

Le infezioni respiratorie virali: Pidotimod e immunomodulazione

Enrico Heffler

Dipartimento di Scienze Biomediche, Università Humanitas, Pieve Emanuele (MI); Centro di Medicina Personalizzata: Asma e Allergologia, Humanitas Clinical and Research Hospital IRCCS, Rozzano (MI)

Introduzione

Le patologie dell'apparato respiratorio rappresentano una delle principali cause di mortalità su scala globale, in particolar modo le infezioni del tratto respiratorio inferiore sono responsabili di oltre 4 milioni di morti annuali¹. I fattori che incrementano il rischio di contrarre un'infezione respiratoria sono numerosi ed elencati in Tabella I.

Nonostante la Tabella I evidenzia come la qualità dell'ambiente che ci circonda e lo stile di vita abbiano un forte impatto sulle infezioni respiratorie, i fattori non ambientali mostrano che alterazioni del sistema immunitario costituiscono una base importante per l'insorgenza di simili patologie. Non a caso, gli anziani e i bambini sono tra le categorie più a rischio, a causa, rispettivamente, di una senescenza e di una immaturità del sistema immunitario².

Gli agenti eziologici più comuni delle infezioni respiratorie sono virus, tipicamente con genoma a RNA a singolo filamento, quali virus influenzali e parainfluenzali, rhinovirus (HRV), coronavirus e virus respiratorio sinciziale (RSV)^{3,4}. Ad esempio, RSV è il principale responsabile di infezioni acute nei bambini (circa 34 milioni di episodi annuali globali), con un'incidenza elevata nei paesi meno sviluppati, mentre i virus influenzali ogni anno contagiano circa il 5-15% della popolazione globale, colpendo in maniera grave circa 3-5 milioni di persone¹. Sebbene le infezioni virali spesso si risolvano spontaneamente, alcuni tra i virus respiratori possiedono un grosso potenziale di contagio⁵. Due esempi significativi sono:

- SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) che nel 2003 colpì principalmente la Cina e Hong Kong;

- MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) che investì il Medio Oriente nel 2012 con un tasso di letalità maggiore rispetto alla SARS.

In entrambi i casi gli agenti eziologici furono due virus appartenenti alla famiglia *coronaviridae*, di origine zoonotica⁵. I coronavirus, come tutti i virus a RNA, possiedono un tasso di mutazione più elevato rispetto ai virus a DNA o ai batteri e, grazie a esso e ai fenomeni di ricombinazione genica, possono acquisire un nuovo tropismo ed effettuare salti di specie⁶. Tali meccanismi sono anche alla base della più recente epidemia di COVID-19⁷, esplosa in Cina alla fine del 2019 e velocemente diffusasi in tutto il mondo. L'epidemia di COVID-19 è l'emblema di come l'imprevedibilità delle mutazioni nel genoma virale possano impattare fortemente non solo sulla salute e il sistema sanitario, ma anche sull'aspetto economico e sociale di un paese.

Le terapie antivirali e i vaccini mirati alla neutralizzazione di un nuovo virus seguono un iter clinico-sperimentale lungo e articolato prima di poter essere effettivamente distribuiti alla popolazione e, di fatto, le epidemie si risolvono autonomamente nel tempo, grazie all'efficienza del sistema immunitario e alle terapie sintomatologiche di supporto. Dunque, rinforzare il sistema immunitario può aiutare a prevenire l'infezione dagli agenti respiratori virali, spe-

TABELLA I.

Fattori di rischio per infezioni respiratorie del tratto inferiore (da *European Respiratory Society, 2017, mod.*)¹.

Ambientali	Non ambientali
Inquinamento atmosferico	Età infantile o anziana
Esposizione al fumo di tabacco	Presenza di patologie croniche
Qualità dell'aria negli ambienti chiusi solitamente frequentati (es. domestici, lavorativi o scolastici)	Immunosoppressione (es. in concomitanza con HIV)
Condizioni di sovraffollamento persistenti	Mancanza di immunizzazione da allattamento
Malnutrizione	

Conflitto di interessi

Enrico Heffler dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Heffler E. Le infezioni respiratorie virali: Pidotimod e immunomodulazione. Rivista SMG 2020;27(3):58-62.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

cialmente nelle categorie a rischio in cui l'immunità è compromessa sia per cause fisiologiche sia per presenza di comorbilità.

Meccanismo di infezione respiratoria virale

I virus che colpiscono l'apparato respiratorio si trasmettono mediante *droplets* o aerosol e da qui possono attecchire in varie sedi dell'apparato respiratorio e iniziare il processo infettivo. Ad esempio, l'HRV (responsabile del comune raffreddore) si localizza a livello della mucosa nasale, poiché la sua capacità replicativa richiede una temperatura più bassa rispetto a quella media corporea⁸. Altri patogeni, come i coronavirus, bersagliano invece il tessuto polmonare, generando patologie con quadri clinici gravi e potenzialmente letali. Inoltre, i virus con numerosi sierotipi (come virus influenzali e rhinovirus) causano più facilmente recidive e complicano una possibile profilassi vaccinale, che non risulta univoca ed efficace. In tutti i casi,

i virus respiratori hanno come target l'epitelio respiratorio, cioè la prima difesa del nostro organismo dai patogeni esterni.

L'accesso di un virus a una cellula epiteliale respiratoria funziona mediante il riconoscimento di proteine virali e cellulari. Alcune molecole sulla membrana cellulare ospite quali l'acido N-acetilneuraminico (l'acido sialico prevalente nelle cellule umane), *InterCellular Adhesion Molecules-1* (ICAM-1)⁹ e componenti del *Major Histocompatibility Complex* (MHC) sono state identificate come mediatori dell'infezione. Dall'altra parte, i virus dotati di *envelope* sfruttano le glicoproteine di superficie per fondersi direttamente con la membrana cellulare (ad es. il virus dell'influenza con l'emagglutinina), mentre i virus privi di *envelope* impiegano le proteine del capsido ed eventuali co-recettori per sfruttare la via endocitotica (come ad es. gli adenovirus)¹⁰. Una volta ottenuto l'accesso alla cellula ospite, i virus causano alterazioni della struttura cellulare che possono portarla direttamente alla morte, ma contempora-

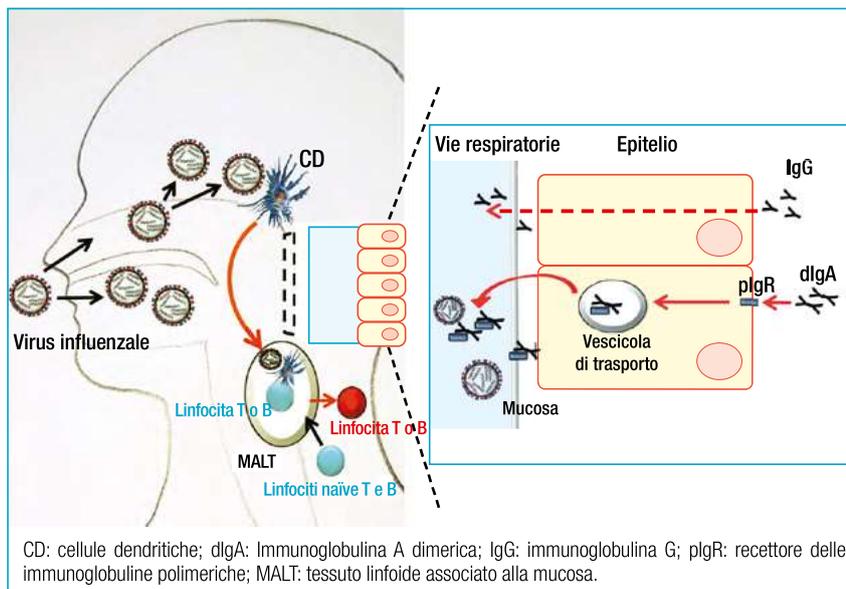
neamente cercano di evadere la cascata di reazioni immunitarie innescata per eliminare il patogeno⁵. Il sistema immunitario infatti tende a combattere le infezioni virali inducendo apoptosi delle cellule infette mediante³:

- secrezione di citochine e chemochine che richiamano nel sito di infezione le cellule dell'immunità innata;
- stimolazione delle cellule *Natural Killer* a produrre perforine (proteine che formano pori nella membrana della cellula infetta, risultando in un processo apoptotico);
- stimolazione dell'attività fagocitaria dei macrofagi;
- induzione dei neutrofili a produrre specie reattive dell'ossigeno (con conseguente ossidazione a lipidi, DNA e proteine della cellula ospite).

Uno dei primi sistemi a difesa dall'infezione dei virus respiratori è il *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* (MALT), il tessuto linfoide che risponde a stimoli antigenici locali a livello delle mucose (dell'apparato respiratorio, del tratto gastro-intestinale e urogenitale ecc.)¹¹. Esso ha il compito di fornire una protezione totale (sia innata che adattativa) dai patogeni e, nella fattispecie, dai virus respiratori per evitare l'inizio del processo infettivo e infiammatorio a livello epiteliale (Fig. 1). Risulta evidente che nei soggetti con un deficit immunitario (fisiologico o patologico), questa protezione è meno efficace. Dunque, un potenziamento dell'efficienza immunitaria sia locale che sistemica, risulta una valida strategia preventiva delle patologie respiratorie.

FIGURA 1.

Risposta immune a opera del MALT nel tratto respiratorio superiore, in seguito a stimolazione da virus influenzale. Risposta cellula-mediata: le cellule dendritiche presenti in situ attivano i linfociti naïve a seguito di captazione e presentazione degli antigeni virali. Risposta umorale: le IgG diffondono passivamente dal sangue alla mucosa attraverso le cellule epiteliali del tessuto respiratorio; le IgA dimeriche seguono la via endocitotica per essere infine secrete nella mucosa. Questa prima attivazione locale del sistema immunitario ha lo scopo di prevenire l'ingresso del virus nell'apparato respiratorio (da Giancchetti E, Manenti A, Kistner O, et al. How to assess the effectiveness of nasal influenza vaccines? Role and measurement of sIgA in mucosal secretions. Influenza Other Respir Viruses 2019;13:429-37, mod.).



Ruolo dell'interleuchina-6 nelle infezioni respiratorie virali

La risposta immunitaria a un patogeno è molto articolata e finemente regolata e numerosi segnali vengono emessi per reclutare cellule immunitarie e combattere l'infezione su più fronti. Uno dei segnali più forti, marker della prima fase della risposta immunitaria è l'Interleuchina-6 (IL-6)¹², che recentemente è oggetto di dibattito scientifico a causa del suo coinvolgimento nella gravità clinica dei pazienti affetti da COVID-19¹³. Se da un lato parecchi studi hanno dimostrato che IL-6 svolge un ruolo essenziale per definire un'appropriata risposta immune durante le

infezioni virali¹⁴⁻¹⁹, altri lavori ne indicano un coinvolgimento nella riattivazione dell'infezione, poiché la sua over-espressione sembra promuovere la persistenza del virus nell'apparato respiratorio²⁰⁻²⁷. Questa divergenza di opinione scientifica è rispecchiata dall'azione pleiotropica dell'IL-6, sia proinfiammatoria che antinfiammatoria. IL-6 è prodotta non solo da svariati tipi di cellule immunitarie (macrofagi, cellule dendritiche, linfociti T e B), bensì anche da tessuti non immunitari (cheratinociti, mastociti e fibroblasti). Una volta legata al suo recettore (IL-6R), questa citochina, mediante la via JAK/STAT3, promuove l'attivazione di altre citochine e la produzione di proteine implicate nella regolazione immunitaria e nell'infiammazione²⁸.

L'attività biologica di IL-6 si estrinseca in 3 punti principali:

1. controllo del differenziamento dei monociti a macrofagi mediante regolazione della produzione di *Macrophage Colony Stimulating Factor* (M-CSF)²⁹;
2. inibizione della maturazione cellule dendritiche mediante il *pathway* di STAT3³⁰;
3. promozione della risposta linfocitaria di tipo T_H2 a discapito della polarizzazione verso i T_H1 ³¹.

In particolare, IL-6 stimola i linfociti T CD4+ a produrre IL-4, la firma citochinica dei T_H2 e, contemporaneamente, inibisce la produzione di IFN- γ , molecola distintiva dei T_H1 . Alcune evidenze sperimentali dimostrano però che l'intervento dell'IL-6 non sia riso-

lutivo di tutti i tipi di infezioni respiratorie virali. Infatti, sembra che alcuni virus possano eludere l'azione di IL-6 e sfruttarla a proprio vantaggio per annullare la *clearance* virale. I meccanismi non sono ancora ben noti, ma sembra che²⁸:

- IL-6 riduca l'attività di linfociti T CD8+ e cellule *Natural Killer* promuovendo la persistenza del virus;
- IL-6 inibisca l'apoptosi delle cellule infettate dal virus favorendo dunque la replicazione virale.

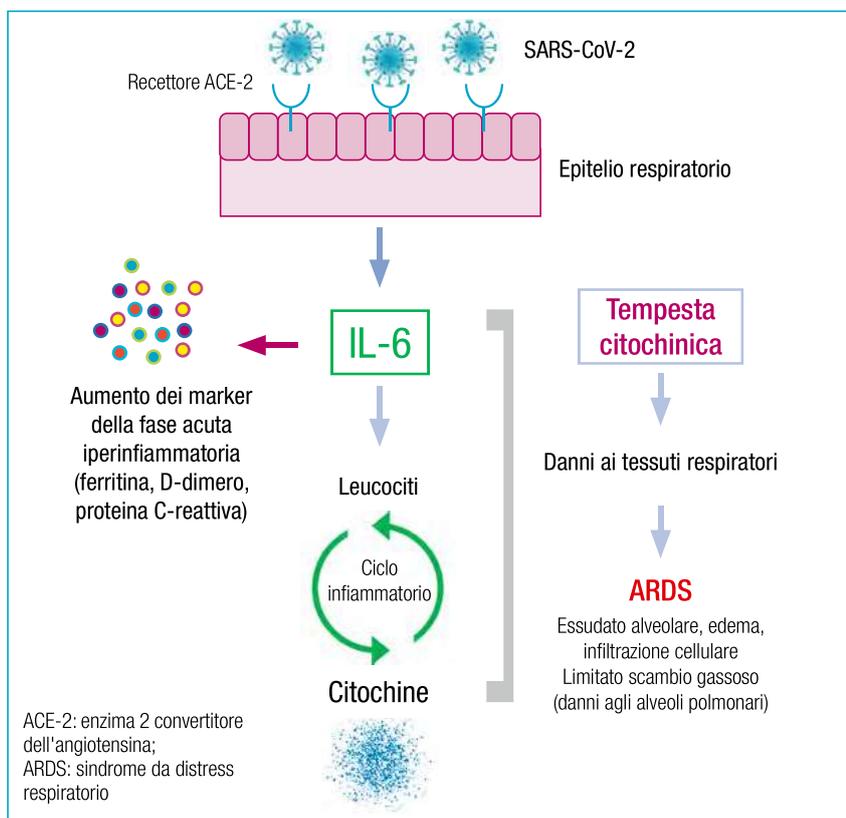
Normalmente l'attivazione dell'IL-6 segue una fase di crescita con un picco nei primi 3-5 giorni di infezione, tendendo a scemare sino a livelli minimi nei giorni successivi. In alcune infezioni respiratorie, tra cui COVID-19, sono stati individuati livelli costantemente elevati di IL-6, la quale non segue il suo fisiologico andamento ma rimane persistente. La tempesta citochinica provocata da IL-6 genera un importante danno al tessuto respiratorio, come evidenziato dai pazienti COVID-19 in terapia intensiva nei quali è stata riscontrata un'elevata concentrazione di questa citochina¹³. Inoltre, l'eccessiva e persistente produzione di IL-6 impedisce una normale regolazione dell'attività linfocitaria, incrementando il rischio di fenomeni autoimmunitari, ad esempio ne è stata dimostrata l'associazione con l'artrite reumatoide³². Recentemente un ristretto gruppo di pazienti cinesi affetti da COVID-19 (con alti livelli di IL-6) è stato trattato con tocilizumab (anticorpo monoclonale impiegato nell'artrite reumatoide per bloccare il recettore IL-6R e spegnere la tempesta citochinica) ottenendo risultati positivi³³: ciò supporta l'ipotesi di uno stretto coinvolgimento del *pathway* molecolare di IL-6 e gravità del quadro clinico dei pazienti COVID-19.

Modulazione della risposta immunitaria con Pidotimod nelle infezioni virali

Negli ultimi anni i farmaci immunostimolanti hanno assunto un ruolo sempre più rilevante per l'azione che rivestono sul sistema immunitario. Tra questi, il Pidotimod è un derivato timico sintetico la cui efficacia è testimoniata dalla cospicua letteratura scientifica in merito. Il Pidotimod agisce sia a monte, nel timo,

FIGURA 2.

Modello proposto per l'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti COVID-19 gravi. L'ingresso del coronavirus è mediato dalla presenza dei recettori ACE-2 sulla superficie delle cellule epiteliali respiratorie. Tale meccanismo porta alla sovrapproduzione di IL-6 che: i) stimola la produzione di massa di citochine proinfiammatorie (tra cui IL-6 stessa mediante circuito a feedback positivo); ii) stimola il rilascio di marker della fase acuta iperinfiammatoria. Questa tempesta citochinica genera un forte danno tissutale (specialmente respiratorio) con conseguente sviluppo di complicazioni cliniche quali l'ARDS (da Farooqi F, Dhawan N, Morgan R, et al. *Treatment of severe COVID-19 with tocilizumab mitigates cytokine storm and averts mechanical ventilation during acute respiratory distress: a case report and literature review. Trop Med Infect Dis* 2020;5:112, mod.).



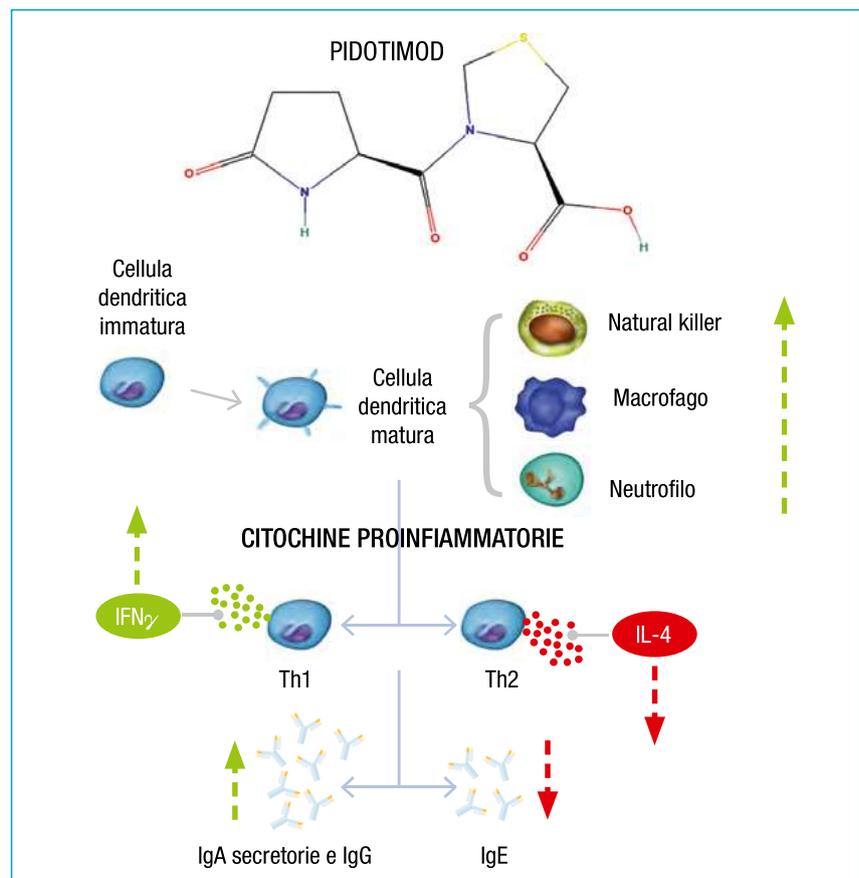
incrementando le popolazioni immunitarie atte alla clearance virale, sia a valle, a livello sistemico, potenziando l'immunità innata cellulare e umorale³⁴. Inizialmente promuove lo switch delle cellule dendritiche tissutali dallo status immaturo a quello maturo, simulando l'azione di un antigene patogeno. Aumentando l'espressione dei recettori TLR-2, TLR-7 e HLA-DR nelle cellule dendritiche attivate, ne potenzia lo spettro di riconoscimento dei patogeni e la funzione di Antigen Presenting Cell (APC). I recettori TLR-2 e -7 innescano la produzione di varie citochine proinfiammatorie, tra cui IL-12, che stimola l'attività delle cellule Natural Killer e dei linfociti T CD8+ con conseguente produzione di IFN- γ , citochina ad azione chemiotattica nei confronti di macrofagi e neutrofili. A livello del MALT, l'IL-12 stimola i linfociti T CD4+ naïve a produrre IFN- γ che, con meccanismo autocrino a feedback positivo, spingono il differenziamento dei linfociti naïve verso i T_H1, a sfavore dei T_H2. Successivamente, i T_H1 interagiscono e attivano i linfociti B selezionando i cloni che producono IgG e IgA secretorie³⁵. Queste ultime costituiscono un importante meccanismo di difesa delle prime barriere respiratorie contro i virus a livello delle mucose.

L'azione efficace del Pidotimod nel combattere le infezioni respiratorie virali è stata dimostrata³. Un importante studio ha mostrato che la somministrazione del farmaco comporti un aumento dei TLR-2 (facilitando il riconoscimento dei patogeni) ma nessun incremento nei livelli di ICAM, evitando così di facilitare l'accesso virale all'epitelio respiratorio e svolgendo quindi un ruolo protettivo da infezioni di HRV⁹. Altri studi hanno dimostrato che l'azione del Pidotimod non è accompagnata da un eccessivo effetto pro-infiammatorio che rischia di causare un danno alle vie aeree. Anzi, è stato dimostrato che Pidotimod è in grado di spegnere l'effetto di alcuni marker pro-infiammatori come Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1, associato associato a bronchioliti virali ricorrenti nei bambini) e di favorire l'effetto antinfiammatorio di NLRP12, molecola chiave nel regolare l'eccessiva risposta a uno stimolo esogeno³.

Dunque, è ipotizzabile che il Pidotimod, modulando la risposta del sistema immuni-

FIGURA 3.

Meccanismo di azione di Pidotimod. Pidotimod stimola la maturazione delle cellule dendritiche conferendo uno spettro di riconoscimento dei patogeni più variegato e potente. Le cellule dendritiche attivate inducono il potenziamento della protezione immunitaria offerta da Neutrofili, Macrofagi e Natural Killer (in termini di numero di cellule ed efficienza) e portano alla produzione di citochine pro-infiammatorie che promuovono il differenziamento dei linfociti T naïve a linfociti Th1, a discapito dei Th2. I Th1 a loro volta comunicano con Neutrofili, Macrofagi e Natural Killer mediante segnalazione citochinica (prevalentemente IFN-gamma, si abbassano quindi i livelli di altre citochine quale IL-4 prodotta dai Th2) potenziandone ulteriormente l'azione immunitaria. Successivamente i Th1 inducono la produzione di IgA secretorie e IgG che vengono rilasciate nelle mucose, a discapito delle IgE (da Ferrario BE, Garuti S, Braido F, et al. Pidotimod: the state of art. Clinical and Molecular Allergy 2015;13:8, mod.).



tario, possa essere impiegato efficacemente nel trattamento e nella prevenzione di nuove infezioni respiratorie virali, specialmente quelle in cui l'agente eziologico elude il meccanismo protettivo offerto da IL-6 e lo rivolta contro l'organismo stesso. Infatti, la polarizzazione dei linfociti T naïve verso il fenotipo T_H1 sfavorisce i T_H2 e potenzia una via alternativa di azione del sistema immunitario, fornendo una protezione più solida delle vie di accesso mucosali sfruttate da questi virus. Una prima evidenza di ciò deriva da un recentissimo studio italiano nel quale l'utiliz-

zo di Pidotimod in pazienti paucisintomatici per COVID-19 si è associato a significativa riduzione della durata dei sintomi³⁶.

Conclusioni

Le infezioni respiratorie (specialmente del tratto inferiore) virali continuano a rappresentare una delle principali cause di morte a livello globale, con particolare riferimento ai bambini e agli anziani. Il sistema immunitario meno maturo e/o responsivo di questi pazienti, li rende più esposti a contrarre un'infezione. Sebbene le strategie vaccinali

e antivirali risultino efficaci, esse mirano a specifici virus o ceppi virali e richiedono lunghe tempistiche per la realizzazione. Ciò rappresenta un grosso problema, specialmente quando emerge un nuovo ceppo virale, come nella recente epidemia di COVID-19, per cui la popolazione risulta scoperta dal punto di vista immunitario.

La risposta del sistema immunitario a un'infezione respiratoria virale non segue mai delle vie nette per combattere un nuovo patogeno, ma l'intero sistema collabora creando un network di informazione mediante le citochine e le cellule immunitarie e cercando di eradicare l'infezione in maniera rapida ed efficiente. Classicamente la risposta dei linfociti T_H1 è attivata in risposta a patogeni intracellulari (ad es. i virus) mentre la risposta dei T_H2 si attiva in presenza di patogeni extracellulari (ad es. gli elminti). La letteratura scientifica mostra però come queste due non siano del tutto distinte e che in alcune infezioni virali anche la risposta dei T_H2 può essere coinvolta e prevalere sui T_H1 . Nel caso delle infezioni respiratorie, un coinvolgimento dei T_H2 può risultare in un danno all'epitelio respiratorio, come visto nei pazienti COVID-19 soggetti a una tempesta citochinica a carico di IL-6. Un aiuto fondamentale può derivare dall'utilizzo di farmaci immunomodulanti come il Pidotimod, il quale inibendo la via dei T_H2 e favorendo i T_H1 , non solo favorisce una consistente copertura immunitaria, ma impedisce anche che quei virus che eludono il meccanismo instaurato da IL-6 possano aggravare il quadro clinico del paziente affetto. Dunque, questa classe di farmaci può risultare una valida strategia per prevenire le infezioni respiratorie virali, alternativamente a una terapia antivirale o a una strategia vaccinale.

Bibliografia

- European Respiratory Society. The Global Impact of Respiratory Disease- Second Edition. Forum of International Respiratory Societies 2017.
- Simon AK, Hollander GA, McMichael A, et al. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015;282:1-12.
- Puggioni F, Alves-Correia M, Mohamed M-F, et al. Immunostimulants in respiratory diseases: focus on Pidotimod. *Multidiscip Respir Med* 2019;14:31.
- Ferrario BE, Garuti S, Braido F, et al. Pidotimod: The state of art. *Clin Mol Allergy* 2015;13:1-10.
- De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, et al. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523-34.
- Duffy S. Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PLoS Biol* 2018;16:1-6.
- Ji W, Wang W, Zhao X, et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020;92:433-40.
- Blaas D, Fuchs R. Mechanism of human rhinovirus infections. *Mol Cell Pediatr* 2016;3:16-19.
- Othumpangat S, Regier M, Piedimonte G. Nerve growth factor modulates human rhinovirus infection in airway epithelial cells by controlling ICAM-1 expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;302:1057-67.
- Corjon S, Gonzalez G, Henning P, et al. Cell entry and trafficking of human adenovirus bound to blood factor X is determined by the fiber serotype and not hexon:heparan sulfate interaction. *PLoS One* 2011;6:e18205.
- Randall TD, Mebius RE. The development and function of mucosal lymphoid tissues: a balancing act with micro-organisms. *Mucosal Immunol* 2014;7:455-66.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6:a016295.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
- Lauder SN, Jones E, Smart K, et al. Interleukin-6 limits influenza-induced inflammation and protects against fatal lung pathology. *Eur J Immunol* 2013;43:2613-25.
- Yang ML, Wang CT, Yang SJ, et al. IL-6 ameliorates acute lung injury in influenza virus infection. *Sci Rep* 2017;7:1-11.
- Kopf M, Baumann H, Freer G, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature* 1994;368:339-42.
- Harker JA, Lewis GM, Mack L, et al. Late interleukin-6 escalates T follicular helper cell responses and controls a chronic viral infection. *Science* 2011;334:825-9.
- Luo J, Zhang B, Wu Y, et al. Recombinant rabies virus expressing interleukin-6 enhances the immune response in mouse brain. *Arch Virol* 2018;163:1889-95.
- Kuo TM, Hu CP, Chen YL, et al. HBV replication is significantly reduced by IL-6. *J Biomed Sci* 2009;16:41.
- Wu W, Dietze KK, Gibbert K, et al. TLR ligand induced IL-6 counter-regulates the anti-viral CD8+ T cell response during an acute retrovirus infection. *Sci Rep* 2015;5:10501.
- Hou W, Kang HS, Kim BS. Th17 cells enhance viral persistence and inhibit T cell cytotoxicity in a model of chronic virus infection. *J Exp Med* 2009;206:313-28.
- Hou W, Jin YH, Kang HS, et al. Interleukin-6 (IL-6) and IL-17 synergistically promote viral persistence by inhibiting cellular apoptosis and cytotoxic T Cell function. *J Virol* 2014;88:8479-89.
- Martinez NE, Sato F, Kawai E, et al. Regulatory T cells and Th17 cells in viral infections: Implications for multiple sclerosis and myocarditis. *Future Virol* 2012;7:593-608.
- Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1: PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation. *Front Immunol* 2016;7:550.
- Jin YH, Hou W, Kang HS, et al. The role of interleukin-6 in the expression of PD-1 and PDL-1 on central nervous system cells following infection with Theiler's murine encephalomyelitis virus. *J Virol* 2013;87:11538-51.
- Zheng J, Shi Y, Xiong L, et al. The expression of IL-6, TNF- μ and MCP-1 in respiratory viral infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol Res* 2017;2017:8539294.
- Borges ÁH, O'Connor JL, Phillips AN, et al. Factors associated with plasma IL-6 levels during HIV infection. *J Infect Dis* 2015;212:585-95.
- Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, et al. The role of interleukin 6 during viral infections. *Front Microbiol* 2019;10:1057.
- Chomarat P, Banchereau J, Davoust J, et al. IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat Immunol* 2000;1:510-4.
- Park S-J, Nakagawa T, Kitamura H, et al. IL-6 regulates in vivo dendritic cell differentiation through STAT3 activation. *J Immunol* 2004;173:3844-54.
- Diehl S, Rincón M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol* 2002;39:531-6.
- Srirangan S, Choy EH. The role of Interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2:247-56.
- Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol* 2020;92:814-8. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
- Mahashur A, Thomas PK, Mehta P, et al. Pidotimod: In-depth review of current evidence. *Lung India* 2019;36:422-33.
- Di Paolo A. Il trattamento delle infezioni respiratorie acute con le immunoterapie: Pidotimod. *Rivista SIMG* 2020;27(1):50-3.
- Ucciferri C, Barone M, Vecchiet J, et al. Pidotimod in Paucisymptomatic SARS-CoV2 Infected Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020;12:e2020048.