

Effetti immunomodulanti degli agenti antimicrobici (parte II)

Parassiti e farmaci antiparassitari

Introduzione

In questo capitolo vengono trattati sia i protozoi, che i vari tipi di elminti vettori di malattie umane. Non vengono trattati gli artropodi, vettori di agenti patogeni.

La conoscenza storica dei parassiti multicellulari, elminti ed artropodi, è antica (gli artropodi sono riconosciuti e contrastati da altri mammiferi, in primis le scimmie antropomorfe) (1), mentre la descrizione dei primi protozoi avviene con l'avvento del microscopio, l'*Eimera stiedae*, parassita degli animali, e la *Giardia lamblia* osservati fra il 1674 and 1716 da Anton van Leeuwenhoek (2).

La maggior parte dei parassiti unicellulari vengono scoperti nel XIX secolo (tripanosomi, amebae, plasmodium, ed alcune specie di vermi) e vengono accuratamente descritte le malattie che provocano.

Alcune parassitosi (ad es. dracunculosi, oncocerchiasi) sono prossime alla eradicazione (1); altre costituiscono, oggi, una nuova emergenza, ad esempio le infezioni causate dalle specie *Microsporidia* and *Cyclospora*.

La diffusione dei parassiti spesso è globale come la malaria che coinvolge 3.3 miliardi di persone a rischio di contagio, con 216 milioni di casi e 655000 morti (dati 2010), (201).

Non esistono statistiche precise per la leishmaniosi (600000 casi dichiarati, prevalenza universalmente riconosciuta come sottostimata); l'amebiasi è prevalente nei paesi tropicali ed è causa di circa 100000 morti all'anno.

Altre parassitosi, pur essendo circoscritte in alcune regioni tropicali e per tale ragione ritenute minori, affliggono circa 1 miliardo di persone e svariate specie di animali domestici e selvaggi (202).

La Schistosomiasi infetta 200 milioni di esseri umani con un'incidenza di 20000 morti/anno per grave insufficienza renale e probabile coinvolgimento nel cancro renale (*S. haematobium*) o cirrosi epatica (*Schistosoma mansoni*), cifre che portano tale parassitosi al secondo posto dietro la malaria.

La Tripanosomiasi coinvolge molti milioni di umani nell'Africa Subsahariana (203), mentre la diffusione delle ascaridiasi è globale con oltre 800 milioni di casi e 60000 morti/anno.

Altre parassitosi a diffusione mondiale sono la anchilostomiasi che colpisce circa 740 milioni di persone in tutto il mondo, la filariosi circa 120 milioni e la trichiuriasi approssimativamente 604 milioni. Più limitata la diffusione dell'Oncocerchiasi che colpisce 37 milioni di umani che vivono nei pressi dei fiumi (in prevalenza paesi africani) e costituisce la quarta causa mondiale di cecità, peraltro agevolmente evitabile.

La situazione sanitaria spesso è notevolmente complicata dal "poliparassitismo" presente nella stessa regione geografica o dalla sovrapposizione di infezioni virali o batteriche (agevolate dalla parassitosi che modifica la reattività immunitaria del paziente), ad esempio HIV e schistosomiasi o TB ed elmintiasi o anchilostomiasi e malaria (202).

La storia del trattamento farmacologico antiparassitario inizia nel XVII secolo con l'utilizzo di vari tipi di estratti di corteccia di china, anche se l'alcaloide responsabile della attività antiparassitaria, il chinino, è stato identificato solo nel 1820. Nel 1850 Livingstone ha introdotto gli arsenicali per combattere la nagana, una tripanosomiasi del bestiame, ma solo dopo un secolo, alla fine della II guerra mondiale, si è sperimentato un arsenicale, il melarsoprolo B, per la cura della malattia del sonno, provocata dal *Trypanosoma brucei rhodesiense* (3).

Altre tappe importanti sono costituite dalla introduzione della suramina nel 1920 (antimoniale pentavalente attivo soprattutto contro l'oncocercosi) e la pentamidina introdotta dopo il 1940 contro la leishmaniosi, la tripanosomiasi e le infestazioni da babesia

Non si segnalano ulteriori significativi progressi non solo per la complessità organica dei parassiti e quindi la difficoltà a costruire molecole efficaci contro questi agenti infettivi e dotate di bassa

tossicità per il nostro organismo, ma anche per lo scarso incentivo economico costituito dalla diffusione delle parassitosi nei paesi del terzo mondo.

In realtà c'è un terzo motivo: la quasi totalità delle parassitosi sono sconfitte dal miglioramento delle strutture e delle pratiche igieniche (bonifiche, potabilizzazione delle acque, la lotta contro gli insetti vettori, il miglioramento delle opere urbane, strade, edifici, rete fognaria, etc.... – n.d.r.).

Una revisione generale dei trattamenti terapeutici disponibili la si trova nel rif. [4]; un impulso alla realizzazione di nuovi farmaci è stato dato dal sequenziamento del genoma di molti parassiti e dalla costituzione di un'organizzazione non-profit, NGO, per lo studio e la diffusione di nuove terapie per le parassitosi neglette perché diffuse quasi esclusivamente nel terzo mondo, come la leishmaniosi viscerale, e le tripanosomiasi (m. del sonno in Africa, Chagas in Sudamerica) [5–7].

Tale operazione gode di un'importante partnership in un programma di ricerca sulle Malattie Tropicali del WHO.

I recenti sviluppi sull'armamentario terapeutico, resi possibili dalla migliore identificazione della struttura biochimica dei parassiti, comprendono inibitori di proteasi e topo isomerasi specifiche, peptidi capaci di maggior penetrazione intracellulare, farmaci interferenti con RNA parassitario e molecole di veicolo dei farmaci (nanoparticelle, materiali a porosità molecolare) in grado di superare le loro barriere biologiche [8] [9] [10].

I risultati nella produzione di vaccini sono ancora scarsi e lontani dalla commercializzazione di prodotti efficaci [11] [12,13].

Degno di nota è lo studio in fase III del vaccino RTS,S/AS01 (Glaxo SmithKline Biologicals) contro la malaria, che sta dimostrando una certa efficacia nell'evitare le forme più severe della malaria nei bambini africani [14]. Un gruppo di studio, il *malERA* "Malaria Eradication Research Agenda" persegue lo scopo di elaborare vaccini in grado di interrompere la trasmissione della malattia tramite immunizzazione verso i vari stadi del ciclo vitale di molti ceppi di Plasmodio, in particolare del Plasmodium vivax [15].

Sforzi notevoli sono attualmente compiuti anche nel campo dei vaccini antischistosomi: ancora in fase II di studio e con risultati non valutabili, l'utilizzo della 28KDa glutatione transferasi dello Schistosoma Mansoni per l'immunizzazione; dovrebbe ridurre la fecondità delle femmine e la vitalità delle uova [16].

Da'Dara et al. seguono un approccio consistente nel bloccare la trasmissione zoonotica [17] [18].

Le tabelle 1 e 2 illustrano i principali agenti antiparassitari attualmente disponibili [21–25].

Alcuni farmaci sono inquadrati in altre classi di attività antimicrobica, considerata prevalente: ad esempio l'aminoglicoside Paramomicina [26], l'antimicotico Amfotericina B attivo anche contro la Leishmania, gli antibiotici Clindamicina, Dossiciclina e Spiramicina attivi contro lo stadio eritrocitario del Plasmodio e contro il T. Gondii [27].

Table 1.
Principali agenti antiprotozoari, antiparassitari ed antielminti, classificati in base al meccanismo d'azione (antimalarici in Tab. 2).

Molecola [‡]	Struttura chimica	Meccanismo	Bersaglio principale
<i>Drugs that disturb biochemical processes of parasites</i>			
Meglumine antimoniate	Pentavalent antimonials	Conversion to a more toxic trivalent form by TDR1 [§] . Inhibits fructose-6-P phosphorylation, leading to depression of glycolysis and ATP production	<i>Leishmania braziliensis</i> , <i>Leishmania donovani</i> , <i>Leishmania tropica</i> , <i>Schistosoma haematobium</i> , <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Schistosoma japonicum</i>

Niclosamide	Chlorinated salicylamide derivative	Inhibits oxidative phosphorylation or the ATPase-stimulating property	Cestodes: <i>Taenia saginata</i> , <i>Taenia solium</i> , <i>Hymenolepis diminuta</i> Some trematodes, <i>Fasciolopsis buski</i>
Nitazoxanide	Nitrothiazolyl-salicylamide derivative	Interferes with anaerobic energy metabolism (via the pyruvate ferredoxin oxidoreductase-dependent electron transfer reaction)	<i>Cryptosporidium parvum</i> , <i>Giardia lamblia</i> Cyclosporiasis, isosporiasis, amebiasis?
Mebendazole, thiabendazole, flubendazole, albendazole, triclabendazole	Benzimidazoles	Irreversibly impairs glucose uptake, thiabendazole blocks fumaric acid reductase Inhibits microtubule synthesis in nematodes (thiabendazole also impairs parasite reproduction: ovicidal activity)	Enteric nematodes: <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Ascaris duodenale</i> , <i>Necator americanus</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Enterobius</i> , <i>Trichinellas</i> Cestodes: <i>T. solium</i> , <i>Echinococcus granulosus</i> (albendazole); <i>Fasciola hepatica</i> , <i>Fasciola gigantica</i> (triclabendazole) Cutaneous larva migrans
Metronidazole, tinidazole, ornidazole	5-nitroimidazole derivatives	Reduces the nitro group to an anion radical [†] which will form adjuncts with proteins and DNA (inhibition of replication)	<i>Entamoeba histolytica</i> (tissue amebicides), <i>G. lamblia</i> (tinidazole), <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Dracunculus medinensis</i> <i>Balantidium coli</i> [#]
Nifurtimox	2-nitroimidazole nitrofurans compound	Forms nitro-anion radical metabolites (DNA breakage), and produces O ²⁻ and H ₂ O ₂ ; inhibits trypanothione reductase	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Benznidazole	2-nitroimidazole	Inhibits protein and RNA synthesis; generates lethal oxidants	<i>T. cruzi</i>
Pentamidine,	Aromatic diamidine	Interferes with synthesis	<i>Trypanosoma</i>

isothionate, diminazene		of DNA, RNA, phospholipids and proteins	<i>gambiense</i> , <i>Trypanosoma rhodesiense</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> (second choice), <i>L. donovani</i> , <i>L. tropica</i> (resistant to suramin) ^{††}
Suramin	Symmetric derivative of urea	Inhibits oxidation of NADH; acts on various growth receptors (IGF, EGF, PDGF), inhibits ribosome translation in eukaryotic cell-free systems	<i>T. gambiense</i> , <i>T. rhodesiense</i> , <i>Onchocerca volvulus</i> (second choice), <i>Wuchereria bancrofti</i> (alternate)
Eflornithine	Difluoromethylornithine	Suicide inhibitor of ornithine decarboxylase (synthesis of trypanothione)	<i>T. gambiense</i> (late or chronic disease with central nervous system involvement)
Allopurinol	Pyrazolopyrimidine	Blocks biosynthesis of nucleic acids	<i>Leishmania</i>
Pyrvinium embonate	Asymmetric cyanine dye (amidinium ion system)	Inhibits the glucose-transporting enzymatic system	Enteric nematodes: <i>A. lumbricoides</i> , <i>Enterobius vermicularis</i> , <i>S. stercoralis</i> , <i>Trichina</i>
Trimetrexate	Quinazoline derivative	Dihydrofolate reductase inhibitor	<i>P. jirovecii</i>
Diloxanide furoate	Acetamide	Inhibits protein synthesis?	<i>E. histolytica</i> (not approved USA, Canada); luminal amebicide
Iodoquinol	Quinoline derivative	Chelates ferrous ions essential for amebic metabolism	<i>E. histolytica</i> (luminal amebicide)
Furazolidone	Nitrofurans	Produces related free radical products, binds DNA, induces cross-links?	<i>G. lamblia</i> , traveler's diarrhea ^{††}
Miltefosine	Hexadecyl phosphocholine	Modulation of cell surface receptors, inositol metabolism and phospholipase activation	<i>Leishmania</i>
Sitamaquine	8-aminoquinoline	Unknown, possibly affects mitochondrial	<i>Leishmania</i>

		electron transport chain	
Drugs that disturb reproductive physiology & multiplication of parasites			
Melarsoprol	Trivalent arsenical derivative	Binds to trypanothione Disruption of energy generation through inactivation of pyruvate kinase and inhibition of ATP synthesis	<i>T. gambiense</i> , <i>T. rhodesiense</i> (late or chronic disease with CNS involvement)
Acetarsol tryparsamide	Pentavalent arsenicals	Disrupts ATP production through inhibition of pyruvate dehydrogenase, uncoupling oxidative phosphorylation	<i>T. vaginalis</i>
Dehydroemetine, emetin	Heterocyclic alkaloids	Inhibits peptidyl-tRNA transposition, elongation of the peptide chain and protein synthesis, and interferes with multiplication of trophozoites	Metronidazole-resistant <i>E. histolytica</i> (tissue amebicides)
Oltipraz	Methyl-pyrazinyl-dithiol-thione	Alters the reproductive system of the female schistosome; interacts with thioredoxin glutathione reductase	<i>S. mansoni</i> , <i>Schistosoma intercalatum</i> , <i>S. haematobium</i> (not <i>S. Japonicum</i>)
Drugs that disturb the neuromuscular physiology of parasites			
Bephenium ^{ss}	Quaternary ammonium	Binds to B-type acetylcholine receptors. Induction of depolarization (spastic paralysis; also inhibits glucose uptake and glycolysis)	Enteric nematodes: <i>A. duodenale</i> , <i>N. americanus</i> , <i>A. lumbricoides</i>
Praziquantel	Isoquinoline-pyrazine derivative	Increases cell membrane permeability to calcium (β -subunit of the voltage gated calcium channel) \rightarrow spastic paralysis, disturbances of egg laying Alters adenosine uptake in cultured worms	Trematodes: <i>S. mansoni</i> , <i>S. japonicum</i> , <i>S. haematobium</i> , <i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Opisthorchis viverrini</i> , <i>Paragonimus westermani</i> Cestodes: <i>T. saginata</i> , <i>T. solium</i>

Levamisole	Imidazothiazole	Nicotinic agonist of L-type acetylcholine receptors; inhibits succinic dehydrogenase → flaccid paralysis	Enteric nematodes
Pyrantel, oxantel	Tetrahydropyrimidine derivatives	Nicotinic agonist of the acetylcholine receptors, depolarization → spastic paralysis Potent inhibition and high specificity for filarial chitinases <i>in vitro</i>	<i>Enteric nematodes</i> <i>Onchocerca volvulus?</i>
Diethylcarbamazine	Piperazine derivative	Weak GABA-mimetic, immobilizes microfilariae, alters structure	<i>O. volvulus</i> , <i>W. bancrofti</i> , <i>Brugia malayi</i>
Ivermectin	Avermectins macrocyclic lactone	Binds glutamate-gated chloride channels → increase in cell permeability to Cl ⁻ , hyperpolarization of the nerve or muscle cell. Paralysis and death directly or by starving	<i>O. volvulus</i> ; enteric nematodes; <i>W. bancrofti</i> ; <i>B. malayi</i> Cutaneous larva migrans
Oxamniquine ^{¶¶}	Tetrahydroquinoline	Anticholinergic effect? Inhibition of nucleic acids synthesis?	<i>S. mansoni</i>

‡Not all compounds are given.

§A parasite-specific enzyme: thiol-dependent reductase.

¶Reduced ferredoxin appears to be the primary electron donor responsible for its reduction: good correlation between the presence of the pyruvate-ferredoxin oxidoreductase and sensitivity to metronidazole (protozoa affected by metronidazole lack mitochondria and have pyruvate-ferredoxin oxidoreductase similar to that found in many anaerobic bacteria).

#Other targets: bacterial anaerobic infections, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*.

††Other targets: *Blastomyces dermatidis*.

‡‡Other targets: cholera, bacteremic salmonellosis.

§§Not US FDA-approved.

¶¶Not in the USA.

⇒: Results in; ?: Suggested mechanism/target.

Data from [21.25].

Table 2. Principali farmaci antimalarici

Antimalarico	Struttura chimica	Meccanismo	Bersaglio principale
Quinine, quinidine	Quinoline, methanol	Inhibits DNA, RNA and protein synthesis	Blood schizonticide, curative and prophylactic – <i>Plasmodium vivax</i> , <i>Plasmodium ovale</i> , <i>Plasmodium malariae</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> Quinine + clindamycin: <i>Babesia</i> [†]
Chloroquine, amodiaquine	4-aminoquinoline	Interferes with the conversion of free heme to hemozoin	Blood schizonticides, curative and prophylactic – <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. falciparum</i> Chloroquine: hepatic <i>Entamoeba histolytica</i> [†]
Halofantrine	Phenanthrene, methanol	Inhibits polymerization of heme molecules by the parasite heme polymerase	Blood schizonticides, curative and prophylactic – <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. falciparum</i>
Mefloquine, lumefantrine	Aryl methanol	Mefloquine affects the food vacuole; binds heme or alters the formation of hemozoin. Lumefantrine forms a complex with hemin; inhibits nucleic acid and protein synthesis	Blood schizonticides, curative and prophylactic – <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. falciparum</i>
Primaquine	8-aminoquinoline	Transformation to quinoline–quinone; interferes with the function of parasite ubiquinone as an electron carrier	Hypnozoite, liver schizonts (<i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i>); gametocytocidal – <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. falciparum</i>
Atovaquone	Naphtoquinone	Inhibits electron transport in mitochondria, free radical formation	Hepatic stages of <i>Plasmodium</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Leishmania donovani</i> [†] , <i>Babesia</i> [†] (in combination with azithromycin)
Artemisinin and	Sesquiterpene,	Acts via oxidative stress; covalent	Erythrocytic stages of

derivatives	lactone, endoperoxide	complex with ferriprotoporphyrin IX; interferes with sarcoplasmic/endoplasmic calcium ATPase, interferes with components of the electron transport chain of the parasite mitochondria	<i>Plasmodium</i>
Proguanil	Biguanide	Inhibits plasmodial dihydrofolate reductase–thymidylate synthetase (DNA synthesis, depletion of folate cofactors)	Erythrocytic stages of <i>Plasmodium</i>
Sulfadoxine, dapsona, pyrimethamine	Sulfonamides, sulfones, diaminopyrimidine	Acts synergistically by blocking the metabolic pathway involving p-aminobenzoic acid and the folic–folinic acid cycle, dihydropteroate synthase (sulfonamides); dihydrofolate reductase (pyrimethamine)	Erythrocytic stages of <i>Plasmodium</i> , gametocides

Effetti immunologici sfavorevoli generati dagli antiparassitari

Sono riassumibili in tre classi principali e sono abbastanza diffusi nelle varie classi sopraelencate:

1. reazioni cutanee di vario tipo e severità

Reazioni orticarioidi sono molto frequenti con la suramina (90%) ma raramente sono fatali (1:20000) e con il benzonidazolo nel 18 – 56% dei casi nei primi 10 giorni. Scarse reazioni cutanee anche con gli arsenicali (4 – 5% con il melarsoprolo).

Rash cutanei sono presenti in circa il 10 – 20% dei pazienti trattati con la pentamidina isotionato e nell'1% dei trattati con pyrantel.

L'allopurinolo induce una sindrome costituita da febbre, reaz. orticarioidi, eosinofilia, epatite e peggioramento della funzione renale. Può causare la S. di Stevens-Johnson e nei casi peggiori epidermolisi tossica (le reazioni più severe sono più frequenti nel genotipo HLA-B*5801) [30].

La Meflochina induce prurito nel 4-10% dei pazienti e rash maculo papulare in oltre il 30 % ; altri effetti più gravi (es. S. di Stevens-Johnson, vasculite cutanea etc.) sono rari.

Rare le reazioni allergiche ai derivati dell'artemisina, spesso ascrivibili ad associazioni con la cloroquina o l'amodiachina [31] [32] . Più importanti le reazioni alla associazione di cloroquina e proguanile cloridrato, dalla sindrome di Stevens–Johnson ad esantema generalizzato con pustolosi o alla vasculita mucocutanea necrotizzante [33].

2. discrasie ematiche compresa l'agranulocitosi

L'evento più frequentemente osservato è una citopenia da mielosoppressione, come sinteticamente illustrato di seguito:

la Suramina provoca mielosoppressione nell'1-3% dei trattamenti;

l'associazione allopurinolo – azatioprina (o mercaptopurina) crea una pancitopenia per accumulo dei farmaci causata dall'inibizione della xantinoossidasi;

il Nifurtimox (tripanosomicida, usato nel m. di Chagas) è responsabile di leucopenia reversibile;

il benzonidazolo causa porpora trombocitopenica ed agranulocitosi nel trattamento prolungato [28];

la pentamidina, somministrata per via parenterale, provoca rari casi di pancitopenia (< 1%), neutropenia, eosinofilia e trombocitopenia nel 2 – 7% dei casi;
 l'amodiachina è responsabile di neutropenia per cui non è più consigliata come profilassi;
 la combinazione di artesunato (deriv. artemisina) ed amodiachina aumenta tale rischio che pare ascrivibile ad una ipersensibilità del II tipo [34];
 La 5-OH primachina (metabolita della primachina) potrebbero attivare meccanismi ossidativi all'interno degli eritrociti, causando anemia emolitica [35].

3. reazioni sistemiche

Il nifurtimox può causare raramente edema di Quincke ed anafilassi.[36]

Il melarsoprolo può indurre una reazione di Jarisch–Herxheimer (eccesso di tossine liberati dalla distruzione dei parassiti con reazione tossico-sistemica).

La deidroemetina, l'emetina (alcaloide dell'ipocacuana dotato di azione emetica ed espettorante, usato anche come farmaco antiamebico) e la dietilcarbamazepina alle dosi necessarie per il trattamento della filariosi possono provocare reazioni infiammatorie secondarie alla morte dei parassiti nel distretto cutaneo, oculare o linfatico e, nei casi più gravi, un coinvolgimento sistemico con febbre artralgia, tachipnea, tachicardia e raramente la morte.

La trombocitopenia, la sindrome uremico-emolitica ricorrente e la CID sono effetti ben conosciuti del chinino che causa queste patologie tramite la produzione di anticorpi anti-piastrine. Meno frequente la produzione di anticorpi anti-emazie ed anti-leucocitari con conseguente pancitopenia.

Il proguanil (in associazione con atovaquone nel Malarone®) è un farmaco con rari effetti secondari (recentemente è stata descritta una sindrome di Dress, rash cutaneo + eosinofilia + malessere generalizzato[37]).

Rare le reazioni secondarie al furazolidone, principalmente di tipo cutaneo quali angioedema, orticaria, eritema multiforme.

Nella Tavola 3 sono sintetizzate le principali reazioni indesiderate o tossiche dei farmaci antiparassitari.

Table 3. Effetti immunologici sfavorevoli dei farmaci antiparassitari.

Molecola	Reazione avversa
Meglumine antimoniate	Leukopenia, rare anaphylactoid reaction
Niclosamide	Rare: polymorph erythema, anaphylactoid reaction
Mebendazole, thiabendazole, flubendazole, albendazole	Neutropenia and agranulocytosis; rash, urticaria and angioedema have been observed on rare occasions
Metronidazole, tinidazole, ornidazole	Skin rash, urticaria, neutropenia
Nifurtimox	Quincke edema, anaphylaxis, skin rash, leukopenia, eosinophilia
Benznidazole	Rare: leukopenia and thrombocytopenia, skin rash
Pentamidine isothionate, diminazene	Pancytopenia, neutropenia, eosinophilia, thrombocytopenia, hemolytic anemia and megaloblastic anemia have been reported

	Severe allergic reactions
Suramin	Skin rash: fatal hypersensitivity reactions (1 in 20,000) Rare: agranulocytosis, anemia or thrombocytopenia
Eflornithine	Skin rash (1.5–2.8%), leukopenia (1–3%), anemia, thrombocytopenia
Allopurinol	Hypersensitivity syndrome, Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis
Trimetrexate	Hypersensitivity syndrome
Diloxanide furoate	Skin rash
Furazolidone	Pulmonary hypersensitivity, skin eruption
Melarsoprol	Jarisch–Herxheimer-like reaction; cutaneous reactions hypersensitivity reactions Rare: agranulocytosis aplastic anemia, thrombocytopenia
Acetarsol, tryparsamide	Rare: serious skin reactions
Dehydroemetine, emetine	Cutaneous/systemic reactions
Pyrantel, oxantel	Skin rash
Diethylcarbamazine	Severe hypersensitivity (Mazzotti reaction)
Ivermectin	Allergic and inflammatory response to parasite death
Oxamniquine	Allergic-type reactions: urticaria, pruritic skin rashes, fever
Quinine, quinidine	Thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome
Chloroquine, amodiaquine	Pruritus, neutropenia
Halofantrine	Pruritus
Mefloquine	Skin reactions
Primaquine	Hemolytic anemia
Atovaquone	Skin rash
Artemisinin derivatives	Rare: allergic reactions, Lyells syndrome?
Proguanil	Rare: skin eruption, DRESS syndrome

?: Suggested effect; DRESS: Drug reaction (or rash) with eosinophilia and systemic symptoms.

Proprietà immunomodulatorie degli antiparassitari

Nel contesto delle reazioni immunologiche a questi farmaci vengono trattate in particolare le reazioni agli antimalarici e al metronidazolo (v. Tavola 4)

Table 4. Principali effetti di immunomodulazione dei farmaci antiparassitari.

Molecola	effetto	Rilevanza terapeutica
Amodiaquine (monodesethyl amodiaquine), quinine, chloroquine, pyrimethamine, mefloquine, quinacrine	↓PMN functions Interference with lysosomal acidification, inhibition of proteolysis and antigen presentation ↓IL-1, IL-6 Inhibition of matrix metalloproteinases	Chloroquine (hydroxy-chloroquine): SLE, RA, inflammatory diseases, viral diseases?
Artemisinin, dihydroartemisinin, artesunate	↓PMN phagocytosis; ↑ROS production ↓macrophage proinflammatory cytokines, NO production, T-cell proliferation and cytokines Anti-inflammatory effects in animal models Suppress/increase DTH (controversial)	Inflammation, autoimmune disorders antitumor?
Metronidazole	ROS scavenging ↑PHA-stimulated mitogenic transformation Suppress DTH in animal models	
Antimonials	↑phagocytosis, ↑ROS and NO production ↑IL-6, IL-1 β and TNF- α production	
Miltefosine	Stimulates T cells and macrophages: ↑ROS and IFN- γ production In patients: ↑IFN- γ , triggers a Th1 response	
Oltipraz	Activates Nrf2, antiangiogenesis	Anticancer?

↓: Decrease; ↑: Increase; ?: Suggested relevance; DTH: Delayed-type hypersensitivity; NO: Nitric oxide; PHA: Phytohemagglutinin-A; PMN: Polymorphonuclear neutrophil; RA: Rheumatoid arthritis; ROS: Reactive oxygen species; SLE: Systemic lupus erythematosus.

Effetti in vitro ed in vivo

I principali antimalarici, pirimetamina, meflochina, amodiachina, chinino, cloroquina e quinacrina, deprimono la funzione dei polimorfonucleati in vitro, soprattutto i primi due.

La meflochina interagisce con il dominio di regolazione della proteinchinasi C e la inibisce.

La amodiachina interferisce in vitro nel burst ossidativo a dosi molto alte rispetto al range terapeutico, inoltre i suoi metaboliti deprimono alcune funzioni dei PMN (chemiotassi, fagocitosi, e burst ossidativo) a bassa concentrazione con alta variabilità interindividuale a questi effetti.

Il chinino deprime la chemiotassi e la risposta ossidativa a dosi terapeutiche.

Altri probabili meccanismi di interferenza degli antimalarici sono l'inibizione della proteolisi, della presentazione dell'antigene, la variazione di pH intralisosomiale (bassa acidificazione), il decremento della produzione di citochine (IL-1, IL-6) e l'inibizione delle metalloproteinasi [39].

L'artemisina, la diidroartemisina e l'artesanato deprimono la fagocitosi dei PMN ma aumentano la produzione di ROS (forme di ossigeno reattivo) [40].

L'artemisina può diminuire la produzione di citochine proinfiammatorie nei macrofagi, inibire l'aumento di TNF ed IL-1 β nei monociti adesi [41] ed abbassare la produzione di ossido nitrico, inoltre danneggia la proliferazione ed il rilascio di citochine dei linfociti T.

In vivo l'artemisina mostra effetti antiinfiammatori nella sepsi indotta da lipopolisaccaridi e da E. Coli [42], e nella pancreatite acuta (nei modelli animali) [43] ed un suo derivato (l'artemether) migliora l'artrite indotta nei modelli animali, riducendo la produzione di nitrossido [44].

Il metronidazolo manifesta, a dosi terapeutiche, una significativa inibizione della produzione di ROS da parte dei PMN [46]. Il metronidazolo ed i suoi metaboliti potenziano l'azione mitogenica della fitoemagglutinina A e la percentuale di rotture monocatenarie del DNA sui linfociti murini.

Il metronidazolo sopprime la risposta di ipersensibilità ritardata nei modelli animali ed in associazione al mebendazolo riduce notevolmente la produzione serica ed intestinale di anticorpi antiameba nei topi immunizzati con trofozoiti di E. Histolytica.

Sempre nei modelli animali il metronidazolo attenua i danni provocati dal morbo di Crohn a dosi terapeutiche/profilattiche tramite una regolazione inibitoria dei linfociti intestinali attivati e della produzione di IFN- γ and TNF Th1-dipendente [47].

Molti farmaci anti leishmania sono dotati di effetti immunomodulanti [48].

Gli antimoniali stimolano la fagocitosi e la produzione di citochine proinfiammatorie (IL-6, IL-1 β e TNF- α), di ROS ed NO sia nei monociti che nei neutrofili infetti da **Leishmania: il meccanismo potrebbe essere correlato alla fosforilazione di alcuni enzimi** [49].

La miltefosina ha un comportamento analogo, inoltre promuove la risposta Th1 dipendente deviandola da quella Th2 indotta dai macrofagi infetti da **Leishmania** [50] ed aumenta la produzione di IFN γ in vivo [51]. **La risposta Th1 con il conseguente decremento di citochine antiinfiammatorie e di arginasi serica facilita la eliminazione del parassita** [52] [53].

Applicazioni terapeutiche potenziali

Gli effetti degli antimalarici nelle malattie reumatiche sono ampiamente conosciuti.

La cloroquina e l'idrossicloroquina (meno tossica della precedente per l'introduzione di un gruppo OH) sono efficaci nel LES e nella artrite reumatoide, in altri tipi di affezioni reumatiche ed in alcune infezioni batteriche e virali [54,55] [56] [57].

L'artemisina possiede proprietà immunosoppressive che possono essere sfruttate per la produzione di nuove molecole utili nelle sindromi infiammatorie ed autoimmuni [58,59] e l'artesanato è allo studio come fattore antitumorale [60].

L'attività antiinfiammatoria è presente negli arsenicali e sfruttata 40 anni addietro nelle proctiti resistenti agli altri trattamenti; di recente l'acetarsolo è stato usato con notevole efficacia in questa patologia con risoluzione clinica dimostrata dall'endoscopia entro 2 settimane, evitando l'intervento chirurgico [62]. Da non trascurare il problema del controllo dei livelli di arsenico circolante, che può toccare livelli tossici pericolosi.

L'oltipraz attiva un fattore di trascrizione, NFR2, che induce l'espressione dei geni coinvolti nella risposta protettiva della fisiologia cellulare (detossificazione e meccanismi di riparazione) e possiede anche attività antiangiogenesi in vivo, dimostrando essere un buon candidato nella azione preventiva nei confronti della trasformazione tumorale e nel controllo delle metastasi [63].

Micosi ed antimicotici

La descrizione delle infezioni micotiche è presente in documenti risalenti agli inizi della storia umana, ma la prima dimostrazione della eziologia da funghi risale al 1839 (identificazione del *Trichophyton* nel **favus (ringworm)** da Schönlein e descrizione dell'agente infettivo come fungo da David Gruby).

La descrizione scientifica della aspergillosi polmonare risale al 1842 [204] ed i primi lavori fondamentali sulla eziologia di varie micosi quali la coccidioidomicosi, la blastomicosi, l'istoplasmosi furono condotti nel 1900-1905 da Gruby e Sabouraud.

Altra tappa importante è costituita dal lavoro di Emmons di risistemazione tassonomica dei dermatofiti e della loro ridefinizione in accordo agli standards micologici della Nomenclatura Botanica Internazionale [64,65].

Le malattie fungine sono meno frequenti di quelle batteriche e virali e non causano epidemie.

Le micosi sono infezioni opportunistiche e la gravità è correlata allo stato di compromissione del sistema immunitario: possono, in tal caso, essere fatali, in primis candidiasi ed aspergillosi [66].

La terapia antifungina non ha avuto una progressione paragonabile a quella antibatterica [67] ed il primo farmaco specifico (l'amfotericina B) è stato introdotto nel 1957; si tenga presente che fino agli anni '50 si usava esclusivamente ioduro di potassio. La classe degli azoli (es. miconazolo) entra in commercio nel 1980 seguito da una modificazione dell'amfotericina B nel 1989 e dagli inibitori della sintesi del glucano (**echinocandina**) nel 2001 [67].

Oggi (Tab. 5) disponiamo di 3 classi di prodotti naturali (griseofulvina, polieni ed echinocandine) e 4 classi di farmaci sintetici (allilamine, azoli, **flucytosine and phenylmorpholines**) [68,69], con risultati in diversi casi ancora interlocutori [70].

Table 5. Principali agenti antifungini, classificati per meccanismo d'azione

Molecola [†]	Struttura chimica	Meccanismo d'azione	Bersaglio principale
Alter cell membrane			
Amphotericin B	Polyene	Binds ergosterol (pore formation and loss of cellular integrity) In <i>Cryptococcus neoformans</i> , amphotericin B causes intracellular damage through the production of free radicals	<i>Candida</i> spp. (except <i>Candida lusitanae</i>), <i>C. neoformans</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Histoplasmosis capsulatum</i> , <i>Sporothrix schenckii</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucormycosis</i>
Nystatin			Oropharyngeal thrush, vaginal candidiasis, intertriginous candidal infections
Natamycin			Fungal conjunctivitis, blepharitis, keratitis
Clotrimazole,	Imidazole	Inhibits ergosterol	<i>Candida</i> species, <i>C. neoformans</i> ,

miconazole	derivatives	synthesis (cytochrome P450 lanosterol 14 α -demethylase) Impair functions of membrane bound enzymes (ATPase, enzymes of electron transport)	endemic mycoses, blastomycosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, pseudallescheriasis, paracoccidioidomycosis, ringworm, <i>T. versicolor</i>
Itraconazole, fluconazole, voriconazole	Triazole derivatives		<i>Candida</i> species (<i>Candida krusei</i> resistant to fluconazole), <i>Aspergillus</i> (itraconazole) <i>C. neoformans</i> , endemic mycoses, blastomycosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, pseudallescheriasis, paracoccidioidomycosis, ringworm, <i>T. versicolor</i>
Abafungin	Arylguanidine	Inhibits ergosterol synthesis (lanosterol 14 α -demethylase, sterol 24-C-methyltransferase + lethal direct membrane damage)	Dermatomycoses
Terbinafine	Allylamines	Inhibits ergosterol synthesis (squalene-2,3-epoxidase)	Dermatophytoses especially onychomycosis
Naftifine			<i>Tinea cruris</i> , <i>Tinea corporis</i> , cutaneous candidiasis, <i>T. versicolor</i>
Tolnaftate	Thiocarbamate	Distorts hyphae and stunts mycelial growth (squalene-2, 3-epoxidase)	Skin tinea infections
Ciclopirox, olamine	OH pyridinone	High affinity for trivalent cation, disrupts ergosterol biosynthesis	Fungicidal to <i>Candida albicans</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Microsporum canis</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Trichophyton rubrum</i> Inhibits the growth of <i>Malassezia furfur</i>
Amorolfine	Morpholine	Inhibits ergosterol synthesis (D14 reductase and D14 isomerase)	Topical (toenail infections)
Disrupt microtubule function			
Griseofulvin	Heterocyclic	Causes disruption of the	<i>Microsporum</i> , <i>Trichophyton</i> ,

	benzofuran	mitotic spindle Interacts with polymerized microtubules Inhibits fungal mitosis: multinucleate cells	<i>Epidermophyton</i> <i>Tinea capitis (Microsporum canis)</i> <i>Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophyte</i>
DNA–RNA inhibitors			
Flucytosine	Pyrimidine antagonist	Converted intracellularly to 5-FU → inhibits RNA and DNA synthesis	Cryptococcal meningitis, <i>Candida</i> species Dematiaceous molds that cause chromoblastomycosis
Cell wall inhibitors			
Caspofungin, anidulafungin	Echinocandin	Inhibits glucan synthesis (1,3-β glucan synthase)	Invasive candidiosis, aspergillosis <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Others			
KI	Iodine drug	Direct fungicidal action of iodine? Immune stimulation?	Mucocutaneous sporotrichosis (inflammatory dermatoses: erythema nodosum, subacute nodular migratory panniculitis, nodular vasculitis, erythema multiforme and Sweet syndrome)

†Not all compounds are given.

⇒: Leads to; ?: Suggested mechanism; KI: Potassium iodide.

Data from [68,69].

I prossimi obiettivi sono la combinazione farmaceutica di diverse molecole, l'introduzione di farmaci diretti contro altre strutture biologiche o in grado di modificare il ciclo fisiologico dei parassiti [71,72], lo sviluppo di vaccini [73].

Campi di indagine promettenti sono rappresentati dai micovirus (azione micocida) [74], da terapie a base di citochine (attualmente allo studio su modelli murini e nella candidosi orofaringea umana) [75] e da molecole agoniste in grado di potenziare il segnale di attivazione della risposta infiammatoria di contrasto alla progressione dell'infezione [76].

In tal senso sono allo studio gli agonisti di TLR2 e TLR4, e gli anticorpi monoclonali, proposti in combinazione con i classici agenti antifungini [77,78].

Altro nuovo campo di indagine è costituito dalla radioimmunoterapia dove la interazione antigene-anticorpo provoca citotossicità da radiazioni sul parassita bersaglio [79].

Effetti immunologici sfavorevoli degli antimicotici

La tossicità degli antifungini, illustrata in Tabella 6, è soprattutto di natura chimico-metabolica ma non esclude danni di tipo immunologico concernenti principalmente il distretto cutaneo e la depressione del midollo osseo [80].

Table 6.

Principali effetti immunologici avversi degli agenti antifungini

Molecola	Reazione avversa
Amphotericin	Skin reactions, including serious forms, rare anaphylaxis Leukopenia, thrombopenia
Nystatin	Skin rash
Clotrimazole, econazole, miconazole, ketoconazole, oxiconazole	Skin rash, hypersensitivity
Itraconazole, fluconazole, voriconazole, ravuconazole, posaconazole	Rash, Stevens–Johnson syndrome, anaphylaxis
Terbinafine	Neutropenia
Flucytosine	Leukopenia, thrombocytopenia, anaphylaxis
Caspofungin, micafungin, anidulafungin	Anaphylaxis

La neutropenia ed altre manifestazioni ematologiche sono relativamente frequenti con il ketoconazolo, solo la prima, raramente, con il miconazolo.

Più importante la tossicità midollare dell'amfotericina B con esiti di anemia e leucopenia; sia l'amfotericina B che il ketoconazolo hanno attività soppressoria sulle cellule midollari progenitrici in vitro.

La terbinafina è coinvolta in alcuni casi di neutropenia severa [81].

Reazioni anafilattiche sono raramente provocate dall'amfotericina B (potente induttore di sintesi di PGE2 in vitro [84]), dalla caspofungina (rilascio di istamina [83] [85]) e micafungina [82].

Gli studi attuali sono focalizzati sull'eventuale polimorfismo genetico che può predisporre a reazioni tossiche e/o anafilattoidi a questi farmaci.

Proprietà immunomodulatorie degli agenti antimicotici

E' stato osservato che l'azione di questi farmaci consiste, in molti casi, nell'alterare la struttura fungina e stimolare la risposta immunitaria dell'organismo [86,87] [88], tuttavia non è esclusa un azione diretta sul sistema immunitario.

Una delle molecole più studiate è l'amfotericina B, in grado di alterare la chemiotassi dei neutrofilii, il burst ossidativo, la fagocitosi e le capacità fungicide che secondo alcuni AA sono da imputare principalmente all'aumento di permeabilità di membrana dei funghi ai ROS (specie di ossigeno reattivo).

La diversa formulazione farmaceutica dell'amfotericina B può avere un effetto diverso sull'espressione dei geni deputati alla sintesi e rilascio di varie citochine sia pro- che anti-infiammatorie [90].

In vitro, su leucociti mononucleati, l'amfotericina B stimola un precoce incremento di citochine infiammatorie o chemochine IL-1 β , TNF- α , MCP-1 and MIP-1 β (2–6 h) ed un incremento tardivo di IL-1ra, una citochina antiinfiammatoria. Le preparazioni liposomiali dell'amfotericina B hanno scarsi effetti o decremento su IL-1 β e TNF- α , quella in complesso lipidico aggiunge a questa proprietà la diminuzione di MIP-1 β .

Le proprietà proinfiammatorie dell'amfotericina B sono mediate da un meccanismo TLR dipendente (*toll like receptor*, per il riconoscimento di motivi molecolari stereotipati, comuni a numerosi microrganismi patogeni), variamente dimostrato da diversi AA [91] [92].

La stimolazione di TLR-1 e TLR-2 conduce alla secrezione di TNF- α , IL-6 and IL-8, e a meccanismi sia ossidativi che non-ossidativi di uccisione di batteri e funghi.

Anche l'azione immunomodulatoria degli azoli è stata ampiamente studiata e consiste in un'azione sinergica con il sistema immunitario (SI) per lo sviluppo esclusivo di attività antiinfiammatoria.

Il miconazolo ed il ketoconazolo inibiscono la chemiotassi e l'azione battericida e fungicida dei PMN, il clotrimazolo solo la chemiotassi.

La produzione di ossidi e superossidi dei PMN viene diminuita da ketoconazolo, itraconazolo e fluconazolo.

Ovviamente, l'attività antiinfiammatoria è uno degli effetti del complesso rapporto fra gli azoli ed il SI, infatti è stato dimostrato che l'attività combinata fra le citochine (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , o IL-4) ed il fluconazolo incrementa l'attività microbica dei macrofagi contro la *Candida Albicans* intracellulare.

In vitro, ketoconazolo, itraconazolo, miconazolo, terbinafina idrocloridrata e tolnaftato riducono la secrezione di IL-4 ed IL-5 nei linfociti T stimolati da Ab anti CD3/CD28, interagendo sull'espressione di mRNA; diversa è l'attività di queste molecole su alcuni enzimi (inibizione dell'adenilato ciclasi degli azoli, attivazione della cAMP fosfodiesterasi da parte della terbinafina idrocloridrata e tolnaftato).

Il sertaconazolo attiva la chinasi della MAP (proteina attivata dal mitogeno P38 e dotata di attività pro-infiammatorie) ed induce la produzione di ciclo ossigenasi-2 (rilascio di PGE2) sia nei cheratinociti che nei mononucleati del periferico.

Alcuni geni, come quelli codificanti per MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, Eotaxin, IFN- γ , IL1-R1 e TNF- α , vengono superespressi nella linea cellulare monocitaria THP-1 stimolata da frammenti di ife di *Aspergillus fumigatus* in presenza di voriconazolo, mentre è diminuita la produzione delle chemochine MCP1 and MIP1- β [93] [94].

In vitro si è osservata un'azione immunologica del voriconazolo, sulla linea THP-1, diversa in presenza dei conidi di *A. fumigatus* (forma infettiva del fungo) con riduzione della produzione di TNF- α [88].

Questi studi confermano la complessità dell'azione combinata degli azoli e delle strutture molecolari fungine con il sistema di regolazione degli effettori immunitari: in questo caso entra in gioco la regolazione dei recettori TLR2/TLR4 mediata dalle vie di trasduzione del segnale NF- κ B (proteina complessa che rappresenta un fattore di trascrizione).

In vitro, la micafungina ha azione soppressoria sulla produzione dell'mRNA per la sintesi di TNF- α and IL-8 indotta da lipopolisaccaridi nei monociti THP1 [95].

La naftifina e la terbinafina potenziano la produzione di superossidi nei neutrofili stimolato da molecole come il forbolo, aumentano il calcio ionizzato intracellulare e l'attività fungicida di *C. albicans*.

L'azione della naftifina è dose dipendente: ad alte dosi inibisce la chemiotassi, il burst respiratorio dei PMN per un'evidente attività citotossica sui medesimi.

La ciclopiroxolamina dimostra un lieve effetto antiinfiammatorio collegato alla eliminazione di ROS rilasciati dalle cellule [96].

Gli effetti dei fungicidi in vivo possono essere in contrasto con quanto osservato in vitro, ad esempio amfotericina B, fluconazolo e miconazolo non dimostrano un consistente effetto immunosoppressivo nei modelli animali.

Nei topi con infezioni disseminate l'amfotericina B ed il fluconazolo inducono la risposta dei linfociti Th1 con aumento di IL-12 e IFN- γ , diminuzione di IL-4, della ipersensibilità ritardata mediata da antigeni fungini e scomparsa delle IgE specifiche.

Attività antiinfiammatoria a livello cutaneo è esercitata da butoconazolo, ciclopiroxolamina, fluconazolo, miconazolo nitrato e sertaconazolo nitrato; in quest'ultimo caso è dimostrata la riduzione di citochine dei linfociti attivati, l'attività infiammatoria nelle dermatiti da contatto e la riduzione di altri effetti allergici [97] [98].

Effetti terapeutici potenziali

La Ciclopiroxolamina può essere riposizionata come agente anticancro (chelante del ferro intracellulare e qualche effetto nei tumori ematologici) [99].

La ciclopiroxolamina inibisce la proliferazione cellulare ed induce apoptosi nel rhabdomyosarcoma (Rh30), nel cancro della mammella MDA-MB231, nell'adenocarcinoma del colon ed inibisce l'effetto segnale della Wnt/beta-catenina nel mieloma. L'apoptosi è indotta dalla ciclopiroxolamina anche tramite un'azione caspasi dipendente [100].

La griseofulvina mostra attività simili su linee di mieloma e linfoma murini e umani, inoltre nei topi trattati la crescita tumorale è ridotta e la sopravvivenza è migliorata [101].

La ciclopiroxolamina possiede altre attività interessanti, come la protezione dei mitocondri dalla azione tossica di H₂O₂ ed in prospettiva può avere un ruolo nelle malattie degenerative mitocondriali [102]. In associazione con il deferiprone può bloccare la replicazione dell'HIV-1 e l'inizio trascrizionale del virus [103].

Conclusioni

Le proprietà immunomodulanti dei farmaci antifungini sono molteplici, a volte in contrasto fra effetti in vivo ed in vitro, in alcuni casi notate solo a livello clinico ed in altri casi (come negli azoli o con la ciclopiroxolamina) approfondite a livello bioimmunologico.

L'interferenza con gli effettori del sistema immunitario spesso è necessaria per l'attività fungicida, spesso è solo una azione collaterale di tipo antinfiammatorio che può essere sfruttata in altre patologie di tipo allergico o autoimmunitario.

Non mancano le prospettive antitumorali per alcuni farmaci come la griseofulvina o la ciclopiroxolamina.

Riferimenti bibliografici

gli articoli di particolare interesse sono contrassegnati da:

- *interessante*
- *molto interessante*

1. Cox FE. History of human parasitic diseases. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 18(2), 171–188 (2004).
2. Morrisette NS, Ajioka JW. The early years of *Toxoplasma* research: what's past is prologue. *Int. J. Parasitol.* 39(8), 865–869 (2009).
3. Steverding D. The development of drugs for treatment of sleeping sickness: a historical review. *Parasit. Vectors* 3(1), 15 (2010).
4. Kappadoga S, Singh U, Blackburn BG. Antiparasitic therapy. *Mayo Clin. Proc.* 86, 561–583 (2011).
5. Ioset JR, Chang S. Drugs for neglected diseases initiative model of drug development for neglected diseases: current status and future challenges. *Future Med. Chem.* 3(11), 1361–1371 (2011).
6. Musa AM, Younis B, Fadlalla A *et al.* Paromomycin for the treatment of visceral leishmaniasis in Sudan: a randomized, open-label, dose-finding study. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 4(10), e855 (2010).
7. Hailu A, Musa A, Wasunna M, Balasegaram M, Yifru S, Mengistu G. Geographical variation in the response of visceral leishmaniasis to paromomycin in East Africa: a multicentre, open-label, randomized trial. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 24(10), e709 (2010).
8. Lawton P, Sarciron ME, Petavy AF. Chemotherapeutic targets for antiparasitic therapy. *Drugs Fut.* 31(9), 793–809 (2006).

9. Crowther GJ, Shanmugam D, Carmona SJ *et al.* Identification of attractive drug targets in neglected-disease pathogens using an in silico approach. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 4(8), e804 (2010).
 - A way to the future in fundamental research against parasitic infections.
10. Zucca M, Savoia D. Current developments in the therapy of protozoan infections. *Open Med. Chem. J.* 5, 4–10 (2011).
11. Bergquist R, Lustigman S. Control of important helminthic infections vaccine development as part of the solution. *Adv. Parasitol.* 73, 297–326 (2010).
12. Carvalho JA, Rodgers J, Atouguia J, Prazeres DM, Monteiro GA. DNA vaccines: a rational design against parasitic diseases. *Expert Rev. Vaccines* 9(2), 175–191 (2010).
13. Bethony JM, Loukas A, Hotez PJ, Knox DP. Vaccines against blood-feeding nematodes of humans and livestock. *Parasitology* 133(Suppl.), S63–S79 (2006).
14. Agnandji ST, Lell B, Soulanoudjingar SS *et al.* The RTS,S clinical trials partnership. First results of Phase III trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children *N. Engl. J. Med.* 365(20), 1863–1875 (2011).
15. Malaria Eradication Research Agenda (malERA). Consultative Group on Vaccines. A research agenda for malaria eradication: vaccines. *PLoS Med.* 8(1), e1000398 (2011).
16. Capron A, Riveau G, Capron M, Trottein F. Schistosomes: the road from host–parasite interactions to vaccines in clinical trials. *Trends Parasitol.* 21(3), 143–149 (2005).
17. Da'dara AA, Li YS, Xiong T *et al.* DNA-based vaccines protect against zoonotic schistosomiasis in water buffalo. *Vaccine* 26(29–30), 3617–3625 (2008).
18. McManus DP, Loukas A. Current status of vaccines for schistosomiasis. *Clin. Microbiol. Rev.* 21(1), 225–242 (2008).
19. Okwor I, Uzonna JE. Immunotherapy as a strategy for treatment of leishmaniasis: a review of the literature. *Immunotherapy* 1(5), 765–776 (2009).
20. Musa AM, Noazin S, Khalil EAG, Modabber F. Immunological stimulation for the treatment of leishmaniasis: a modality worthy of serious consideration. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 104(1), 1–2 (2010).
21. Holden-Dye L, Walker, RJ. Anthelmintic drugs. *WormBook* 2, 1–13 (2007).
22. Frayha GJ, Smyth JD, Gobert JG, Savel J. The mechanisms of action of antiprotozoal and anthelmintic drugs in man. *Gen. Pharmacol.* 28(2), 273–299 (1997)
 - An excellent and comprehensive review of antiparasitic agents.
23. Denton H, McGregor JC, Coombs GH. Reduction of anti-leishmanial pentavalent antimonial drugs by a parasite-specific thiol-dependent reductase, TDR1. *Biochem. J.* 381(Pt 2), 405–412 (2004).
24. Liu LX, Weller PF. Antiparasitic drugs. *N. Engl. J. Med.* 334(18), 1178–1184 (1996).
25. Astelbauer F, Walochnik J. Antiprotozoal compounds: state of the art and new developments. *Int. J. Antimicrob. Agents* 50(7), 2420–2427 (2011).
26. Davidson RN, den Boer M, Ritmeijer K. Paromomycin. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 103(7), 653–660 (2009).
27. Labro MT. Immunomodulatory effects of antimicrobial agents. Part I: antibacterial and antiviral agents. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 10(3), 319–340 (2012).
28. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E *et al.* Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54(11), 4896–4899 (2010).
29. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, Garcia-Bournissen F, Freilij H. Adverse events after the use of benznidazole in infants and children with Chagas disease. *Pediatrics* 127(1), e212–e218 (2011).
30. Hung SI, Chung WH, Liou LB *et al.* HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 102(11), 4134–4139 (2005).
31. Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf.* 27(1), 25–61 (2004).

32. Ugburo AO, Ilombu CA, Temiye EO, Fadeyibi IO, Akinolai OI. Severe idiosyncratic drug reaction (Lyells syndrome) after ingesting dihydroartemisinin. *Niger. J. Clin. Pract.* 12(2), 224–227 (2009).
33. Luong MS, Bessis D, Raison-Peyron N, Pinzani V, Guilhou JJ, Guillot B. Severe mucocutaneous necrotizing vasculitis associated with the combination of chloroquine and proguanil. *Acta. Derm. Venereol.* 83(2), 141 (2003).
34. Gasasira AF, Kanya MR, Achan J *et al.* High risk of neutropenia in HIV-infected children following treatment with artesunate plus amodiaquine for uncomplicated malaria in Uganda. *Clin. Infect. Dis.* 46(7), 985–991 (2008).
35. Bowman ZS, Morrow JD, Jollow DJ, McMillan DC. Primaquine-induced hemolytic anemia: role of membrane lipid peroxidation and cytoskeletal protein alterations in the hemotoxicity of 5-hydroxyprimaquine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 314(2), 838–845 (2005).
36. Jackson Y, Alirol E, Getaz L, Wolff H, Combescure C, Chappuis F. Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic chagas disease. *Clin. Infect. Dis.* 51(10), e69–e75 (2010).
37. Just N, Carpentier O, Brzezinski C, Steenhouwer F, Staumont-Sallé D. Severe hypersensitivity reaction as acute eosinophilic pneumonia and skin eruption induced by proguanil. *Eur. Respir. J.* 37(6), 1526–1528 (2011).
38. Kowalski TJ, Henry MJ, Zlabek JA. Furazolidone-induced pulmonary hypersensitivity. *Ann. Pharmacother.* 39(2), 377–379 (2005).
39. Lesiak A, Narbutt J, Sysa-Jedrzejowska A, Lukamowicz J, McCauliffe DP, Wozniacka A. Effect of chloroquine phosphate treatment on serum MMP-9 and TIMP-1 levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 19(6), 683–688 (2010).
40. Shakir L, Hussain M, Javeed A, Ashraf M, Riaz A. Artemisinins and immune system. *Eur. J. Pharmacol.* 668(1–2), 6–14 (2011).
 - Good review of artemisinins and derivatives as immunomodulatory agents.
41. Prato M, Gallo V, Giribaldi G, Aldieri E, Arese P. Role of the NF- κ B transcription pathway in the haemozoin- and 15-HETE-mediated activation of matrix metalloproteinase-9 in human adherent monocytes. *Cell Microbiol.* 12(12), 1780–1791 (2010).
42. Wang J, Zhou H, Zheng J *et al.* The antimalarial artemisinin synergizes with antibiotics to protect against lethal live *Escherichia coli* challenge by decreasing proinflammatory cytokine release. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50, 2420–2427 (2006).
43. Zhao M, Xue DB, Zheng B, Zhang WH, Pan SH, Sun B. Induction of apoptosis by artemisinin relieving the severity of inflammation in caerulein-induced acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 13, 5612–5617 (2007).
44. Cuzzocrea SS, Paola FD, Mirshafiey RA. Artemether: a new therapeutic strategy in experimental rheumatoid arthritis. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 27, 615–630 (2005).
45. Noori S, Hassan, ZM, Taghikhani M, Rezaei B, Habibi Z. Dihydroartemisinin can inhibit calmodulin, calmodulin-dependent phosphodiesterase activity and stimulate cellular immune responses. *Int. Immunopharmacol.* 10, 213–217 (2010).
46. Al-Krawi EA, Al-Hashimi AH. Study of aerobic granulocyte functional activity in the presence of a radiosensitizer (metronidazole). *East Mediterr. Health J.* 15(1), 224–229 (2009).
47. Bamias G, Marini M, Moskaluk CA *et al.* Down-regulation of intestinal lymphocyte activation and Th1 cytokine production by antibiotic therapy in a murine model of Crohn's disease. *J. Immunol.* 169(9), 5308–5314 (2002).
48. Saha P, Mukhopadhyay D, Chatterjee M. Immunomodulation by chemotherapeutic agents against leishmaniasis. *Int. Immunopharmacol.* 11(11), 1668–1679 (2011).
 - A detailed approach to the immunomodulatory therapy in leishmaniasis.
49. Mookerjee Basu J, Mookerjee A, Sen P *et al.* Sodium antimony gluconate induces generation of reactive oxygen species and nitric oxide via phosphoinositide 3-kinase and

- mitogen-activated protein kinase activation in *Leishmania donovani*-infected macrophages. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50(5), 1788–1797 (2006).
50. Wadhone P, Maiti M, Agarwal R, Kamat V, Martin S, Saha B. Miltefosine promotes IFN- γ -dominated anti-leishmanial immune response. *J. Immunol.* 182(11), 7146–7154 (2009).
 51. Ansari NA, Ramesh V, Salotra P. Immune response following miltefosine therapy in a patient with post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 102(11), 1160–1162 (2008).
 52. Mukhopadhyay D, Das NK, Roy S, Kundu S, Barbhuiya JN, Chatterjee M. Miltefosine effectively modulates the cytokine milieu in Indian post kala-azar dermal leishmaniasis. *J. Infect. Dis.* 204(9), 1427–1436 (2011).
 53. Griewank K, Gazeau C, Eichhorn A, von Stebut E. Miltefosine efficiently eliminates *Leishmania* major amastigotes from infected murine dendritic cells without altering their immune functions. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54(2), 652–659 (2010).
 54. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* doi:10.1007/s12016-010-8243 (2011) (Epub ahead of print).
 55. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis.* 69(1), 20–28 (2010).
 - Systematic review of the beneficial and adverse effects of antimalarials (mainly chloroquine and hydroxychloroquine) in systemic lupus erythematosus.
 56. Keyaerts E, Li S, Vijgen L *et al.* Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53(8), 3416–3421 (2009).
 57. Paton NI, Lee L, Xu Y *et al.* Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 11, 677–684 (2011).
 58. Hou LF, He SJ, Wang JX *et al.* SM934, a water-soluble derivative of artemisinin, exerts immunosuppressive functions *in vitro* and *in vivo*. *Int. Immunopharmacol.* 9, 1509–1517 (2009).
 59. Yang ZS, Zhou WL, Sui Y *et al.* Synthesis and immunosuppressive activity of new artemisinin derivatives. 1. [12(beta or alpha)-dihydroartemisininoxy]phen(ox)yl aliphatic acids and esters. *J. Med. Chem.* 48, 4608–4617 (2005).
 60. He RR, Zhou HJ. Progress in research on the anti-tumor effect of artesunate. *Chin. J. Integr. Med.* 14(4), 312–316 (2008).
 61. Lawrance I. Novel topical therapies for distal colitis. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 1(5), 87–93 (2010).
 62. Ng SC, Chan FKL, Sung JJ. The role of non-biological drugs in refractory IBD *Aliment. Pharmacol. Ther.* 33(4), 417–427 (2011).
 63. Ruggeri BA, Robinson C, Angeles T, Wilkinson J 4th, Clapper ML. The chemopreventive agent oltipraz possesses potent antiangiogenic activity *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo* and inhibits tumor xenograft growth. *Clin. Cancer Res.* 8(1), 267–274 (2002).
 64. Ainsworth GC. *Introduction to the History of Medical and Veterinary Mycology*. Cambridge University Press, Cambridge, UK (2002).
 65. Ainsworth GN. *Introduction to the History of Mycology*. Cambridge University Press, Cambridge, UK (1976).
 66. Warnock DW. Fungal diseases: an evolving public health challenge. *Med. Mycol.* 44(8), 697–705 (2006).
 67. Lattif AA Swindell K. History of antifungals. In: *Antifungal Therapy*. Ghannoum MA, Perfect JR (Eds). Informa Healthcare, NY, USA 1–10 (2010).

68. Andriole VT. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal therapy. *Int. J. Antimicrob. Agents* 16(3), 317–321 (2000).
69. Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Immunopharmacology of Modern Antifungals. *Clin. Infect. Dis.* 47, 226–235 (2008).
 - Summary of the immunomodulatory effects of antifungal agents.
70. Chapman SW, Sullivan DC, Cleary JD. In search of the holy grail of antifungal therapy. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 119, 197–215 (2008).
71. Mathew BP, Nath M. Recent approaches to antifungal therapy for invasive mycoses. *Chem. Med. Chem.* 4(3), 310–323 (2009).
72. Hamad M. Antifungal immunotherapy and immunomodulation: a double-hitter approach to deal with invasive fungal infections. *Scand. J. Immunol.* 67(6), 533–543 (2008).
 - An excellent approach to the advantages/disadvantages in immunotherapy and immunomodulation for invasive fungal infections.
73. Cutler JE, Deepe GS Jr, Klein BS. Advances in combating fungal diseases: vaccines on the threshold. *Nat. Rev. Microbiol.* 5(1), 13–28 (2007).
74. van de Sande WW, Lo-Ten-Foe JR, van Belkum A, Netea MG, Kullberg BJ, Vonk AG. Mycoviruses: future therapeutic agents of invasive fungal infections in humans? *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 29(7), 755–763 (2010).
75. Villar CC, Dongari-Bagtzoglou A. Immune defence mechanisms and immunoenhancement strategies in oropharyngeal candidiasis. *Expert Rev. Mol. Med.* 13, 10 (2008).
76. Rice PJ, Adams EL, Ozment-Skelton T *et al.* Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 314(3), 1079–1086 (2005).
77. Heitman J. Cell biology. A fungal achilles' heel. *Science* 309(5744), 2175–2176 (2005).
78. Pacht J, Svoboda P, Jacobs F *et al.* A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* 42, 1404–1413 (2006).
79. Martinez LR, Bryan RA, Apostolidis C, Morgenstern A, Casadevall A, Dadachova E. Antibody-guided alpha radiation effectively damages fungal biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50, 2132–2136 (2006).
80. Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch. Med. Res.* 37(7), 899–902 (2006).
81. Pillans PI, Boyd IW. Toenails and agranulocytosis. *Intern. Med. J.* 37(8), 572–575 (2007).
82. Kubiak DW, Bryar JM, McDonnell AM *et al.* Evaluation of caspofungin or micafungin as empiric antifungal therapy in adult patients with persistent febrile neutropenia: a retrospective, observational, sequential cohort analysis. *Clin. Ther.* 32(4), 637–648 (2010).
83. Cleary JD, Schwartz M, Rogers PD, de Mestral J, Chapman SW. Effects of amphotericin B and caspofungin on histamine expression. *Pharmacotherapy* 3(8), 966–973 (2003).
84. Gigliotti F, Shenep JL, Lott L, Thornton D. Induction of prostaglandin synthesis as the mechanism responsible for the chills and fever produced by infusing amphotericin B. *J. Infect. Dis.* 156, 784–789 (1987).
85. Meletiadiis J, Chanock S, Walsh TJ. Defining targets for investigating the pharmacogenomics of adverse drug reactions to antifungal agents. *Pharmacogenomics* 9(5), 561–584 (2008).
86. Lamaris GA, Lewis RE, Chamilos G *et al.* Caspofungin-mediated β glucan unmasking and enhancement of human polymorphonuclear neutrophil activity against *Aspergillus* and non-*Aspergillus* hyphae. *J. Infect. Dis.* 198, 186–192 (2008).
87. Stevens DA. A possible mechanism for synergy between antifungal therapy and immune defense. *J. Infect. Dis.* 198, 159–162 (2008).

88. Choi JH, Kwon EY, Park CM *et al.* Immunomodulatory effects of antifungal agents on the response of human monocytic cells to *Aspergillus fumigatus* conidia. *Med. Mycol.* 48, 704–709 (2010).
89. Charvalos E, Tzatzarakis MN, Van Bambeke F *et al.* Water-soluble amphotericin B-polyvinylpyrrolidone complexes with maintained antifungal activity against *Candida spp.* and *Aspergillus spp.* and reduced haemolytic and cytotoxic effects. *J. Antimicrob. Chemother.* 57(2), 236–244 (2006).
90. Simitsopoulou M, Roilides E, Dotis J *et al.* Differential expression of cytokines and chemokines in human monocytes induced by lipid formulations of amphotericin B. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 1397–1403 (2005).
91. Sau K, Mambula SS, Latz E *et al.* The antifungal drug amphotericin B promotes inflammatory cytokine release by a Toll-like receptor- and CD14-dependent mechanism. *J. Biol. Chem.* 278, 37561–37568 (2003).
92. Razonable RR, Henault M, Lee LN *et al.* Secretion of proinflammatory cytokines and chemokines during amphotericin B exposure is mediated by coactivation of Toll-like receptor 1 and 2. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 1617–1621 (2005).
93. Simitsopoulou M, Roilides E, Likartsis C *et al.* Expression of immunomodulatory genes in human monocytes induced by voriconazole in the presence of *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51(3), 1048–1054 (2007).
94. Simitsopoulou M, Roilides E, Paliogianni F *et al.* Immunomodulatory effects of voriconazole on monocytes challenged with *Aspergillus fumigatus*: differential role of Toll-like receptors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52, 3301–3306 (2008).
95. Kinoshita K, Iwasaki H, Uzui H, Ueda T. Candin family antifungal agent micafungin (FK463) modulates the inflammatory cytokine production stimulated by lipopolysaccharide in THP-1 cells. *Transl. Res.* 148, 207–213 (2006).
96. Subissi A, Monti D, Togni G, Mailland F. Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs* 70(16), 2133–2152 (2010).
97. Liebel F, Lyte P, Garay M, Babad J, Southall MD. Anti-inflammatory and anti-itch activity of sertaconazole nitrate. *Arch. Dermatol. Res.* 298(4), 191–199 (2006).
98. Sur R, Babad JM, Garay M, Liebel FT, Southall MD. Anti-inflammatory activity of sertaconazole nitrate is mediated via activation of a p38-COX-2-PGE2 pathway. *J. Invest. Dermatol.* 128(2), 336–344 (2008).
99. Weir SJ, Patton L, Castle K, Rajewski L, Kasper J, Schimmer AD. The repositioning of the anti-fungal agent ciclopirox olamine as a novel therapeutic agent for the treatment of haematologic malignancy. *J. Clin. Pharm. Ther.* 36(2), 128–134 (2011).
 - Analysis of pharmacology and toxicology data of ciclopirox olamine, supporting its repositioning as a potential anticancer agent.
100. Zhou H, Shen T, Luo Y *et al.* The antitumor activity of the fungicide ciclopirox. *Int. J. Cancer.* 127(10), 2467–2477 (2010).
101. Kim Y, Alpmann P, Blaum-Feder S *et al.* *In vivo* efficacy of griseofulvin against multiple myeloma. *Leuk. Res.* 35(8), 1070–1073 (2011).
102. Lee SJ, Jin Y, Yoon HY *et al.* Ciclopirox protects mitochondria from hydrogen peroxide toxicity. *Br. J. Pharmacol.* 145(4), 469–476 (2005).
103. Hoque M, Hanauske-Abel HM, Palumbo P *et al.* Inhibition of HIV-1 gene expression by Ciclopirox and Deferiprone, drugs that prevent hypusination of eukaryotic initiation factor 5A. *Retrovirology* 6, 90 (2009).

Websites

201. World malaria report 2011.

www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/WMR2011_noprofiles_lowres.pdf

202. First WHO report on neglected tropical diseases: "Working to overcome the global

impact of neglected tropical diseases."

http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_NTD_2_eng.pdf

203. TDR (Research and Training in Tropical Diseases) annual report.

<http://apps.who.int/tdr/svc/publications/about-tdr/annual-reports/tdr-report09>

204. Discovery of *Aspergillus* as a human pathogen.

www.antimicrobe.org/history/Aspergillus-Human%20Pathogen.pdf