

VISIONE PERSONALE | [VOLUME 3, NUMERO 11, P722-727, 01 NOVEMBRE 2003](#)

Effetti della cloroquina sulle infezioni virali: un vecchio farmaco contro le malattie odierne

Dr Adrea Savarino   [John R Boelaert](#) [Antonio Cassone](#) [Giancarlo Majori](#) [Roberto Cauda](#)Pubblicato: novembre 2003 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00806-5)

Sommario

La cloroquina è una 9-amminochinolina conosciuta dal 1934. Oltre ai suoi noti effetti antimalarici, il farmaco ha interessanti proprietà biochimiche che potrebbero essere applicate contro alcune infezioni virali. La cloroquina esercita effetti antivirali diretti, inibendo le fasi dipendenti dal pH della replicazione di diversi virus, inclusi i membri dei flavivirus, dei retrovirus e dei coronavirus. I suoi effetti meglio studiati sono quelli contro la replicazione dell'HIV, che vengono testati in studi clinici. Inoltre, la cloroquina ha effetti immunomodulatori, sopprimendo la produzione / rilascio del fattore di necrosi tumorale α e dell'interleuchina 6, che mediano le complicanze infiammatorie di diverse malattie virali. Esaminiamo le informazioni disponibili sugli effetti della cloroquina sulle infezioni virali,

- [Visualizza il contenuto correlato per questo articolo](#)

La cloroquina è una 9-amminochinolina nota dal 1934. Specificamente sintetizzata per essere utilizzata come agente antimalarico, la cloroquina ha successivamente dimostrato di possedere proprietà

immunomodulatorie che ne hanno favorito l'applicazione nel trattamento di malattie autoimmuni come la artrite reumatoide. Per questa specifica patologia, la cloroquina e il suo analogo idrossicloroquina hanno



rappresentato un valido contributo agli strumenti farmacologici disponibili, poiché si sono dimostrati in grado di rallentare il progresso della malattia pur mostrando una tossicità limitata.¹

Sfortunatamente, la cloroquina viene gradualmente esclusa dalla terapia antimalarica e dalla profilassi, a causa della continua comparsa di ceppi di *Plasmodium falciparum* resistenti alla cloroquina. Tuttavia, la tollerabilità, il basso costo e le proprietà immunomodulatorie della cloroquina / idrossicloroquina sono associate a effetti biochimici che suggeriscono un potenziale utilizzo nelle infezioni virali, alcuni dei cui sintomi possono derivare dalla risposta infiammatoria.^{2, 3} Solleviamo la questione se questo vecchio farmaco il cui composto originario, il chinino, è stato isolato alla fine del XIX secolo dalla corteccia dell'albero tropicale della china, possa sperimentare una rinascita nella gestione clinica delle malattie virali dell'era della globalizzazione.

Effetti biochimici e cellulari generali della cloroquina

Sia la cloroquina che l'idrossicloroquina sono basi deboli note per influenzare le vescicole acide che portano alla disfunzione di diversi enzimi. A livello extracellulare, la cloroquina / idrossicloroquina è presente per lo più in una forma protonata che, a causa della sua carica positiva, non è in grado di attraversare la membrana plasmatica. Tuttavia, la porzione non protonata può entrare nel compartimento intracellulare, dove, a sua volta, diventa protonata in modo inversamente proporzionale al pH, secondo la legge di Henderson-Hasselbach. Non sorprende quindi che la cloroquina / idrossicloroquina sia concentrata all'interno di organelli acidi come l'endosoma, le vescicole di Golgi e i lisosomi, dove il pH è basso e la maggior parte delle molecole di cloroquina / idrossicloroquina sono caricate positivamente.⁴ La cloroquina / idrossicloroquina viene estrusa nel mezzo extracellulare principalmente per esocitosi e / o attraverso l'azione della proteina multiresistente MRP-1, un trasportatore di farmaci di superficie cellulare appartenente alla famiglia delle cassette leganti l'ATP, che include anche il più studiato P- glicoproteina.^{5, 6, 7}

È ben noto che le basi deboli, aumentando il pH delle vescicole della rete lisosomiale e trans-Golgi (TGN), interrompono diversi enzimi, comprese le idrolasi acide, e inibiscono la modifica post-traduzionale delle proteine di nuova sintesi. L'aumento del pH endosomiale mediato dalla cloroquina modula il metabolismo del ferro all'interno delle cellule umane compromettendo il rilascio endosomiale di ferro dalla transferrina ferrata, riducendo così la concentrazione intracellulare di ferro. Questa diminuzione a sua volta influisce sulla funzione di diversi enzimi cellulari coinvolti nei percorsi che portano alla replicazione del DNA cellulare e all'espressione di diversi geni.^{8, 9}



Meccanismi generali di inibizione virale da parte della cloroquina

La cloroquina / idrossicloroquina può compromettere la replicazione di diversi virus interagendo con l'ingresso virale mediato dall'endosoma o con le ultime fasi di replicazione dei virus con involucro ([figura 1](#)).

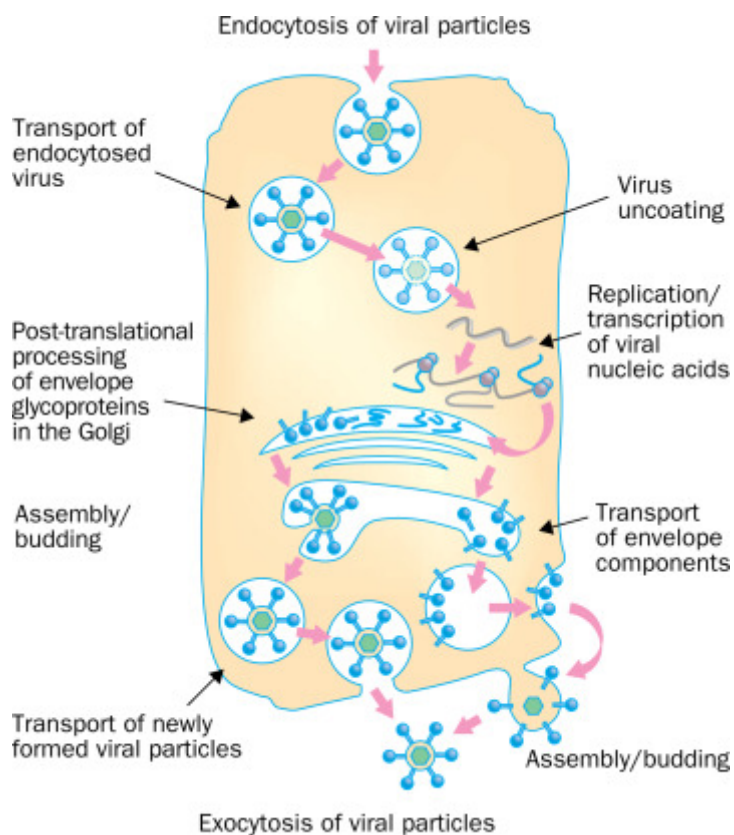


Figura 1 Fasi della replicazione di diversi virus affetti da cloroquina (contrassegnati da rettangoli rossi). La cloroquina inibisce la replicazione di diversi virus nelle fasi iniziali o finali della replicazione virale.

[Visualizza immagine grande](#) | [Scarica l'immagine ad alta risoluzione](#) | [Scarica \(PPT\)](#)

Interazione dell'entrata virale mediata dall'endosoma

Alcuni virus entrano nelle loro cellule bersaglio per endocitosi. Questo processo indirizza il virus al compartimento lisosomiale dove il basso pH, insieme all'azione degli enzimi, distrugge la particella virale, liberando così l'acido nucleico infettivo e, in molti casi, gli enzimi necessari per la replicazione virale. È stato dimostrato che la cloroquina inibisce diversi virus che richiedono una fase di ingresso dipendente dal pH, come il virus della malattia di Borna,¹⁰ il minuscolo virus dei topi MVMp,¹¹ e il virus della leucosi



aviaria.¹² Di particolare interesse per la patologia umana è il rapporto secondo il quale la cloroquina inibisce il rivestimento del virus dell'epatite A, bloccandone così l'intero ciclo di replicazione.¹³

Replica dell'interazione di virus con involucro

Per alcuni virus con involucro, la modifica post-traduzionale delle glicoproteine dell'involucro si verifica all'interno delle vescicole endoplasmatiche e TGN. Questo processo coinvolge proteasi e glicosil transferasi, alcune delle quali richiedono un pH basso. In linea con la dipendenza dal pH di questi eventi, è stato osservato che la cloroquina inibisce il germogliamento delle particelle del virus Mayaro,¹⁴ e per indurre l'accumulo di particelle di virus herpes simplex 1 non infettivo nel TGN.¹⁵ La cloroquina inibisce anche la replicazione dei membri della famiglia Flaviviridae influenzando il normale processo proteolitico della proteina prM flavivirus a M.¹⁶ Di conseguenza, l'infettività virale è compromessa. Infine, la cloroquina induce la produzione di particelle di retrovirus non infettive, come mostrato con il virus della reticoloendoteliosi aviaria REV-A e con l'HIV-1.¹⁷ Il meccanismo di inibizione sembra essere l'inibizione della glicosilazione delle glicoproteine dell'involucro, come verrà discusso di seguito.

Effetti della cloroquina sul sistema immunitario

L'accumulo di cloroquina / idrossicloroquina nei linfociti e nei macrofagi si traduce in proprietà antinfiammatorie e ha portato al suo utilizzo clinico in condizioni come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso e la sarcoidosi, quest'ultima caratterizzata da una sovrapproduzione del fattore di necrosi tumorale α (TNF α) dai macrofagi alveolari.¹⁸ La cloroquina / idrossicloroquina riduce la secrezione di queste citochine proinfiammatorie e in particolare il TNF α , come mostrato in una linea cellulare di macrofagi murini,¹⁹ e nelle cellule primarie come i macrofagi peritoneali di topo,²⁰ cellule mononucleate del sangue periferico umano,²¹ e sangue intero umano.²² Sono stati evocati diversi meccanismi per spiegare l'inibizione indotta da cloroquina / idrossicloroquina della produzione di TNF α da parte dei monociti-macrofagi: interruzione dell'omeostasi cellulare del ferro,²³ inibizione dell'espressione dell'mRNA del TNF α ,²⁰ inibizione in una fase pre-traduzionale da parte di un meccanismo non lisosomotropico,²⁴ o in una fase post-traduzionale bloccando la conversione da pro-TNF α associato alle cellule a una forma matura solubile.¹⁹ Oltre a inibire la produzione di TNF α da parte dei monociti-macrofagi stimolati, la cloroquina riduce anche l'espressione superficiale dei recettori TNF α nelle linee cellulari monocitiche umane e, quindi, la segnalazione del TNF α mediata dal recettore.²⁵ I risultati di una tale compromissione della segnalazione mediata dal TNF α sono mostrati nella [figura 2](#).



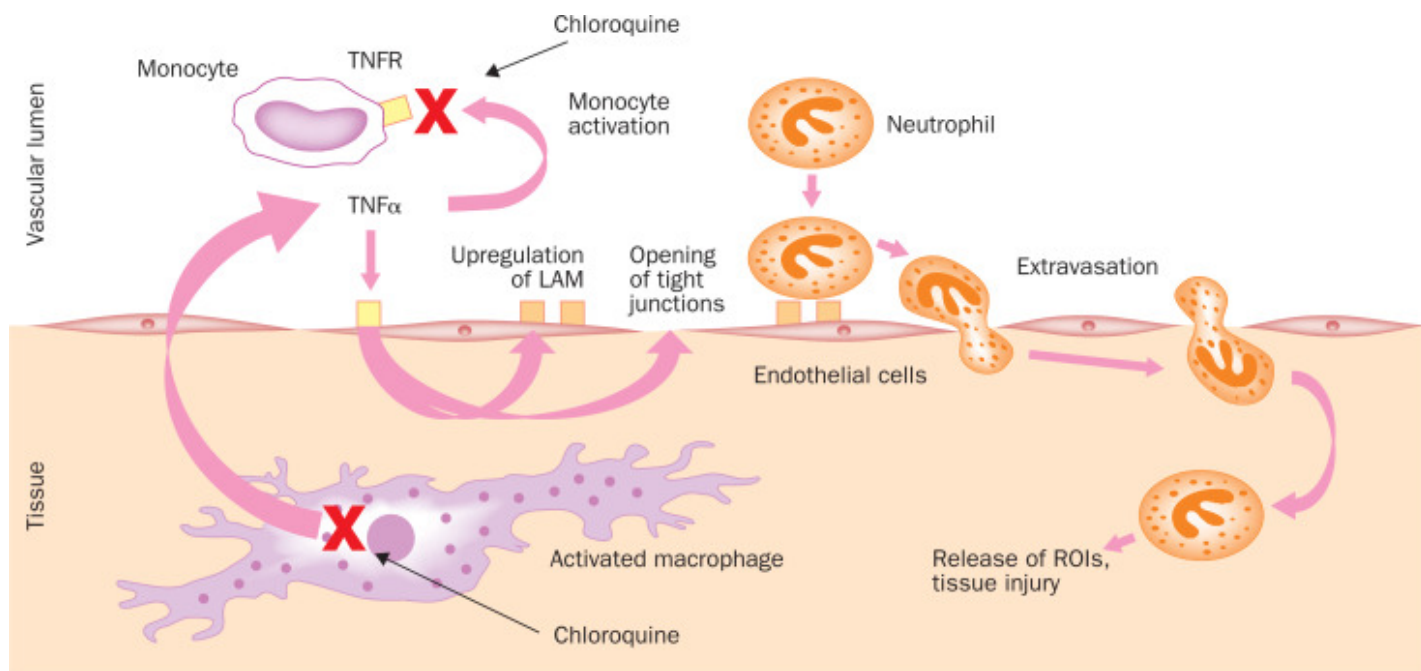


Figura 2 Effetti della cloroquina sul sistema immunitario. Il $\text{TNF}\alpha$ è prodotto da monociti / macrofagi attivati. Tra le sue molteplici funzioni aiuta ad attivare i monociti a riposo e favorisce lo stravasamento dei neutrofilo aprendo giunzioni strette tra le cellule endoteliali vascolari umane e le molecole di adesione leucocite (LAM) sovra-regolanti.²⁶ La cloroquina riduce la produzione di $\text{TNF}\alpha$ e sottoregola i recettori $\text{TNF}\alpha$ 1 e 2 (TNFR) sulla superficie delle cellule dei monociti, il che alla fine si traduce in una diminuzione dell'attivazione dei monociti e in una diminuzione dello stravasamento dei leucociti. Le croci rosse segnano i passaggi inibiti direttamente dalla cloroquina.

[Visualizza immagine grande](#) | [Scarica l'immagine ad alta risoluzione](#) | [Scarica \(PPT\)](#)

Considerazioni sulla sicurezza

Gli studi qui esaminati mostrano che la cloroquina / idrossicloroquina ha effetti antivirali in vitro e proprietà antinfiammatorie che possono essere di interesse in quelle infezioni virali associate a infiammazione e / o attivazione immunitaria. Prima di analizzare i potenziali effetti di un farmaco su una malattia, è necessario soddisfare i criteri di sicurezza per stimare il rapporto rischio / beneficio.

La cloroquina / idrossicloroquina ha un profilo di tossicità ben studiato. L'uso lungo mezzo secolo di questo farmaco nella terapia della malaria dimostra la sicurezza della somministrazione acuta di cloroquina agli esseri umani. L'uso di cloroquina / idrossicloroquina nelle malattie reumatiche e per la profilassi

larica ha mostrato una bassa incidenza di eventi avversi durante la somministrazione. La cloroquina / idrossicloroquina è un farmaco per periodi fino a pochi anni. In questi casi, l'effetto tossico più grave è una neuropatia

maculare, che dipende dalla dose cumulativa piuttosto che dalla dose giornaliera, e il danno permanente può essere prevenuto con un regolare monitoraggio visivo durante il trattamento.^{27, 28, 29} Uno studio recente³⁰ ha fornito risultati incoraggianti sulla sicurezza di un dosaggio elevato del farmaco (fino a 500 mg di cloroquina base al giorno) anche durante la gravidanza.

Concludiamo che la somministrazione di cloroquina / idrossicloroquina presenta una tossicità limitata e ben prevenibile e può quindi comportare un basso rapporto rischio / beneficio almeno quando viene utilizzata in condizioni di pericolo di vita.

D'ora in poi, discuteremo la potenziale utilità di questo vecchio farmaco nel trattamento di due malattie infettive che rappresentano una seria minaccia per la salute pubblica nell'era della globalizzazione, dell'AIDS e della sindrome respiratoria acuta grave (SARS). Queste malattie sono entrambe causate da virus a RNA avvolto e condividono alcune manifestazioni cliniche che possono essere mediate dalle reazioni immunitarie dell'ospite.

Effetti sull'infezione da HIV

Effetti anti-HIV della cloroquina

In condizioni di test intese a imitare nel miglior modo possibile le situazioni cliniche, la cloroquina / idrossicloroquina è in grado di inibire l'HIV in vitro. Questa capacità è stata dimostrata sovraccaricando le cellule con alte concentrazioni di cloroquina / idrossicloroquina prima dell'infezione,^{17, 31} in modo da imitare l'accumulo di farmaco che si verifica nei tessuti di pazienti sottoposti a trattamento cronico, o mantenendo le cellule infettate da HIV sotto costante incubazione con concentrazioni di cloroquina rilevate nel sangue intero di soggetti cronicamente trattati con questo farmaco.^{32, 33} L'attività anti-HIV della cloroquina è stata dimostrata non solo nei modelli di linee cellulari, ma anche nei linfociti e nei monociti del sangue periferico^{31, 33}—Ie, modelli di colture cellulari in cui l'assorbimento cellulare della cloroquina è più vicino alle condizioni che si verificano in vivo. In queste condizioni è stato possibile ottenere livelli di inibizione della replicazione virale superiori al 90%. Che l'idrossicloroquina abbia una certa attività antivirale in vivo è stato segnalato da due studi clinici di fase II.^{34, 35} Il primo studio era un piccolo studio pilota randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 40 pazienti (20 pazienti per braccio), 27 dei quali in trattamento antiretrovirale. La somministrazione di idrossicloroquina per 8 settimane ha determinato una riduzione media di 0,6 log del numero di copie dell'HIV-1 RNA plasmatico ($p = 0,02$) nonché una diminuzione delle concentrazioni di interleuchina 6, mentre il placebo non ha avuto alcun effetto su entrambi l'HIV -1 RNA e interleuchina 6.³⁴ Anche il secondo studio era un piccolo studio randomizzato, in doppio cieco, che confrontava l'efficacia dell'idrossicloroquina con quella di

zidovudina in monoterapia per 16 settimane in 72 pazienti, 64 dei quali naive al trattamento antiretrovirale (35 nel braccio idrossiclorochina e 37 nel braccio zidovudina braccio). L'idrossiclorochina ha nuovamente ridotto significativamente il numero di copie / mL di HIV-1 RNA plasmatico (basale 39 456 [31 000]; post-trattamento 16 434 [11 373]; riduzione logaritmica media 0,4; $p = 0,02$), sebbene inferiore a zidovudina (basale 42 709 [33 050]; post-trattamento 11 228 [7459]; riduzione logaritmica media 0,6; $p = 0,01$). Poiché otto delle 37 persone nel gruppo zidovudina, ma nessuno dei 35 individui nel gruppo idrossiclorochina, hanno mostrato un aumento dei livelli di HIV-1 RNA e dei livelli di virus in coltura durante la terapia,³⁵ I risultati di studi clinici più ampi saranno necessari per un'analisi accurata di ogni possibile discrepanza tra gli effetti della cloroquina in vitro e negli individui con infezione da HIV.

Alcuni di noi hanno recentemente dimostrato che la cloroquina, a concentrazioni non tossiche ottenibili clinicamente, ha attività in vitro contro isolati primari appartenenti a diversi cladi HIV-1 e HIV-2.³³ Il meccanismo degli effetti anti-HIV della cloroquina / idrossiclorochina è una riduzione dell'infettività dei virioni di nuova produzione (rivisto in Savarino et al²). Gli effetti antivirali della cloroquina sono associati alla ridotta produzione dell'epitopo 2G12, fortemente glicosilato, che si trova sulla superficie della glicoproteina dell'involucro della gp120 ed è fondamentale per l'infettività del virus.³³ È probabile che questi effetti siano attribuiti all'aumento del pH nel TGN, che altera la funzione delle glicosil transferasi coinvolte nell'elaborazione post-traduzionale delle glicoproteine dell'HIV.^{2, 17, 33} La glicosilazione dell'HIV può quindi rappresentare un nuovo target per la terapia antiretrovirale. Poiché la glicosilazione dell'involucro virale è mediata da enzimi cellulari, la sua inibizione può spiegare l'ampio spettro dell'attività anti-HIV in vitro della cloroquina contro tutti i principali sottotipi di HIV-1 e HIV-2.³³ L'effetto della cloroquina / idrossiclorochina sugli enzimi cellulari piuttosto che virali può anche provocare una bassa propensione allo sviluppo di resistenza.

Effetti della cloroquina in combinazione con altri antiretrovirali

Poiché la cloroquina / idrossiclorochina probabilmente inibisce la replicazione virale mediante un meccanismo diverso da quelli dei farmaci antiretrovirali attualmente utilizzati, la sua applicazione è stata studiata in combinazione con altri farmaci antiretrovirali. L'uso della cloroquina in combinazione con altri antiretrovirali è teoricamente supportato dall'osservazione che la cloroquina mostra anche attività anti-HIV in vitro verso isolati di pazienti in fallimento terapeutico con un profilo multiresistente.³⁶

In primo luogo, l'idrossiclorochina ha un effetto anti-HIV in vitro additivo a quello della zidovudina.³⁷ In secondo luogo, la cloroquina esercita in vitro un effetto anti-HIV-1 additivo sulle combinazioni di idrossiurea più didanosina o idrossiurea più zidovudina in linee di cellule T, monociti e linfociti T primari.^{2, 38, 39} La combinazione didanosina / idrossiurea / idrossiclorochina, particolarmente attraente per i paesi in via di sviluppo grazie al suo basso costo, è stata testata clinicamente a Singapore in uno studio randomizzato.

primi 22 pazienti che hanno iniziato lo studio, sei sono stati ritirati per non conformità. Nei restanti 16 pazienti, i livelli plasmatici di HIV-1 RNA sono diminuiti in media di 1,3 log alla settimana 12 e 48.⁴⁰ In uno studio più piccolo, con didanosina / idrossiurea / cloroquine, l'HIV-1 RNA è rimasto ridotto in media di 2,5 log dopo più di 96 settimane.⁴¹ Questi studi pilota aperti non consentono ancora di determinare il contributo della cloroquina / idrossicloroquina alla caduta della carica virale. Tuttavia, si può concludere che l'aggiunta di cloroquina / idrossicloroquina all'idrossiurea e alla didanosina è potenzialmente sicura, incoraggiando così la progettazione di studi più ampi con più bracci.

Prevenzione della trasmissione dell'HIV attraverso l'allattamento al seno

È possibile ipotizzare che la cloroquina possa trovare una potenziale applicazione nella prevenzione della trasmissione madre-figlio (MTCT) dell'HIV attraverso l'allattamento, un problema ancora lontano dall'essere risolto nei paesi poveri di risorse.⁴² Uno di noi ha riportato un accumulo 243 volte di cloroquina nelle cellule di colostro di madri Burkinabà che assumevano 100 mg di cloroquina al giorno e ha ipotizzato che un così alto grado di accumulo di cloroquina nelle cellule mammarie che replicano attivamente l'HIV-1 possa consentire una diminuzione della carica virale del latte e / o l'infettività del latte e, quindi, può ridurre il rischio di trasmissione correlata all'allattamento al seno,⁴³ che rappresenta da un terzo a metà degli MTCT dell'HIV-1.⁴⁴ Pertanto è stato istituito lo studio CHARGE (Chloroquine Administration to Reduce HIV-1 Genome Exposure), uno studio pilota controllato con placebo su madri che allattano (che hanno ricevuto, insieme al loro bambino, nevirapina peripartum), che valuterà se la somministrazione giornaliera di cloroquina rispetto al placebo la somministrazione alla madre durante i primi mesi di allattamento al seno può provocare una diminuzione dei livelli di HIV-1 RNA nel latte e / o una diminuzione dell'infettività ex vivo dei virioni isolati dal latte.

Diminuzione dell'eccessiva attivazione immunitaria

La soppressione indotta da cloroquina / idrossicloroquina della sintesi di citochine proinfiammatorie come il TNF α può essere utile nel diminuire l'attivazione immunitaria inappropriata caratteristica dell'infezione da HIV. Questo può essere particolarmente utile per le persone con HIV / AIDS nei paesi in via di sviluppo, che, probabilmente a causa di infezioni concomitanti, presentano livelli più elevati di produzione di TNF α e di attivazione immunitaria rispetto a quelli del mondo sviluppato.^{45, 46, 47} La cloroquina / idrossicloroquina dovrebbe essere studiata, in particolare nelle aree con alta prevalenza di HIV-1C, come l'Africa meridionale. Infatti, quando il TNF α viene utilizzato per la stimolazione in vitro, il tasso di attivazione trascrizionale dell'HIV-1 è più alto per l'HIV-1C che per l'HIV-1B e l'HIV-1 CRF_1AE. Una tale maggiore capacità di rispondere al TNF α può essere correlata ai siti di legame extra NF-kappaB presenti nella ripetizione terminale lunga del genoma dell'HIV-1C.⁴⁸



Ipotesi: il caso della SARS

Sulla base degli effetti della cloroquina / idrossicloroquina su diversi virus con involucro e sull'attivazione immunitaria, avanziamo l'ipotesi che questo farmaco possa essere di qualche utilità per la gestione clinica della SARS. Al momento, qualsiasi tentativo di trattare questa malattia con noti farmaci antivirali - vale a dire ribavirina e oseltamivir - è stato inconcludente.⁴⁹ I corticosteroidi possono essere di qualche beneficio nel controllare la risposta infiammatoria a livello polmonare⁵⁰ ma può anche causare immunodepressione incontrollata con conseguente superinfezione polmonare.

L'agente eziologico della SARS è stato recentemente descritto come un nuovo coronavirus.^{51, 52} Studi recenti supportano l'idea che i coronavirus infettano le loro cellule bersaglio tramite una via endocitica e che la cloroquina potrebbe inibire la loro replicazione.^{53, 54} Le cellule infettate con il coronavirus umano HCoV-229E e trattate con nocodazolo (un agente di polimerizzazione microtubulare che blocca il trasporto dagli endosomi precoci a quelli tardivi) hanno prodotto quantità ridotte di antigeni HCoV-229E.⁵³ Questo risultato indica che il trasporto endosomiale è necessario per l'infezione da HCoV-229E. Le cellule trattate con cloroquina hanno espresso quantità ridotte di antigeni HCoV-229E.⁵³ I dati preliminari ottenuti dal nostro gruppo confermano questi rapporti e mostrano che la cloroquina inibisce potentemente la replicazione di un coronavirus canino a concentrazioni terapeuticamente raggiungibili (C Buonavoglia et al, Università di Bari, Italia; non pubblicato). Sebbene il coronavirus SARS sia distinto con caratteristiche uniche, si è tentati di chiedersi se la cloroquina possa influenzare anche la replicazione del coronavirus SARS.

Devono essere considerate anche le proprietà antinfiammatorie della cloroquina / idrossicloroquina. Il peggioramento clinico degli individui con SARS nella settimana 2 non è apparentemente correlato alla replicazione incontrollata del coronavirus SARS, ma può essere correlato a danni immunopatologici.⁵⁵ Un modello che tenga conto del ruolo delle citochine proinfiammatorie potrebbe aiutare a interpretare questo evento ([figura 3](#)). Questa visione deriva dagli effetti del coronavirus respiratorio suino (PRCV), che condivide con il coronavirus SARS la capacità di causare una malattia con caratteristiche istopatologiche e sintomatologia simili.⁵⁷ Il PRCV induce gravi danni ai polmoni attraverso meccanismi immuno-mediati, cioè probabilmente attraverso un aumento delle concentrazioni di citochine proinfiammatorie come TNF α e interleuchina 6, il cui ruolo nell'indurre il danno polmonare è stato dimostrato utilizzando vettori adenovirali in modelli animali.⁵⁸ Per questi motivi, riteniamo che le associazioni tra TNF α e le concentrazioni di interleuchina 6 e la gravità della malattia dovrebbero essere testate anche in campioni conservati di pazienti umani con SARS. Se si ottengono risultati di conferma, allora, sarebbe ragionevole considerare la cloroquina / idrossicloroquina per sopprimere la produzione di TNF α e interleuchina 6. A tal

rebbero ben accetti gli sforzi per sviluppare un modello animale per la SARS. Un tale modello potrebbe a chiarire la componente immunomediata dei sintomi della malattia, nonché ne

cloroquina e di altri farmaci immunomodulatori. Questi studi potrebbero anche gettare le basi per il suggerimento di prendere in considerazione la cloroquina per il trattamento di altre infezioni virali che coinvolgono l'immunopatologia.

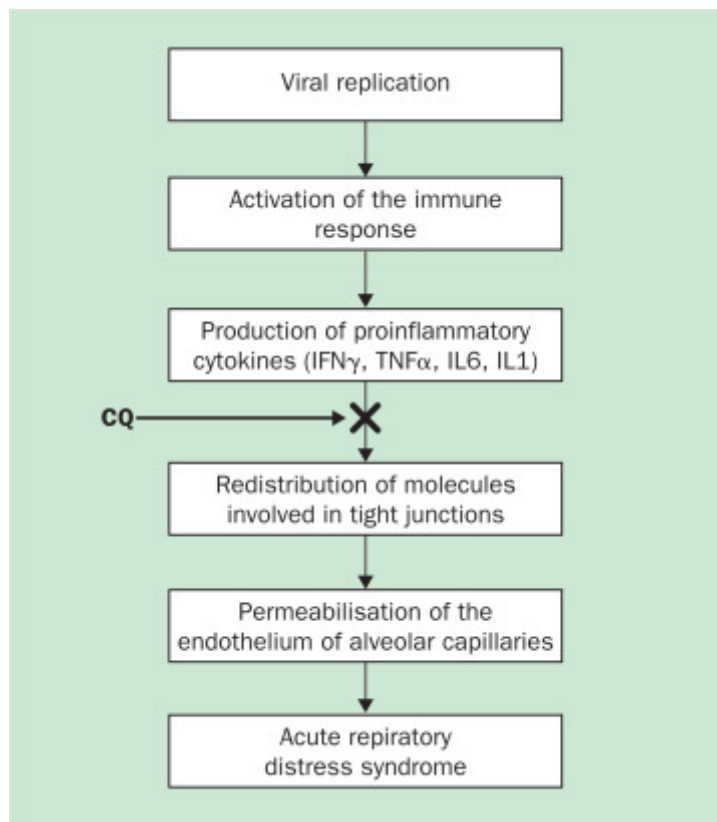


Figura 3 Modello ipotetico per i potenziali effetti della cloroquina (CQ) sull'immunopatogenesi della sindrome respiratoria acuta grave (SARS). Si ritiene che le citochine proinfiammatorie siano importanti nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).⁵⁶ Ipotizziamo che la cloroquina (freccia nera), inibendo la produzione di TNF α e interleuchina 6 (IL6), possa bloccare la successiva cascata di eventi, che porta all'ARDS.

[Visualizza immagine grande](#) | [Scarica l'immagine ad alta risoluzione](#) | [Scarica \(PPT\)](#)

Conclusioni

Allo stato attuale è difficile rispondere alla domanda se la vecchia cloroquina sarà in grado di vivere una "seconda giovinezza". A causa del suo effetto principale, ovvero l'aumento del pH endosomiale, il farmaco ha uno spettro eccezionalmente ampio di attività antimicrobica che potrebbe essere sfruttato in molte

ni. I risultati ottenuti nella profilassi della febbre Q indicano che la cloroquina / idrossi...
 essere utilizzata con successo nella gestione clinica di infezioni diverse dalla malaria.⁵⁹

riguarda le malattie virali, ciò che è chiaro è che il farmaco ha effetti antivirali e immunomodulatori che meritano particolare considerazione.

Gli effetti sull'infezione da HIV sono i più studiati tra gli effetti antivirali della cloroquina / idrossicloroquina e sono in fase di sperimentazione negli studi clinici. L'effetto anti-HIV della cloroquina / idrossicloroquina è di per sé modesto ma, almeno in vitro, additivo o sinergico se combinato con antiretrovirali selezionati. Questi risultati in vitro garantiscono la conferma in vivo negli individui HIV positivi confrontando l'effetto antivirale a lungo termine di regimi di terapia antiretrovirale altamente attiva con e senza cloroquina o idrossicloroquina. Se tali studi forniscono risultati incoraggianti, possono portare a una strategia in base alla quale la somministrazione concomitante di cloroquina / idrossicloroquina consente dosi inferiori di antiretrovirali, riducendo i costi e possibilmente la tossicità. La riduzione dei costi sarebbe ovviamente particolarmente apprezzata nei paesi in via di sviluppo. Inoltre, la potenziale capacità della cloroquina di inibire la replicazione di isolati virali resistenti ai farmaci potrebbe essere importante nel trattamento di pazienti HIV positivi con esperienza di farmaci che hanno sviluppato una resistenza multipla ai farmaci antiretrovirali e quindi hanno opzioni terapeutiche limitate. Nei paesi in via di sviluppo dove la malaria è endemica, può risultare la somministrazione concomitante di cloroquina / idrossicloroquina a un regime terapeutico antiretrovirale altamente attivo (almeno dove *P. falciparum* è ancora suscettibile alla cloroquina) in una ridotta incidenza di episodi di malaria che hanno effetti avversi nelle persone con infezione da HIV, specialmente durante la gravidanza.⁶⁰ Inoltre, le proprietà antinfiammatorie della cloroquina possono mitigare l'iperattivazione immunitaria nociva che è caratteristica dell'HIV / AIDS.⁶¹

A causa del suo ampio spettro di attività antivirale e dei suoi effetti soppressivi sulla produzione / rilascio di TNF α e interleuchina 6, la cloroquina / idrossicloroquina può anche trovare un posto nel trattamento di altre infezioni virali caratterizzate da sintomi associati a processi infiammatori e / o immuniperattivazione. Riteniamo che ulteriori studi dovrebbero essere dedicati agli effetti inibitori della cloroquina sull'infettività dei flavivirus, poiché uno dei membri di questa famiglia, il virus dell'epatite C, è di grande importanza per la patologia umana e spesso co-infetta gli individui con HIV- 1. Flaviviridae comprende anche diversi virus trasmessi da artropodi come il virus della febbre gialla e il virus del Nilo occidentale, che ha recentemente causato un'epidemia in Nord America.

Infine, vogliamo condividere con la comunità scientifica l'ipotesi speculativa che la cloroquina / idrossicloroquina, per le sue proprietà antivirali e antinfiammatorie, possa avere qualche effetto sulla SARS. Sottolineiamo la necessità di testare in colture cellulari infette da coronavirus SARS gli effetti della cloroquina, nonché quelli di altre sostanze che possiedono attività in vitro contro membri della famiglia dei coronavirus. Dobbiamo ricordare che non si può escludere la possibilità di nuovi focolai di SARS. In

la presenza di efficaci inibitori del coronavirus SARS, la possibilità di un'inibizione, almeno in vitro, della replicazione di questo virus rappresenterebbe una svolta nella conoscenza della SARS.

Strategia di ricerca e criteri di selezione

+

We did literature reviews using relevant Medline search terms, in various combinations —“chloroquine”, “virus”, “retrovirus”, “TNF α ”, “cytokines”, “endothelium”, “macrophages”, “HIV” “SARS”, “NF-kappa B”, “coronavirus”, “proinflammatory cytokines”, and “ARDS”—screened articles for relevance, and reviewed references. Because of space restrictions we (1) cited review articles in place of original manuscripts where possible, (2) excluded those articles whose content was not in line with the bulk of the published information without giving convincing explanations, and (3) ranked the articles on the basis of relevance, date of publication, and journal impact factor. We also searched the internet for relevant web pages, discarded those edited by people/institutions not directly involved in research, and reviewed references. References are not intended to provide a comprehensive listing, but were chosen to best highlight the critical issues.

Conflitto di interessi

Non abbiamo conflitti di interesse.

Ringraziamenti

Siamo grati al Progetto Speciale AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia, per il sostegno finanziario.

Riferimenti

1. Associazione canadese di reumatologia

Conferenza canadese di consenso sull'idrossiclorochina.

J Rheumatol. 2000; **27** : 2919-2921

[Visualizza nell'articolo](#) 

 [Med](#) • [Google Scholar](#)



2. Savarino A • Gennero L • Sperber K • Boelaert JR

L'attività anti-HIV-1 della cloroquina.

J Clin Virol. 2001; **20** : 131-135

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(77\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#)io • [Testo intero](#) • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

3. Boelaert JR • Piette J • Sperber K

Il potenziale ruolo della cloroquina nel trattamento dei pazienti con infezione da HIV-1.

J Clin Virol. 2001; **20** : 137-140

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(46\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#)io • [Testo intero](#) • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

4. Ohkuma S • Poole B

Vacuolazione citoplasmatica dei macrofagi peritoneali di topo e assorbimento nei lisosomi di sostanze debolmente basiche.

J Cell Biol. 1981; **90** : 656-664

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(315\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

5. GP di Pescarmona • Morra E • Aldieri E • Ghigo D • Bosia A

Movimenti delle vescicole nelle cellule eucariotiche: ruolo dei protoni intravesiccolari come combustibile e modulazione della loro concentrazione da parte di farmaci o cambiamenti metabolici.

MRS Bull. 1998; **489** : 212-217

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Google Scholar](#)

6. Vezmar M • Georges E

Inversione della resistenza alla doxorubicina mediata da MRP con farmaci a base di chinolina.

Biochem Pharmacol. 2000; **59** : 1245-1252

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(77\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)



7. Vezmar M • Georges E

Legame diretto della cloroquina alla proteina multiresistente (MRP): possibile ruolo della MRP nel trasporto del farmaco della cloroquina e nella resistenza nelle cellule tumorali.

Biochem Pharmacol. 1998; **56** : 733-742

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(56\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

8. Byrd TF • Horwitz MA

La cloroquina inibisce la moltiplicazione intracellulare di Legionella pneumophila limitando la disponibilità di ferro. Un potenziale nuovo meccanismo per l'effetto terapeutico della cloroquina contro i patogeni intracellulari.

J Clin Invest. 1991; **88** : 351-357

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(102\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

9. Legssyer R • Josse C • Piette J • Ward RJ • Crichton RR

Cambiamenti nella funzione dei macrofagi alveolari carichi di ferro dopo somministrazione in vivo di desferrioxamina e / o cloroquina.

J Inorg Biochem. 2003; **94** : 36-42

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(21\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

10. Gonzalez-Dunia D • Cubitt B • de la Torre JC

Meccanismo di ingresso del virus della malattia di Borna nelle cellule.

J Virol. 1998; **72** : 783-788

[Visualizza nell'articolo](#) 

[PubMed](#) • [Google Scholar](#)

11. Ros C • Burckhardt CJ • Kempf C

Traffico citoplasmatico del virus minuto dei topi: requisito di basso pH, instradamento verso gli

somi tardivi e interazione del proteasoma.

J Virol. 2002; **76** : 12634-12645



[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(67\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

12. Diaz-Griffero F • Hoschander SA • Brojatsch J

L'endocitosi è un passaggio fondamentale per l'ingresso dei virus della leucosi aviaria del sottogruppo B.

J Virol. 2000; **76** : 12866-12876

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(62\)](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

13. Bishop NE

Esame di potenziali inibitori del rivestimento del virus dell'epatite A.

Intervirology. 1998; **41** : 261-271

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(38\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

14. Ferreira DF • Santo MP • Rebello MA • Rebello MC

Le basi deboli influenzano le fasi finali del ciclo di replicazione del virus Mayaro nelle cellule dei vertebrati.

J Med Microbiol. 2000; **49** : 313-318

[Visualizza nell'articolo](#) 

[PubMed](#) • [Google Scholar](#)

15. Harley CA • Dasgupta A • Wilson DW

Caratterizzazione di organelli contenenti virus herpes simplex mediante frazionamento subcellulare: ruolo dell'acidificazione degli organelli nell'assemblaggio di particelle infettive.

J Virol. 2001; **75** : 1236-1251

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(108\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

andolph VB • Winkler G • Stollar V

mine acidotropiche inibiscono l'elaborazione proteolitica della proteina prM flavivir



Virologia. 1990; **174** : 450-458

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(134\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

17. Tsai WP • Nara PL • Kung HF • Oroszlan S

Inibizione dell'infettività del virus dell'immunodeficienza umana da parte della cloroquina.

AIDS Res Hum Retrovirus. 1990; **6** : 481-489

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(98\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

18. Baughman RP • EE inferiore • du Bois RM

Sarcoidosi.

Lancetta. 2003; **361** : 1111-1118

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(564\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#)io • [Testo intero](#) • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

19. Jeong JY • Jue DM

La cloroquina inibisce l'elaborazione del fattore di necrosi tumorale nei macrofagi RAW 264,7 stimolati dai lipopolisaccaridi.

J Immunol. 1997; **158** : 4901-4907

[Visualizza nell'articolo](#) 

[PubMed](#) • [Google Scholar](#)

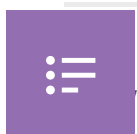
20. Bondeson J • Sundler R

I farmaci antimalarici inibiscono l'attivazione della fosfolipasi A2 e l'induzione dell'interleuchina β e del fattore di necrosi tumorale α nei macrofagi.

Pharmacol generale. 1998; **30** : 357-366

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(49\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)



an den Borne BE • Dijkmans BA • de Rooij HH • le Cessie S • Verweij CL



La cloroquina e l'idrossicloroquina influenzano allo stesso modo il fattore di necrosi tumorale- α , l'interleuchina 6 e la produzione di interferone- γ da parte delle cellule mononucleate del sangue periferico.

J Rheumatol. 1997; **24** : 55-60

[Visualizza nell'articolo](#) 

[PubMed](#) • [Google Scholar](#)

22. Karres I • Kremer JP • Dietl I • Steckholzer U • Jochum M • Ertel W

La cloroquina inibisce il rilascio di citochine proinfiammatorie nel sangue intero umano.

Sono J Physiol. 1998; **274** : R1058-R1064

[Visualizza nell'articolo](#) 

[PubMed](#) • [Google Scholar](#)

23. Picot S • Peyron F • Donadille A • Vuillez JP • Barbe G • Ambroise-Thomas P

L'inibizione della produzione di TNF indotta dalla cloroquina, ma non di IL-6, è influenzata dalla distruzione del metabolismo del ferro.

Immunologia. 1993; **80** : 127-133

[Visualizza nell'articolo](#) 

[PubMed](#) • [Google Scholar](#)

24. Weber SM • Levitz SM

La cloroquina interferisce con l'espressione del gene TNF- α indotta dai lipopolisaccaridi mediante un meccanismo non lisosomotropico.

J Immunol. 2000; **165** : 1534-1540

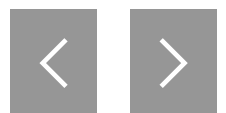
[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(113\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

25. Jeong JY • Choi JW • Jeon KI • Jue DM

La cloroquina riduce l'espressione sulla superficie cellulare dei recettori del fattore di necrosi tumorale nelle cellule U-937 istiocitiche umane.

J Immunol. 2002; **105** : 83-91



[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(29\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

26. Nooteboom A • Hendriks T • Otteholler I • van der Linden CJ

Caratteristiche di permeabilità dei monostrati endoteliali umani seminati su diverse proteine della matrice extracellulare.

Mediatori Inflamm. 2000; **9** : 235-241

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(33\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

27. Bernstein HN

Sicurezza oculare dell'idrossiclorochina.

Ann Ophthalmol. 1991; **23** : 292-296

[Visualizza nell'articolo](#) 

[PubMed](#) • [Google Scholar](#)

28. Bernstein HN

Considerazioni oftalmologiche e test in pazienti sottoposti a terapia antimalarica a lungo termine.

Am J Med. 1983; **75** : 25-34

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(105\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#)io • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

29. Herman K • Leys A • Spileers W

Tossicità retinica (idrossi) -cloroquina: due casi clinici e linee guida sulla sicurezza.

Bull Soc Belge Ophtalmol. 2002; **284** : 21-29

[Visualizza nell'articolo](#) 

[PubMed](#) • [Google Scholar](#)

30. Klinger G • Morad Y • Westall CA • et al.

Sicurezza oculare ed esposizione prenatale alla cloroquina o all'idrossiclorochina per malattie malariche.



Lancetta. 2001; **358** : 813-814

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(98\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#)io • [Testo intero](#) • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

31. Sperber K • Kalb TH • Stecher VJ • Banerjee R • Mayer L

Inibizione della replicazione del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 da parte dell'idrossiclorochina nelle cellule T e nei monociti.

AIDS Res Hum Retrovirus. 1993; **9** : 91-98

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(103\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

32. Pardridge WM • Yang J • Diagne A

La cloroquina inibisce la replicazione dell'HIV-1 nei linfociti del sangue periferico umano.

Immunol Lett. 1998; **64** : 45-47

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(26\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

33. Savarino A • Gennero L • Chen HC • et al.

Effetti anti-HIV della cloroquina: meccanismi di inibizione e spettro di attività.

AIDS. 2001; **15** : 2221-2229

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(97\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

34. Sperber K • Louie M • Kraus T • et al.

Trattamento con idrossiclorochina di pazienti con virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1.

Clin Ther. 1995; **17** : 622-636

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(106\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#)io • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)



Sperber K • Chiang G • Chen H • et al.

Trattamento con idrossiclorochina con zidovudina in pazienti asintomatici infetti da HIV-1.



Clin Ther. 1997; **19** : 913-923

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(77\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#)io • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

36. Debiaggi M, Bruno R, Sacchi P, Filice G. Attività antivirale della cloroquina contro ceppi di HIV-1 resistenti ai farmaci antiretrovirali. *Antiviral Res* (in stampa)

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Google Scholar](#)

37. Chiang G • Sassaroli M • Louie M • Chen H • Stecher VJ • Sperber K

Inibizione della replicazione dell'HIV-1 da parte dell'idrossicloroquina: meccanismo d'azione e confronto con la zidovudina.

Clin Ther. 1996; **18** : 1080-1092

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(70\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#)io • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

38. Boelaert JR e Sperber K

Terapia antiretrovirale.

Lancetta. 1998; **352** : 1224-1225

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(11\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#)io • [Testo intero](#) • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

39. Boelaert JR • Sperber K • Piette J

La cloroquina esercita un effetto additivo anti-HIV-1 in vitro, se combinata con zidovudina e idrossiurea.

Biochem Pharmacol. 2001; **61** : 1531-1535

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(18\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

40. Paton NI • Aboulhab J • Karim F

Idrossicloroquina, idrossicarbamide e didanosina come trattamento economico per l'HIV-1.

Lancetta. 2002; **359** : 1667-1668



[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(42\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#)io • [Testo intero](#) • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

41. Boelaert JR • Dom GM • Huitema AD • Beijnen JH • Lange JM

L'aumento della didanosina da parte dell'allopurinolo consente di dimezzare il dosaggio della didanosina.

AIDS. 2002; **16** : 2221-2223

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(10\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

42. Mofenson LM • McIntyre JA

Progressi e direzioni di ricerca nella prevenzione della trasmissione dell'HIV-1 da madre a figlio.

Lancetta. 2000; **355** : 2237-2244

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(168\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#)io • [Testo intero](#) • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

43. Boelaert JR • Yaro S • Augustijns P • et al.

La cloroquina si accumula nelle cellule del latte materno. Potenziale impatto come adiuvante della profilassi antiretrovirale per la trasmissione postnatale dell'HIV-1 da madre a figlio.

AIDS. 2001; **15** : 2205-2206

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(25\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

44. DeCock KM • Fowler MG • Mercier E • et al.

Prevenzione della trasmissione madre-figlio dell'HIV-1 nei paesi poveri di risorse: tradurre la ricerca in politiche e pratiche.

JAMA. 2000; **283** : 1175-1182

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(744\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)



Corbett EL • Steketee RW • ter Kuile FO • Latif AS • Kamali A • Hayes RJ



HIV-1 / AIDS e controllo di altre malattie infettive in Africa.

Lancetta. 2002; **359** : 2177-2187

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(169\)](#) • [PubMed](#) • [Sommario](#) • [Testo intero](#) • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

46. Clerici M • Butto S • Lukwiya M • et al.

L'attivazione immunitaria in Africa è guidata dall'ambiente ed è associata alla sovraregolazione del CCR5.

AIDS. 2000; **14** : 2083-2092

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(107\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

47. Bentwich Z • Maartens G • Torten D • Lal AA • Lal RB

Infezioni concomitanti e patogenesi dell'HIV.

AIDS. 2000; **14** : 2071-2081

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(108\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

48. Montano MA • Nixon CP • Ndung'u T • et al.

L'attivazione elevata del fattore di necrosi tumorale- α del sottotipo 1 del virus dell'immunodeficienza umana nell'Africa meridionale è associata a un guadagno di funzione del potenziatore NF-kB.

J Infect Dis. 2000; **181** : 76-81

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(79\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

49. Poutanen SM • DE basso • Henry B • et al.

Identificazione della sindrome respiratoria acuta grave in Canada.

N Engl J Med. 2003; **348** : 1995-2005

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(918\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)



Quindi LK • Lau AC • Yam LY • et al.



Sviluppo di un protocollo di trattamento standard per la sindrome respiratoria acuta grave.

Lancetta. 2003; **361** : 1615-1617

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(267\)](#) • [PubMed](#) • [Sommario](#) • [Testo intero](#) • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

51. Peiris JS • Lai ST • Poon LL • et al.

Coronavirus come possibile causa di sindrome respiratoria acuta grave.

Lancetta. 2003; **361** : 1319-1325

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(1956\)](#) • [PubMed](#) • [Sommario](#) • [Testo intero](#) • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

52. Drosten C • Gunther S • Preiser W • et al.

Identificazione di un nuovo coronavirus in pazienti con sindrome respiratoria acuta grave.

N Engl J Med. 2003; **348** : 1967-1976

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Scopus \(2602\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

53. Blau D • Holmes K

Il Coronavirus umano HCoV-229E entra nelle cellule sensibili attraverso la via endocitica.

in: Lavi E I Nidovirus, Coronavirus e Arterivirus. Kluwer , New York 2001 : 193-197

[Visualizza nell'articolo](#) 

[Google Scholar](#)

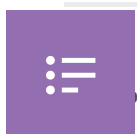
54. Nauwynck HJ • Duan X • Favoreel HW • Van Oostveldt P • Pensaert MB

Ingresso del virus della sindrome riproduttiva e respiratoria suina nei macrofagi alveolari suini tramite endocitosi mediata da recettori.

J Gen Virol. 1999; **80** : 297-305

[Visualizza nell'articolo](#) 

[PubMed](#) • [Google Scholar](#)



Peiris JS • Chu CM • Cheng VC • et al.



Progressione clinica e carica virale in un'epidemia di polmonite da SARS associata a coronavirus: uno studio prospettico.

Lancetta. 2003; **361** : 1767-1772

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(1451\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#)io • [Testo intero](#) • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

56. Shanley TP • Warner RL • Ward PA

Il ruolo delle citochine e delle molecole di adesione nello sviluppo di lesioni infiammatorie.

Mol Med oggi. 1995; **1** : 40-45

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(101\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#)io • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

57. Nicholls JM • Poon LL • Lee KC • et al.

Patologia polmonare della sindrome respiratoria acuta grave fatale.

Lancetta. 2003; **361** : 1773-1778

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(671\)](#) • [PubMed](#) • [Sommar](#)io • [Testo intero](#) • [PDF a testo completo](#) • [Google Scholar](#)

58. Van Reeth K • Van Gucht S • Pensaert M

Studi in vivo sul coinvolgimento delle citochine durante la malattia respiratoria virale acuta dei suini: fastidioso ma gratificante.

Veterinario Immunol Immunopathol. 2002; **87** : 161-168

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(81\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

59. Fenollar F • Fournier PE • Carrieri MP • Habib G • Messina T • Raoult D

Fattori di rischio e prevenzione dell'endocardite da febbre Q.

Clin Infect Dis. 2001; **33** : 312-316

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(228\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)



60. Ladner J • Leroy V • Karita E • van de Perre P • Dabis F

Malaria, HIV e gravidanza.

AIDS. 2003; **17** : 275-356

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(14\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

61. Savarino A • Bottarel F • Malavasi F • Dianzani U

Ruolo del CD38 nell'infezione da HIV-1: un epifenomeno dell'attivazione dei linfociti T o un attore attivo nelle interazioni virus / ospite ?.

AIDS. 2000; **14** : 1079-1089

[Visualizza nell'articolo](#) ^

[Scopus \(98\)](#) • [PubMed](#) • [Crossref](#) • [Google Scholar](#)

Informazioni sull'articolo

Storia della pubblicazione

Pubblicato: novembre 2003

Identificazione

DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00806-5)

Diritto d'autore

© 2003 Elsevier Ltd. Tutti i diritti riservati.

ScienceDirect

[Accedi a questo articolo su ScienceDirect](#)

Figure

