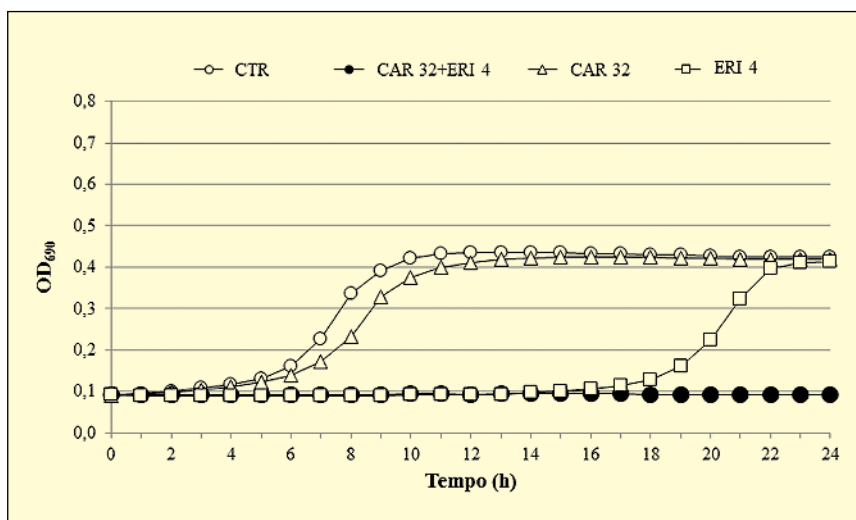


Figura 2. Sinergia tra carvacrolo ed eritromicina nei confronti di *S. pyogenes*.

rally Recognized As Safe) e approvato in Europa per l'utilizzo nell'alimentazione<sup>8</sup>: la sua attività antimicrobica viene attualmente sfruttata per il controllo della contaminazione degli alimenti da parte di patogeni Gram-positivi e Gram-negativi responsabili di infezioni/intossicazioni alimentari, per esempio *Bacillus cereus*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *E. coli* O157:H7, *P. fluorescens*, *Salmonella typhimurium* e *Vibrio cholerae*. Carvacrolo, timolo, eugenolo, cinnamalaldeide e geraniolo possono agire in sinergia con numerosi antibiotici nei confronti di patogeni resistenti, abbassando significativamente la MIC degli antibiotici<sup>9</sup>. L'attività è stata dimostrata *in vitro* nei confronti di batteri (*A. baumannii*, MRSA, *Mycobacterium tuberculosis*, *P. aeruginosa*) e funghi multi-resistenti (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*)<sup>7,9</sup>.

In un recente lavoro, abbiamo dimostrato la sinergia tra carvacrolo ed eritromicina nei confronti di ceppi clinici di *S. pyogenes* eritromicina-resistenti isolati da casi di faringotonsillite in età pediatrica<sup>10</sup> (Figura 2). *S. pyogenes* rappresenta uno dei più impor-

tanti patogeni umani, responsabili di faringotonsilliti e di infezioni invasive molto gravi. Alcuni oli essenziali sono inoltre in grado di ridurre la virulenza batterica interferendo con la capacità di aderire ai tessuti dell'ospite, di produrre biofilm, di invadere le cellule e di produrre tossine. Tra gli oli essenziali con documentata attività anti-virulenza troviamo quelli estratti da Tea tree (*Melaleuca alternifolia*), chiodi di garofano, origano, rosa (*Rosa damascena*), geranio (*Geranium* spp.), lavanda, rosmarino, cannella, e coriandolo (*Coriandrum sativum*)<sup>11</sup>. Per esempio, l'olio essenziale di Tea tree inibisce la produzione di listeriolisina O, una tossina che permette la sopravvivenza intracellulare di *L. monocytogenes*<sup>12</sup>; l'olio essenziale di coriandolo inibisce il quorum sensing di *A. baumannii* riducendone le capacità adesive e la produzione di biofilm<sup>13</sup>; l'olio essenziale di origano inibisce l'espressione di geni di virulenza di *E. coli* O157:H7<sup>14</sup>.

### Spezie come agenti antimicrobici

L'uso delle spezie è precedente alla storia scritta, gli archeolo-

gi hanno scoperto che erano già usate in civiltà antichissime ed erano molto preziose. Ottenute da fiori, frutti, radici, cortecce, germogli, semi e bacche, le spezie sono state usate per migliaia di anni come condimento e per la conservazione di alimenti e utilizzate come rimedio nella medicina tradizionale. La ricerca di spezie ha portato alla scoperta e alla sottomissione di continenti e alla fondazione e distruzione di imperi. Mentre l'uso delle spezie nell'alimentazione si è tramandato fino ai nostri giorni, il loro effetto terapeutico è stato quasi dimenticato.

Tra quelle presenti oggi sulle tavole, certamente il peperoncino piccante (*Capsicum* spp.) rappresenta la spezia più utilizzata al mondo, consumata giornalmente da un quarto della popolazione mondiale. Il peperoncino è usato come alimento fin da tempi antichissimi: dalla testimonianza di reperti archeologici sappiamo che già nel 5500 a.C. era conosciuto in Messico ed era la sola spezia usata dagli indiani del Perù non solo come alimento ma anche per usi medicinali. In Europa, il peperoncino giunse grazie a Cristoforo Colombo, che lo portò in Europa nel 1493. Il componente pungente del peperoncino, responsabile degli effetti sensoriali associati alla piccantezza, è la capsaicina [(*E*)-*N*-(4-idrossi-3-metossiben-zil)-8-metil-6-nonenamide], un alcaloide presente in diverse concentrazioni nelle diverse specie e

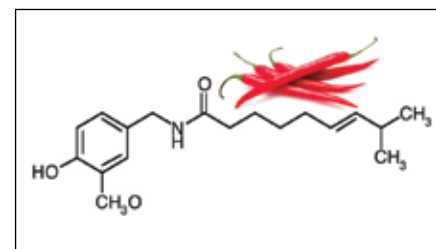


Figura 3. Struttura chimica della capsaicina.

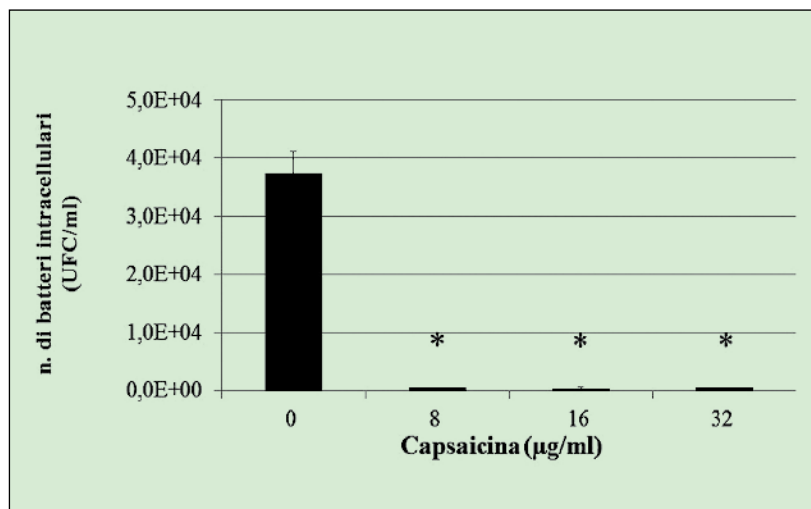


Figura 4. Riduzione di streptococchi intracellulari in presenza di capsaicina.

strata un'attività anti-virulenza della capsaicina nei confronti di *S. pyogenes*. Nel nostro studio, condotto *in vitro* su ceppi isolati da faringotonsillite e tutti invasivi per cellule respiratorie, abbiamo dimostrato che gli streptococchi cresciuti in presenza di concentrazioni sub-MIC di capsaicina non erano più in grado di invadere cellule respiratorie (Figura 4)<sup>19</sup>.

Un altro esempio di spezia con attività antimicrobica è rappresentato dalla curcuma ricavata dal rizoma di *Curcuma longa* (Zingiberacee), originaria dell'Asia sud-orientale e largamente im-

varietà (Figura 3). La capsaicina stimola le mucose della bocca e dello stomaco, aumentando la produzione di succhi gastrici e viene utilizzata per il trattamento topico del dolore neuropatico. Accanto alle sue proprietà analgesiche, la capsaicina ha dimostrato recentemente anche un'azione battericida. In particolare, la capsaicina è battericida nei confronti di *Helicobacter pylori*, un batterio in grado di resistere al pH di 1-2 dello stomaco e che in particolari condizioni può causare gastrite ed ulcera<sup>15</sup>. Inoltre, la capsaicina possiede un'azione anti-virulenza nei confronti di importanti patogeni umani: in *V. cholerae* provoca una inibizione della produzione della tossina colerica, la responsabile della secrezione di enormi quantità di fluidi nel lume intestinale e quindi della diarrea tipica del colera; in *S. aureus* provoca un'inibizione dell'invasione cellulare e dell'attività emolitica; in *Porphyromonas gingivalis*, un componente della placca batterica responsabile di parodontopatie, provoca l'inibizione della produzione di biofilm<sup>16-18</sup>. In un lavoro pubblicato dal nostro gruppo di ricerca nel 2015, è stata dimo-





Foto di Forest and Kim Starr

*I piccoli fiori di Coriandrum sativum*

piegata come spezia soprattutto nella cucina indiana. La curcuma è una spezia presente nel curry e il suo impiego risale a millenni fa: i monaci buddisti la utilizzavano non solo come spezia, ma anche come colorante, cosmetico e soprattutto come rimedio medico naturale, cosicché la Medicina Ayurvedica la contempla tra le piante curative. Dai tempi dell'Ayurveda numerose attività terapeutiche sono state attribuite alla curcuma, soprattutto nella cura delle malattie della pelle e dell'apparato gastrointestinale. Nell'ultimo mezzo secolo, numerose ricerche hanno dimostrato che l'attività terapeutica della curcuma è attribuibile alla curcumina [1,7-bis(4-idrossi-3-metossifenil)-1,6-eptadiene-3,5-dione], il suo principio attivo con proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e antitumorali<sup>20</sup> (Figura 5). Più di recente è stato dimostrato che la curcumina possiede anche attività antivirali, antibatteriche e antimicotiche. In particolare, la curcumina ha dimostrato attività battericida *in vitro* nei confronti di *H. pylori*, *P. aeruginosa*, *V. cholerae*, *Clostridium difficile* e *S. aureus*. In un recente articolo pubblicato da *Nature Reviews Drug Discovery*, la curcumina è stata inserita nell'elenco degli “*antibiotic resistance breakers*”, sostanze che possono sia uccidere direttamente i microrganismi che ridurre la MIC di un antibiotico quando usati in combinazione con esso<sup>21</sup>. Per la curcumina, la sinergia è stata dimostrata con cefalosporine, penicilline, vancomicina, tetraciclina e fluorochinoloni. In un lavoro recente, abbiamo dimostrato che la curcumina agisce in sinergia con aminoglicosidi, linezolid, claritromicina e ciprofloxacina nei confronti di ceppi clinici multiresistenti di *M. abscessus*,



*Chincona officinalis*

Foto di lotus.salvinia



*Salvia officinalis*

Foto di B. Agostinelli



Estrazione dell'olio di *Lavandula hybrida*

un micobatterio ambientale patogeno emergente, responsabile di una vasta gamma di infezioni<sup>22</sup>. Inoltre, la curcumina possiede un'attività anti-virulenza nei confronti di *S. mutans*, uno dei principali responsabili della carie dentaria, inibendone l'adesione alla superficie dei denti e di *P. aeruginosa*, interferendo nell'espressione di geni coinvolti nella formazione del *biofilm*<sup>23,24</sup>. In un momento storico in cui l'aumento dei patogeni multi-resistenti costituisce una vera e propria emergenza sanitaria, per combattere la quale le armi a disposizione sono sempre le stesse, una strategia che sfrutti la sinergia tra fitocomposti e antibiotici tradizionali o l'azione anti-virulenza di alcuni fitocomposti apre un nuovo scenario nella lotta contro l'antibiotico resistenza. Attualmente la nostra attività di ricerca è rivolta allo studio di fitocomposti estratti da piante coltivate nella regione Marche nell'ambito del Progetto Strategico di Ateneo dal titolo "*Plant compounds to fight bacterial antibiotic resistance and virulence: searching for bioactive molecules among the agricultural biodiversity of the Marche Region.*"

**\* UNIVERSITÀ POLITECNICA  
DELLE MARCHE**

**Dip. Scienze Biomediche e Sanità  
Pubblica – Sezione Microbiologia  
Facoltà di Medicina e Chirurgia**

### **Bibliografia**

- 1) Levy S.B. (1992) *The Antibiotic Paradox: How Miracle Drugs Are Destroying the Miracle*. New York, Plenum, pp. 279.
- 2) WHO. (2017) *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and de-*

velopment of new antibiotics. <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>

3) O'Neill J. (2014) Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. <https://ar.scribd.com/document/329379516/AMR-Review-Paper-Tackling-a-crisis-for-the-health-and-wealth-of-nations-1-pdf>

4) WHO. (2013) WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. [http://who.int/medicines/publications/traditional/trm\\_strategy14\\_23/en/](http://who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/en/)

5) Liu Q., Meng X., Li Y., Zhao C.N., Tang G.Y., Li H.B. (2017) Antibacterial and antifungal activities of spices. *International Journal of Molecular Sciences* 18(6): 1283.

6) Swamy M.K., Akhtar M.S., Sinniah U.R. (2016) Antimicrobial properties of plant essential oils against human pathogens and their mode of action: An Updated Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016:3012462.

7) Solórzano-Santos F., Miranda-Navales M.G. (2012) Essential oils from aromatic herbs as antimicrobial agents. *Current Opinion in Biotechnology* 23:136-141.

8) EAFUS A Food Additive Database. (2006) Centre for Food Safety, and Applied Nutrition. Washington, DC: U. S. Food, and Drug Administration.

9) Langeveld W.T., Veldhuizen E.J, Burt S.A. (2014) Synergy between essential oil components and antibiotics: a review. *Critical Reviews in Microbiology* 40(1):76-94.

10) Magi G., Marini E., Facinelli B. (2015) Antimicrobial activity of essential oils and carvacrol, and synergy of carvacrol and erythromycin, against clinical, erythromycin-resistant Group A Streptococci. *Frontiers in Microbiology* 6:165.

11) Silva L.N., Zimmer K.R., Macedo A.J. Trentin D.S. (2016) Plant natural products targeting bacterial virulence factors. *Chemical Reviews* 116(16):9162-9236.

12) Liu Z., Meng R., Zhao X., Shi C., Zhang X., Zhang Y., Guo N. (2016) Inhibition effect of tea tree oil on *Listeria*

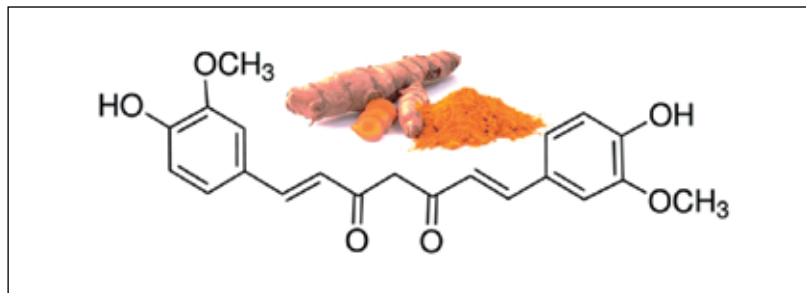


Figura 5. Struttura chimica della curcumina.

*monocytogenes* growth and exotoxin proteins listeriolysin O and p60 secretion. *Letters in Applied Microbiology* 63(6):450-457.

13) Alves S., Duarte A., Sousa S., Domingues F.C. (2016) Study of the major essential oil compounds of *Coriandrum sativum* against *Acinetobacter baumannii* and the effect of linalool on adhesion, biofilms and quorum sensing. *Biofouling* 32(2):155-165.

14) Mith H., Clinquart A., Zhiri A., Daube G., Delcenserie V. (2015) The impact of oregano (*Origanum heracleoticum*) essential oil and carvacrol on virulence gene transcription by *Escherichia coli* O157:H7. *FEMS Microbiology Letters* 362(1):1-7.

15) Jones N.L., Shabib S., Sherman P.M. (1997) Capsaicin as an inhibitor of the growth of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiology Letters* 146(2):223-227.

16) Omolo M.A., Wong Z.Z., Mergen A.K., Hastings J.C., Le N.C., Reiland H.A., Case K.A., Baumle D.J. (2014) Antimicrobial properties of chili peppers. *Infectious Diseases and Therapy* 2:145.

17) Kalia N.P., Mahajan P., Mehra R., Nargotra A., Sharma J.P., Koul S., Khan I.A. (2012) Capsaicin, a novel inhibitor of the *NorA* efflux pump, reduces the intracellular invasion of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67:2401-2408.

18) Zhou Y., Guan X., Zhu W., Liu Z., Wang X., Yu H., Wang H. (2014) Capsaicin inhibits *Porphyromonas gingivalis* growth, biofilm formation, gingivomucosal inflammatory cytokine secretion, and *in vitro* osteoclastogenesis. *European Journal of Clinical*

*Microbiology & Infectious Diseases* 33:211-219.

19) Marini E., Magi G., Mingioia M., Pugnali A., Facinelli B. (2015) Antimicrobial and anti-virulence activity of capsaicin against erythromycin-resistant, cell-invasive Group A Streptococci. *Frontiers in Microbiology* 6:1281.

20) Aggarwal B.B., Sundaram C., Malani N., Ichikawa H. (2007) Curcumin: the Indian solid gold. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 595:1-75.

21) Brown D. (2015) Antibiotic resistance breakers: can repurposed drugs fill the antibiotic discovery void? *Nature Reviews Drug Discovery* 14: 821-832.

22) Nessar R., Cambau E., Reyat J.M., Murray A., Gicquel B. (2012) *Mycobacterium abscessus*: a new antibiotic nightmare. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67(4):810-818.

23) Maghsoudi A., Yazdian F., Shahmoradi S., Ghaderi L., Hemati M., Amoabediny G. (2017) Curcumin-loaded polysaccharide nanoparticles: Optimization and anticarcinogenic activity against *Streptococcus mutans*. *Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications* 75:1259-1267.

24) Roudashti S., Zeighami H., Mirshahabi H., Bahari S., Soltani A., Haghi F. (2017) Synergistic activity of sub-inhibitory concentrations of curcumin with ceftazidime and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing related genes and virulence traits. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 33(3):50.